



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Hepatite C e Miopatia, um caso clínico

Filipe Miguel Madureira Lebre Mendes

Julho'2018



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Hepatite C e Miopatia, um caso clínico

Filipe Miguel Madureira Lebre Mendes

Orientado por:

Prof. Doutor Rui Tato Marinho

Julho'2018

Resumo

O vírus da hepatite C constitui um problema de saúde pública a nível mundial com possibilidade de evolução para cirrose para carcinoma hepatocelular. É um vírus oncogénico, estimando-se que infete 70 milhões de pessoas em todo o mundo.

Está em documentada a associação do vírus da hepatite C a diversas manifestações extra-hepáticas, como por exemplo a crioglobulinemia. No entanto, é muito rara a associação da hepatite C a doenças musculares. Os Vírus são a causa mais comum não bacteriana de miosite. Normalmente estas miopatias infecciosas apresentam-se com mialgias difusas, de instalação progressiva e falta de força de predomínio proximal.

Apresenta-se um caso clínico duma doente de 55 anos portadora do vírus da hepatite C com queixas e sintomas sugestivos de miopatia: fadiga geral, fraqueza muscular dos membros inferiores, dificuldade marcada em realizar tarefas da vida diária com cerca de 10 anos de evolução. Realizou biópsia muscular com alterações sugestivas de miopatia inflamatória.

Foi tratada para hepatite C com os novos antivirais de ação direta (Grazoprevir+Elbasvir), com resposta viral sustentada e marcada melhoria clínica e laboratorial.

É feita revisão teórica sobre o tema discutindo caso a relação causa-efeito entre o vírus da hepatite C e a miopatia, incluindo todos os poucos artigos sobre esta relação.

Palavras-chave: Miopatia; Vírus Hepatite C; Antivirais de ação direta; Miopatias Inflamatórias; Biópsia Muscular

Abstract

The Hepatitis C virus is a world health problem with complication like cirrhosis that can progress to hepatocellular carcinoma. Is an oncogenic virus with estimation of 70 million people worldwide.

Is very well known extra-hepatic manifestations of hepatitis C virus, like cryoglobulinemia, although is not very well documented in medical literature, the association between muscular diseases and hepatitis C infection. The viruses are the most common cause of myositis of nonbacterial origin. Usually these infectious myopathies present with diffuse myalgia, multifocal myositis, and a muscle weakness in proximal muscles.

It is presented a clinical case of a patient with 55 years old, with hepatitis C infection with complaints and symptoms that suggest myopathy like: fatigue, general muscle weakness, and very hard to maintain normal lifestyle habits with 10 years of evolution. Muscle biopsy done with myopathic changes.

The patient had access to the new antiviral drugs, the new direct-acting agents (Grazoprevir+Elbasvir), with sustained virologic response and clinical and laboratorial improvement.

Subsequently is done a theoretical revision of the topic with most of the few publications of this topic.

Key words: Myopathy; Hepatitis C virus; New direct-acting agents. Inflammatory Myopathies, Muscle Biopsy,

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
Agradecimentos.....	6
Lista de Abreviaturas.....	7
I- Introdução.....	8
II- Apresentação do caso clínico.....	9
III- Revisão Teórica do tema.....	11
1- Miopatias.....	12
2- Miopatias Adquiridas.....	13
2.1- Miopatias Inflamatórias.....	13
2.1.1- Dermatomiosite.....	14
2.1.1- Poliomiosite.....	14
2.1.1- Miosite Necrotizante Autoimune.....	14
2.1.1- Miopatia de Corpos de Inclusão.....	15
2.2- Miopatias Infeciosas.....	15
2.2.1- Miopatias Virais.....	18
3. Hepatite C e Miopatia.....	20
3.1- Patogénese.....	21
3.2- Prevalência VHC/Miopatia.....	22
4. Diagnóstico.....	23
5. Tratamento e Prognóstico.....	29
IV- Conclusão.....	31
V- Referências	32

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que, de alguma forma ou de outra me tem acompanhado nesta longa caminhada. Em especial à minha família, aos meus pais Luis Lebre e Manuela Madureira, ao meu irmão, aos meus avós (tia também) por todo o apoio incondicional que tem manifestado ao longo deste percurso.

Um agradecimento também ao Serviço de Gastreenterologia do Hospital de Santa Maria em especial ao Prof.Doutor Rui Tato Marinho por ter aceitado acompanhar-me na realização deste trabalho, e por toda a disponibilidade e saber que o caracteriza, fiquei muito grato pela oportunidade.

Ao serviço de Neurologia e sua equipa com destaque para a Dra. Luísa de Albuquerque e Dr. Rafael Roque por todo o saber e colaboração que tiveram na realização deste trabalho.

Por último agradecer também a todos os meus amigos e colegas com quem tive o privilegio de conviver todos estes anos.

Lista de Abreviaturas

AINES – Anti-Inflamatórios não esteroides

AST/TGO- Aspartate aminotransferase

ALT- Alanina aminotransferase.

ARN- Acido Ribonucleico

CK- Creatinina Fosfoquinase

EMG- Eletromiografia

HTLV-1 - Human T-lymphotropic vírus / Vírus linfotrópico da célula T humana

LES- Lúpus Eritematoso Sistêmico

MCDTs- Meios complementares de diagnostico

MHC-1- Major Histocompatibility complex 1.

PCR- Polymerase chain reaction

PALOP- Países de Africanos de Língua Oficial Portuguesa.

RVS- Resposta Viral Sustentada

TC- Tomografia Computorizada

VHC – Vírus da Hepatite C

VHB – Vírus da Hepatite B

VIH- Vírus da Imunodeficiência Humana

I. Introdução

O vírus da Hepatite C constitui um problema de saúde pública a nível mundial sendo uma das principais causas de doença hepática crónica. Mundialmente estima-se que sejam portadores, cerca de 71 milhões de pessoas com o vírus da hepatite C. ^[1] Na União Europeia, estima-se que estejam infetados cerca de 5.6 milhões de pessoas.^[2] No caso de Portugal em tempos se estimava uma prevalência de aproximadamente de 1%, que corresponde atualmente a cerca de 80.000 doentes infetados pelo vírus da hepatite C. ^[3] São conhecidas as complicações do vírus da Hepatite C como a fibrose hepática e cirrose, e cerca de 10-40% dos indivíduos com cirrose evolui em 10 anos para carcinoma hepatocelular. Porém já existe uma série de estudos que também relatam a associação do vírus da Hepatite C a diversas manifestações extra-hepáticas. As mais estudadas e conhecidas são por exemplo a crioglobulinemia ou a porfíria cutânea tarda.^[4] ^[5] Contudo existe também uma manifestação extra-hepática que tem sido vagamente descrita na literatura médica, a associação entre o vírus da Hepatite C e a Miopatia Inflamatória ^[6]

É neste contexto que neste trabalho iremos descrever um caso clínico de uma doente com hepatite C crónica, concomitantemente com um quadro miopático e posteriormente uma revisão teórica do tema.

II. Apresentação do Caso

Doente com 55 anos, sexo feminino, natural e residente em São Tomé na região de Cantagalo, melanodérmica, sem antecedentes relevantes, vem em 2000 a Portugal devido a um acordo de saúde entre Portugal e os PALOP. Residiu em Portugal desde esse ano até 2005, em 2002 apresenta HCV positivo, (com fator de risco, trabalhou entre 1998 e 2015 como técnica de análises clínicas em São Tomé). Foi confirmado por ARN-VHC por PCR.

Durante esse período foi seguida no Hospital Fernando Fonseca onde realizou biopsia hepática, que de acordo com a doente não apresentava alterações.

Voltou a São Tomé em finais de 2005 e desde então, por um longo período, revela queixas progressivas de fadiga geral, principalmente ao nível dos membros inferiores, parestesias e lombalgias que pioram ao longo dos anos com impacto nas atividades da vida diária. Referia dificuldade marcada em subir escadas, levantar-se de cócoras, de cadeiras baixas ou subidas íngremes. Refere também ocasionalmente caibras sem fasciculações.

Desde final de 2015 reside em Lisboa e devidos à persistência das queixas dirigiu-se ao Hospital de Santa Maria onde iniciou seguimento em Neurologia onde se constatou manobras miopáticas positivas e força proximal nas coxas grau 3 e 4, tendo o reflexo-osteo-tendinosos diminuídos, sem alterações de sensibilidade. Foi pedido meios de complementares de diagnóstico(MCDTs) incluindo a CK, função tiroideia, anticorpos antinucleares, serologia HIV, juntamente um EMG dos MIs, uma TC-Lombar e uma biopsia muscular (deltoide esquerdo). Os Anticorpos para o HIV foram negativos, a TC-Lombar e o EMG revelaram-se sem alterações, o mesmo da função tiroideia e anticorpos nucleares, o doseamento da CK revelou um valor na ordem dos 995 U/L. Considerou-se a possibilidade de alterações miopáticas, propondo a neurologia terapêutica com corticoides que devido a esse facto encaminhou a doente em abril de 2016 para a consulta de gastroenterologia devido à infeção do VHC.

Na consulta de gastroenterologia em Maio de 2016 foram solicitados, ecografia abdominal que não evidenciou alterações, elastografia hepática transitória que revelou ausência de fibrose (4,5 KpA). A carga vírica de 126.600 UI/L e um genótipo 4h.A serologia do VHB e novamente VIH revelaram-se negativas.

Perante estes dados inicia tratamento em agosto de 2016 com sofosbuvir+ledipasvir durante doze semanas.

Em novembro de 2016, o resultado da biópsia muscular (ver figura 1) conclui alterações miopáticas, mas inespecíficas, sem alterações inflamatórias claras, granulomas, vasculites, sendo expressão dos produtos de MHC-1 pode associar-se a miopatias inflamatórias

Em Maio de 2017 após tratamento com sofosbuvir e ledipasvir, o ARN do VHC apresenta-se negativo, objetivando uma resposta sustentada. Ao mesmo tempo apresenta melhoria clínica das queixas miopáticas, já com força proximal 4 em 5 e doseamento da CK a descer, encontrando-se em 780 U/L, diminuindo nos próximos seis meses até chegar a valores normais em janeiro 2018. (ver gráfico 1). Foi suspensa a terapêutica com corticoides.

Foi realizado uma pesquisa do ARN viral na biópsia em janeiro de 2018 (após tratamento), sendo não detetável.

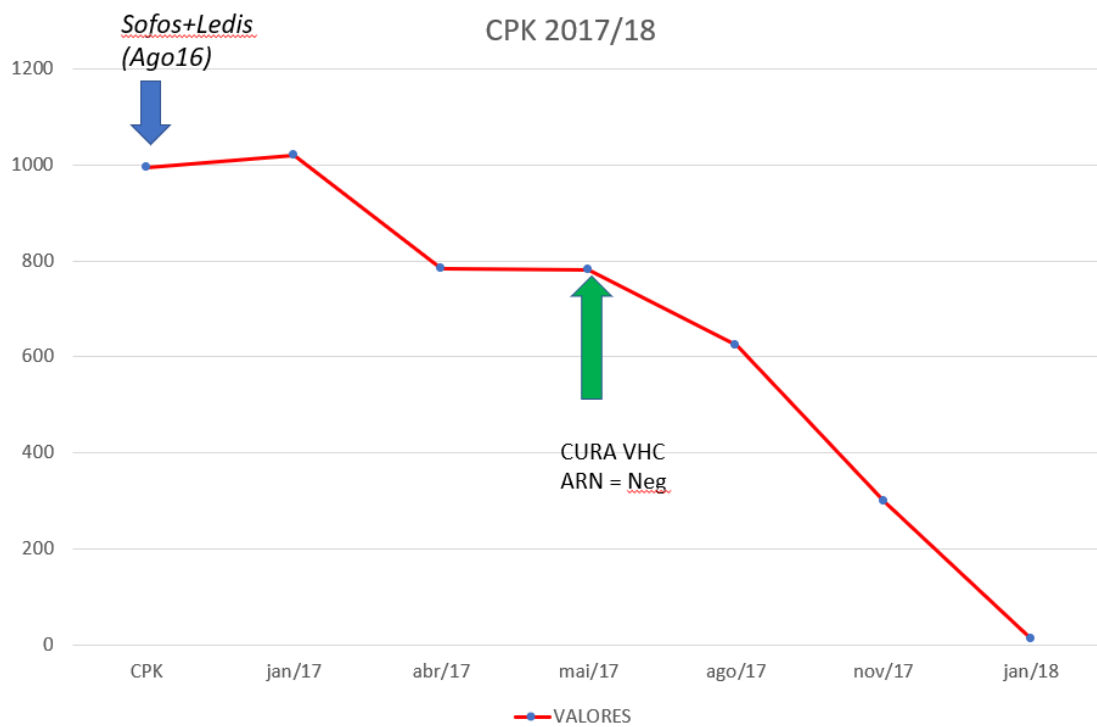


Gráfico 1- Evolução analítica da CPK/CK.

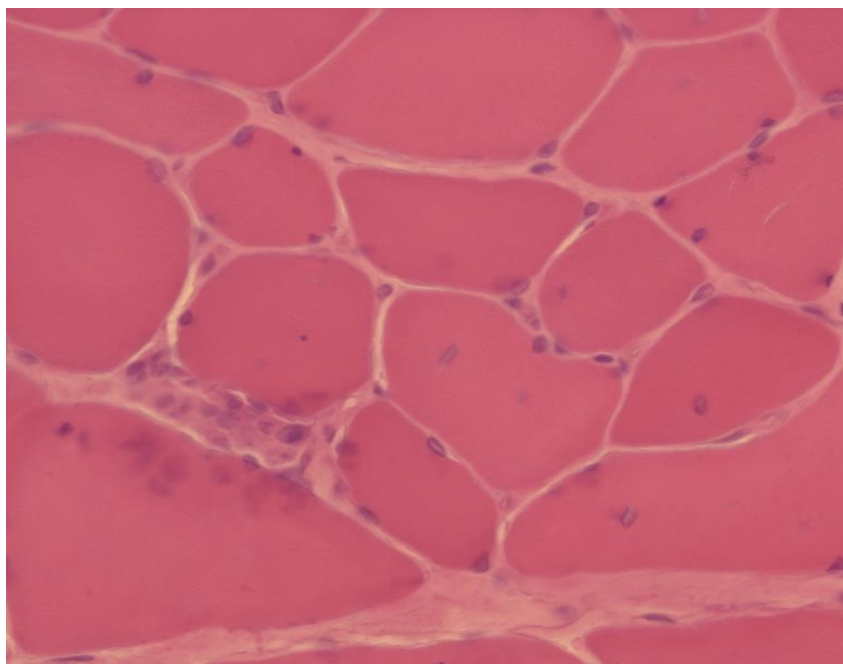


Figura 1- Fibras atrofiadas redondas, aumento dos núcleos interiorizados, aumento do tecido conjuntivo do endomísio, fibras em necrose. (Laboratório Neuropatologia HSM novembro 2016- musculo deltoide)

III. Revisão Teórica do tema

1. Miopatias

Miopatias são doenças que afetam o tecido muscular que se caracterizam sobretudo, por falta de força muscular, em geral de predomínio proximal, de instalação progressiva. Existem alterações quer clínicas quer laboratoriais, que as distinguem das outras doenças do músculo, onde podemos encontrar as doenças que afetam a unidade nervo-musculo, nervo periférico ou o próprio nervo motor. As miopatias podem afetar a estrutura ou o metabolismo do próprio músculo. Por isso em pacientes com suspeita de doença muscular, é necessário primeiro classificar o local exato da lesão e caso a lesão for no próprio músculo, o próximo passo será classificar a causa da miopatia. [7]

As miopatias podem ser classificadas em duas categorias principais: hereditárias ou adquiridas. [7]

Miopatias Hereditárias	Miopatias Adquiridas
- Miopatias Congénitas	- Miopatias Tóxicas
- Distrofias Musculares	- Miopatias Endócrinas
- Miopatias Metabólicas	- Miopatias Inflamatórias
- Miopatias da Mitocondriais	- Miopatias associadas a outras
- Miotonias	doenças sistémicas
- Canalopatias	

Tabela 1- Classificação das Miopatias. (Adaptado do artigo: Barohn, R.J., Dimachkie, M.M. and Jackson, C.E. (2014) A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. *Neurologic Clinics*, 32, 569–593.)

2. Miopatia Adquiridas

2.1 Miopatias Inflamatórias

As Miopatias Inflamatórias são o maior grupo dentro da classificação das miopatias com maior potencialidade para um tratamento. São um grupo heterogéneo que se pode classificar com base na sua clínica e fisiopatologia em 4 sub-grupos: dermatomiosite, polimiosite, miosite necrotizante autoimune e miosite de corpos de inclusão. (ver figura 2)

Em termos gerais pacientes com miopatias inflamatórias têm dificuldade marcada em realizar tarefas básicas do dia a dia que necessitem dos membros distais, tais como levantar de uma cadeira, subir escadas ou mesmo levantar alguns objetos.^[8]

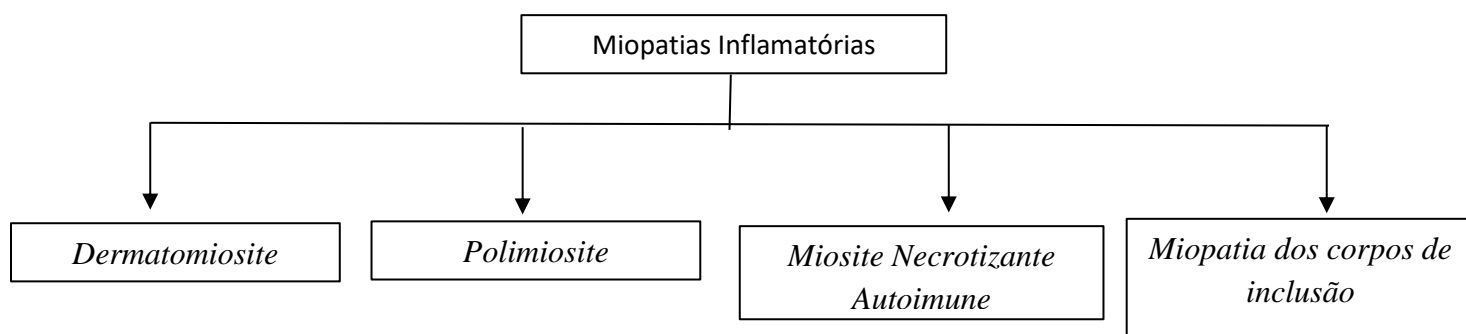


Figura 2- Tabela com divisão das Miopatias Inflamatórias adaptado de Hilton-Jones, D. (2001) Inflammatory muscle diseases. *Current Opinion in Neurology*, 14, 591–596.

Em termos epidemiológicos as miopatias inflamatórias são raras, existem muito poucos casos documentados. Entre 1947 e os anos 90 a incidência das miopatias inflamatórias é de apenas 0.4-1.0 casos em cada 100.000 habitantes. Nos Estados Unidos um recente estudo sobre a dermatomiosite, calculou a incidência entre 1.4-5.8 de casos por cada 100.000 habitantes com mais casos no lado feminino e com aumento da idade. A Polimiosite noutro estudo teve o valor mais elevado de incidência, respetivamente 9,7 por cada 100.000 habitantes, no entanto alguns autores e especialistas alertam que a poliomiosite está sobre diagnosticado.^[9]

2.1.1 Dermatomiosite

A dermatomiosite é de início agudo ou insidioso em que existe fraqueza dos músculos proximais e pode acontecer em qualquer grupo etário. A juntar a fraqueza proximal, existe comitantemente dor muscular, rash cutâneo nas mãos e dedos, calcificação subcutânea e prurido. Alguns doentes queixam-se de dispneia, pois podem estar afetados alguns músculos ventilatórios e também de disfagia, neste caso devido a envolvimento esofágico e faríngeo, de doença cardíaca congestiva.^{[9][8]}

2.1.2 Polimiosite

A polimiosite é mais rara e de diagnóstico de exclusão. Tipicamente a polimiosite apresenta fraqueza progressiva dos flexores do pescoço e dos membros proximais com uma evolução de semanas a meses. Ao contrário da dermatomiosite não apresenta o rash cutâneo nem casos na infância. Em um terço dos pacientes é possível o aparecimento de disfagia. Pode haver manifestações extra musculares como a miocardite ou doença intersticial.^{[9][8]}

2.1.3 Miosite necrotizante autoimune

A Miosite necrotizante autoimune é a causa de 19% de todas as miopatias inflamatórias. Pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais prevalente na idade adulta sendo em contexto agudo ou subagudo. No contexto agudo, desenvolve-se rapidamente em dias e semanas, no entanto o subagudo a sua evolução é mais lenta, mas com valores CK muito mais elevados. Pode desenvolver-se sem outras doenças conhecidas e está relacionada em pacientes com cancro, com doenças do tecido conjuntivo (esclerodermia por exemplo), contexto pós certas infeções virais e também com o uso de estatinas, na qual pode haver um agravamento da doença mesmo após a paragem da toma destes medicamentos.^[8]

2.1.4 Miopatia dos corpos de inclusão

A miopatia dos corpos de inclusão é a mais comum miopatia inflamatória nos adultos com mais de 50 anos. Num dos últimos estudos na Austrália e nos Estados Unidos estima-se que a miopatia dos corpos de inclusão, seja de 51.3 a 70 casos por milhão. Num estudo dos Estados Unidos a incidência estimada foi de 7.9 casos por milhão entre os anos 80 e 90 do século passado. A doença tem um início insidioso, e evolui num período de anos. Essa evolução pode ser nalguns casos assimétrica (pode ser mais severa numa extremidade, ou só numa parte do corpo) e progride com o tempo, simulando distrofia muscular ou doença progressiva do nervo motor. Os sinais clínicos para diagnóstico incluem envolvimento dos músculos distais, em especial os extensores do pé e os flexores dos dedos, atrofia dos antebraços e dos quadríceps. É frequente as quedas devido a fraqueza muscular dos quadríceps, causando instabilidades nos joelhos. Os músculos axiais da face também podem estar afetados, causando camptocormia (Flexão para a frente da coluna vertebral torácico-lombar) ou queda da cabeça. Disfagia ocorre em mais de 50% dos pacientes. ^{[8][9]}

2.2 Miopatias Infeciosas

Na literatura médica, não existe um consenso na classificação das miopatias infecciosas. Muitos autores classificam as miopatias infecciosas como um sub-grupo das miopatias inflamatórias.^{[10] [8][11][12]} Já em outras classificações as miopatias infecciosas estão classificadas dentro das Miopatias Adquiridas mas separadas das miopatias inflamatórias.^[13] Existe ainda um conjunto de autores^{[14][15]} que nem referem a existência das miopatias infecciosas dentro das suas classificações.

As miopatias infecciosas são conhecidas como infecção no músculo, que pode ser causada por bactérias, fungos, parasitas ou vírus. (Tabela 2). No passado as miopatias infecciosas estavam confinadas a certas regiões do globo. Hoje em dia com a era da aviação, qualquer país está conectado e em poucas horas, podem aparecer casos em regiões do globo nunca antes relatados.^[11] Apesar desse padrão hoje multi-regional é raro existirem muitos casos, devido a resistência do músculo a infecções. Quando existem casos, normalmente é devido a trauma muscular onde existe dano e exposição das fibras musculares suscetíveis a infecção, a dano cirúrgico, a insuficiência vascular ou estados imunossuprimidos.^[16]

As miopatias infecciosas quando acontecem são causadas em grande parte por infecções bacterianas em que os agentes mais comuns são das espécies “*staphylococcus* e *streptococcus*“ em que a sua patogênese pode ser devido a trauma, insuficiência vascular, cirurgia, disseminação hematogênea, ou estado imunocomprometido.^[17]

As infecções virais, por fungos e parasitas apesar de mais raras também podem causar uma miopatia de origem infecciosa. A patogênese das infecções não bacterianas é por infecção direta das fibras musculares por via hematogênea ou por mecanismos imunitários.^[16] As infecções por fungos estão muitas vezes relacionadas com doentes em estado imunocomprometido.^[17]

Classificação das Miopatias Infeciosas

Miosites Virais
Miosite Aguda
Influenza A and B
Coxsackie
Subaguda/miosite crónica
Retroviral-related myopathies
HIV-related myopathy
HTLV-1 polymyositis
Hepatitis C virus
Outras
Epstein–Barr, parainfluenza, cytomegalovirus, Syncytial virus, herpes simplex, herpes zoster, echovirus, adenovirus, arbovirus (dengue), West Nile virus, hepatitis B virus
Miosites Bacterianas
Pyomyositis (Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes and others)
Clostridial myositis
Malignant necrotizing streptococcal myositis
Others (tuberculosis, actinomycosis, Lyme disease, leptospirosis, leprosy)
Miosites a Fungos
Candidiasis, Cryptococcosis, Mucormycosis, Sporotrichosis, Histoplasmosis.
Miosites a parasitas
Protozoan
Toxoplasmosis
Trypanosomiasis
Sarcosporidiosis
Microsporidiosis
Malaria
Cestodes
Cysticercosis
Hidatidosis or echinococcosis
Nematodes
Trichinosis
Outras doenças parasitárias
Coenurosis, Sparganosis, visceral larva migrans, (toxocara canis), Cutaneous larva migrans (Ancylostoma canis), Dracunculosis, etc.

Tabela 2- Tabela adaptada do artigo Crum-Cianflone, N.F. (2010) Nonbacterial myositis. *Current Infectious Disease Reports*, 12, 374–382.

2.2.1 Miopatias Virais

Os Vírus, a causa mais comum não bacteriana de miosite, normalmente apresenta-se com mialgias difusas, miosite multifocal, ou/ e rabdomiólise. O vírus da Influenza tipo A e B é o mais descrito na literatura, mas existe uma série de outros vírus implicados como mostra a tabela 2, entre eles destacam-se os enterovirus, VIH, HTLV-1, e os vírus da Hepatite B e C.

VIRUS INFLUENZA

As miopatias associadas ao vírus influenza ocorrem geralmente em crianças, sendo mais raro nos adultos. A razão deve-se a existência de células imaturas nas crianças, que devido a isso estão também mais predispostas a apanhar a infeção. É mais comum a associação aos vírus tipo B que o A, talvez devido à presença de uma glicoproteína única no tipo B que faz com que o vírus seja mais miotrópico. O mecanismo patofisiológico por detrás é ainda muito incompreendido, pensa-se que seja ou por mecanismo imunológico ou por infeção direta das fibras musculares. Existem já diversos casos documentados que sugerem a infeção das próprias fibras musculares pelo vírus influenza. Em outros casos de biopsia muscular, está descrito casos de edema e de infiltrados de células polimorfonucleares e mononucleares.^[16] No caso do vírus influenza existe a possibilidade de causar rabdomiólise potencialmente fatal, com envolvimento renal em que nestes casos é mais associado ao tipo A do que ao tipo B. De salientar que atualmente com as vacinas espera-se uma queda de casos de miopatias associadas a vírus influenza.^[11]

ENTEROVIRUS

Os enterovirus, onde se inclui os coxsackie vírus tipo A e B e o ECHOvirus podem também causar miosite.

Dentro deste grupo destaca-se o coxsackie vírus tipo B que é o mais comum de causar miosite, manifestando-se como pleurodinia epidémica (também conhecida por doença de Bornholm) acontece mais predominantemente na faixa pediátrica.

Tipicamente sintoma mais característico é uma dor perfurante intensa no peito, especialmente nos espaços intercostais. Adicionalmente já foram descritos casos de rabdomiólise devido a coxsackie e ECHOvirus.

A sua patogénese de miosite, é inconclusiva até à data, sendo que há biopsias musculares com alterações degenerativas necrozantes das fibras musculares com estruturas ao estilo picornavírus. A terapia é sintomática, a doença resolve em poucos dias, mas existem já alguns casos de recorrência de pleurodinia.^[17]

VIRUS VIH

Os portadores do vírus VIH, podem desenvolver uma série de doenças do musculo esquelético, que inclui as miopatias, sendo a polimiosite a forma mais clássica e a rabdomiólise. A sua fisiologiapatologia, estará mediada por citocinas ou pelo sistema imunitário, pois já foram descobertas partículas virais de VIH dentro das células linfoides que estão há volta das fibras musculares. Existe um caso de um paciente com polimiosite co-infectado com vírus do VIH e da Hepatite C e não foram encontradas partículas virais no musculo usando PCR. A doença muscular pode ocorrer em qualquer altura durante infeção de VIH, quer do tipo aguda ou crónica. O diagnostico é maioritariamente por exclusão e outras causas de miopatias que são comuns em pacientes com VIH devem ser excluídas, como por exemplo a medicação (zidovudine e didanosine) e infeções oportunistas. ^[17]

HTLV-1

O vírus HTLV-1 é a uma das causas de leucemia/linfoma das células T e paraparésia espástica tropical associada a mielopatia. É endémico nas regiões da Caraíbas, no continente africano, no Japão, e no sul dos Estados Unidos. Polimiosite tem sido diagnosticado em associação a infeções por HTLV-1 nos locais endémicos. Tal como o VIH o mecanismo patológico, é provavelmente de etiologia imuno-mediada. ^[11]

HEPATITE B

Existem na literatura médica já vários casos descritos de VHB ligados a polimiosite. Embora raro, existe a possibilidade de o vírus da VHB causar destruição celular fora do fígado, neste caso nos músculos. ^[18] Está descrito até na literatura médica um caso de polimiosite associada a VHB e hepatocelular carcinoma, em que o possível mecanismo fisiopatológico seria um processo autoimune estimulado pelo tumor que levou à expansão de células T CD8 que invadiram as fibras musculares e que resultou na libertação de citocinas que causaram a inflamação muscular. ^[19] Noutros dois casos de polimiosite e VHB, o próprio DNA do vírus e antígenos foram encontrados intactos dentro das fibras musculares. ^[20]

3. Hepatite C e Miopatia

Uma infeção crónica pelo VHC pode desencadear diversas manifestações extra-hepáticas. São exemplo a crioglobulinemia, a glomeronefrite membranoproliferativa, a porfíria cutânea tarda, fibrose pulmonar idiopática, vasculite leucocitoclastica, artrite reumatoide, poliartrite nodosa, síndrome de Sjogren e tiroidite autoimune. ^[21] Outros autores incluem mais manifestações extra-hepáticas do foro imunológico como LES, sarcoidose, síndrome anti-fosfolípidos, granulomatose de Wegner, artrite das células gigantes, e miopatia inflamatória. ^[22] Atualmente na literatura existem também casos descritos de associação de infeção crónica por VHC e doenças endócrino-metabólicas, cardiovasculares e neuropsiquiátricas. ^{[22][4]}

Apesar de todas estas manifestações extra-hepáticas na literatura médica as próprias miopatias inflamatórias são raras. A ligação entre o VHC e a miopatia é conhecida e descrita em todos os tipos de miosite, desde dermatomiosite, polimiosite, miosite de corpos de inclusão e miopatia necrotizante autoimune. ^[23]

3.1 Patogénese

O mecanismo patogénico mais provável por detrás destes casos de miopatia associada a VHC deve-se provavelmente a uma reação imuno-mediada devido à presença do VHC. [23][6] [24] Existe casos publicados que mostram a presença do VHC nas próprias fibras musculares, e que nestes casos, o VHC pode ser a causa principal da miosite.

É descrito a possibilidade de o VHC estar envolvido no processo que leva à expressão das moléculas de MHC-1, recrutamento de células-T e formação do complexo de ataque à membrana pelo complemento. É de notar que a associação entre ativação do complemento e dano às células dos hepatócitos devido ao VHC está documentada em vários casos e que neste caso o mecanismo poderá ser idêntico. [6]

Noutro artigo existe o relato de dois pacientes com miopatia inflamatória/VHC em que existe uma infeção das próprias fibras musculas pelo VHC. Os autores acreditam que existe forte possibilidade de relação causa-efeito do VHC e miosite. No entanto os mesmo autores explicam que não conseguem comprovar, se o vírus consegue replicar-se dentro das fibras musculares. Existe a possibilidade da infeção viral levar à degeneração muscular mas que este processo necessita de mais investigação. [24]

Outros autores num caso de miosite de corpos de inclusão, referem que a cronicidade da infeção viral por VHC leva ao aumento do stress oxidativo e que isso poderá contribuir para a ocorrência da miosite. [25]

Tem sido publicado nos últimos anos, alguns casos de pacientes com dermatomiosite em que foi descoberto incidentalmente estarem infetados com VHC, e também casos com cronicidade VHC e carcinoma hepatocelular. Até hoje continua por explicar a patogénese que explique a relação de dermatomiosite e o VHC. Porém é sugerido por certos autores que anticorpos contra a enzima Aminoacil-tRNA sintetase que incluem autoanticorpos contra Jo1 e Mi2 sejam a explicação. [26]

3.2 Prevalência VHC/Miopatia

A prevalência do VHC em casos de miopatias, não está bem documentada na literatura médica.

Apenas três estudos analisaram a prevalência de VHC numa série de casos com miopatia inflamatória e descobriram infecção de VHC em 12 de 126 casos, cerca de 9.5% do total. Num total de 36 casos publicados associação é maior com a polimiosite, sendo 23 casos dos 36 totais. ^[27]

Em contraste um case-control estudo no Japão estimou a prevalência de infecção de VHC em 114 pacientes com biopsia positiva para miosite de corpos de inclusão e em 44 pacientes com polimiosite, diagnosticado na mesma altura. No resultado do seu estudo, Uruha e sua equipa citam que existe maior prevalência de infecção por VHC no grupo de miosite de corpos por inclusão cerca de 33 pacientes (24.1%) do que no grupo de polimiosite (3.7% e 3.4%). Concluíram no seu estudo que a prevalência de infecção de VHC na população Japonesa sugere a possível causa-efeito do vírus na fisiopatologia da miosite dos corpos de inclusão. ^{[28][29]}

4. Diagnóstico

O Diagnóstico de uma suspeita de miopatia, começa com uma boa história clínica e exame físico. A história clínica deverá ajudar o médico a categorizar o tipo de miopatia de acordo com a tabela 1, inclinando seu diagnóstico numa miopatia adquirida ou hereditária. A juntar a isso os dados do exame físico com particularidade a distribuição da fraqueza muscular devem inclinar para uma escolha correta do diagnóstico. [7]

Para o diagnóstico de miopatia inflamatória clinicamente deve haver ocorrência subaguda e simétrica de fraqueza e fadiga muscular, mais proeminentemente nos músculos proximais com marcada influência nas atividades de vida diárias do paciente, e resultados laboratoriais que suportem alterações inflamatórias e degeneração das fibras musculares. [30] (Tabela 3).

As miopatias inflamatórias partilham características clínicas semelhantes como fraqueza muscular progressiva, sobretudo dos músculos proximais como já foi notificado anteriormente, elevação das enzimas musculares (em especial da CK, mas também outras como a lactato desidrogenase ou mesmo a aldolase) e a inflamação documentada na biopsia muscular. [30][9]

É necessário avaliar a função tiroideia, pois o hipotireoidismo pode causar fraqueza muscular proximal e enzimas elevadas com mioedema e pseudohipertrofia, normalmente sem infiltração linfomonócítica e necrose isolada, que são mais comuns no hipertireoidismo. De salientar também que o hipercortisolismo e híper/hipoparatiroidismo podem também reproduzir um quadro de subagudo de miopatia e confundir o correto diagnóstico. [31]

Procedimentos para o diagnóstico das miopatias inflamatórias.

História clínica de fraqueza/fadiga muscular
Exame físico: atrofia muscular, fraqueza, rash cutâneo, envolvimento dos joelhos, coração, pulmão.
História prévia de medicação
História familiar de doença reumática ou doença muscular
Enzimas musculares (CK,LD,AST,ALT e Aldolase)
Biopsia Muscular
Ressonância magnética do tecido muscular em T1 e T2
Eletromiografia
Auto anticorpos associados e específicos de miosites

Tabela 3- Tabela adaptada do artigo Lundberg, I.E., Miller, F.W., Tjärnlund, A. and Bottai, M. (2016) Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *Journal of Internal Medicine*, 280, 39–51. tools for diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies)

Das enzimas musculares, a creatinina quinase (CK) é o marcador mais sensível, o seu doseamento é recomendado e faz parte da avaliação dos pacientes com fraqueza muscular ou mialgias.^{[32][9]} Todavia nem sempre valores elevados de CK quer dizer doença muscular, há certas pessoas com valores elevados sem sintomatologia. Os valores também estão elevados em alguns medicamentos como por exemplo as Estatinas (que também causam mialgias) e claro também no exercício físico extenso com sessões de longas horas. Sendo que é maior a elevação em pessoas que não estão habituadas a realizar exercício físico regularmente, daí ser necessário avaliação da CK após vários dias sem exercício físico e ter atenção à medicação. Existe também diferenças raciais, sendo mais comum as pessoas de raça negra terem valores mais elevados de CK. ^[32] Contudo é de salientar que no caso de miopatia associado a VHC os achados clínicos podem variar, desde a possibilidade de encontrar casos com elevação residuais das enzimas musculares e/ou fraqueza muscular ligeira e esporádica que leva a dificuldades de diagnóstico final. ^[26]

Outros meios complementares de diagnóstico importantes são a eletromiografia e os estudos neurofisiológicos. Estes últimos podem ajudar a separar as miopatias das neuropatias. Sendo que nas miopatias espera-se valores normais nos estudos neurofisiológicos, a não ser que haja em conjunto uma neuropatia. ^{[9][33]}

A eletromiografia já por si, é um elemento extremamente importante que pode apoiar na elaboração do diagnóstico das miopatias, sendo um complemento à história clínica e exame objetivo. Muitos hospitais não têm acesso a estudos histológicos e genéticos, e a eletromiografia acaba por ser nesses casos a técnica mais usada para rastreamento das miopatias. ^[34] A eletromiografia é uma técnica de monitorização da atividade elétrica das membranas excitáveis das células musculares, que constituem a unidade motora, representando os potenciais de ação deflagrados por esse grupo de células ao longo do tempo. ^[35]

Nas Miopatias, a atividade elétrica das unidades motoras das células musculares encontra-se diminuída, com menor amplitude e duração, e aumento da polifase. (figura 5 e 6). ^{[33][34][35]}

O aumento da incidência polifásica também pode ocorrer quer na miopatia quer na neuropatia, sendo que o único parâmetro geralmente considerado específico para miopatia é a diminuição média da duração do potencial elétrico da unidade motora.

Infelizmente nem sempre estes parâmetros alterados podem afirmar um diagnóstico de miopatia, visto que eles apenas refletem uma perda ou um bloqueio de fibras musculares dentro da unidade motora. Daí que exista um universo de doenças neuromusculares que podem simular resultados sugestivos de miopatia na eletromiografia. ^[34]

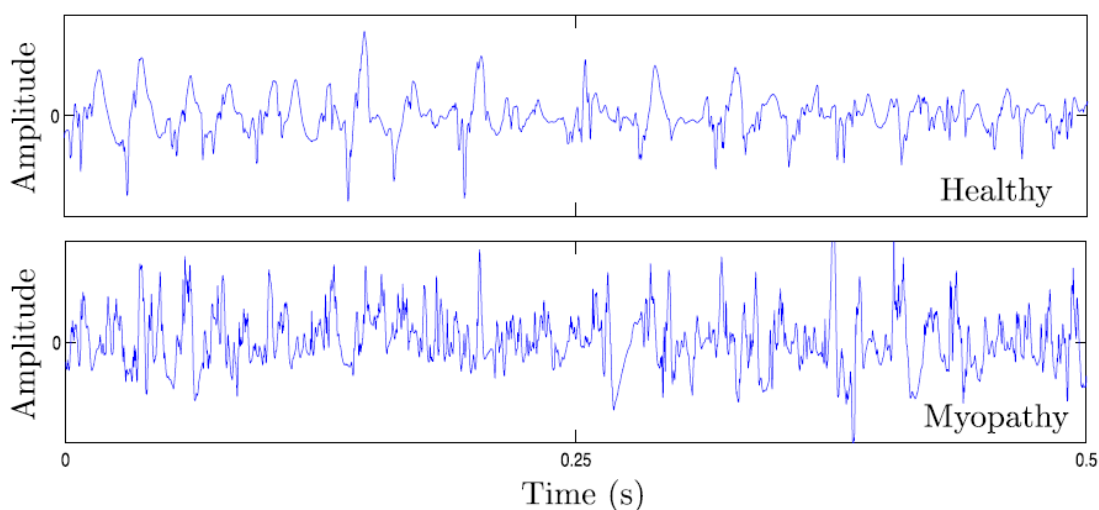


Figura 5- 0,5 segundos de um traço eletromiográfico de um musculo deltoide, de um a paciente saudável (gráfico topo) VS um paciente com uma miopatia (gráfico de baixo) Referência: *Bue, B.D. and Killian, J.M. (2013) Classification and Diagnosis of Myopathy from EMG Signals *. 2013*

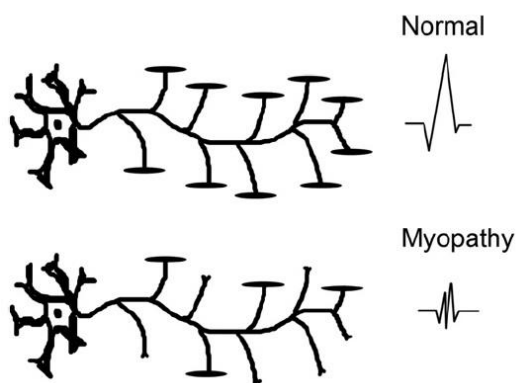


Figura 6- Modelo fisiológico da unidade motora nas miopatias. O processo patológico nas miopatias resulta das disfunção e queda das fibras musculares na unidade motora. Os nervos motores e seus axónios não são afetados. Daí que atividade elétrica das unidades motoras das células musculares encontra-se diminuída, com menor amplitude e duração, e aumento da polifase. Referência: *Paganoni, S. and Amato, A. (2013) Electrodiagnostic Evaluation of Myopathies. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America, 24, 193–207.*

Por último, existe a biopsia muscular, que é o procedimento mais frequentemente e o “gold standart” que permite o diagnóstico definitivo para o doente. É de extrema importância para a diferenciação das miopatias hereditárias/adquiridas das distrofias musculares, que trazem muitas dúvidas para os médicos. A biopsia muscular permite também já dentro das miopatias a diferenciação entre miopatia inflamatória e metabólica, permitindo dirigir terapêutica mais adequada e nalguns casos melhora clínica para os pacientes.^{[9][36]}

Tradicionalmente os músculos que são referenciados, para biopsia muscular incluem o deltoide, o bíceps e o quadríceps, pois pelas normas, são os melhores músculos para biopsia devido à alta percentagem de fibras e bom tamanho de fibras presentes. Dos tecidos musculares está provado que o musculo deltoide é melhor que o bíceps para o estudo anatomopatológico, pois tem uma localização mais proximal que o bíceps e a juntar a isso está comprovado que as miopatias têm envolvimento mais ao nível dos músculos proximais. O músculo gastrocnémio e tibial anterior são também boas escolhas em casos de doenças com sinais e sintomas a nível distal dos membros inferiores.^[36]

As características mais comuns de uma miopatia numa biopsia muscular, são diferenciação do tamanho das fibras, com fibras hipertrofiadas ou atrofiadas. As fibras atrofiadas são normalmente arredondadas ao contrário das fibras angulares e pontiagudas observadas nas atrofias neurogénicas. As fibras hipertrofiadas, normalmente ao crescer dividem e são referidas como fibras em separação. Fibras degenerativas e regenerativas estão espalhadas num musculo miopático (ver figura 1), sendo que as mais pequenas são identificadas por terem núcleos aumentados e uma coloração azulado com o coloração hematoxilina-eosina é de notar que a coloração fica mais azul devido a maior concentração de RNA dentro das células. Outros fenómenos de alterações miopáticas na biopsia são o aumento de núcleos interiorizados provocados por danos antigos de exposição muscular à miopatia e ao aumento devido a fibrose, quer das camadas do tecido conjuntivo quer do endomísio e do perimísio (figura 1).^[37]

Em relação a achados na biopsia num contexto de miopatia por VHC, os achados são semelhantes aos descritos, com atrofia de algumas fibras com núcleos interiorizados, com fibras em necrose, aumento da camada perimísio e mais raramente a presença de células inflamatórias no endomísio. (linfócitos, CD4 e macrófagos, pode estar presente também algum numero de células B e CD8. ^{[38][39]} (ver figura 7)

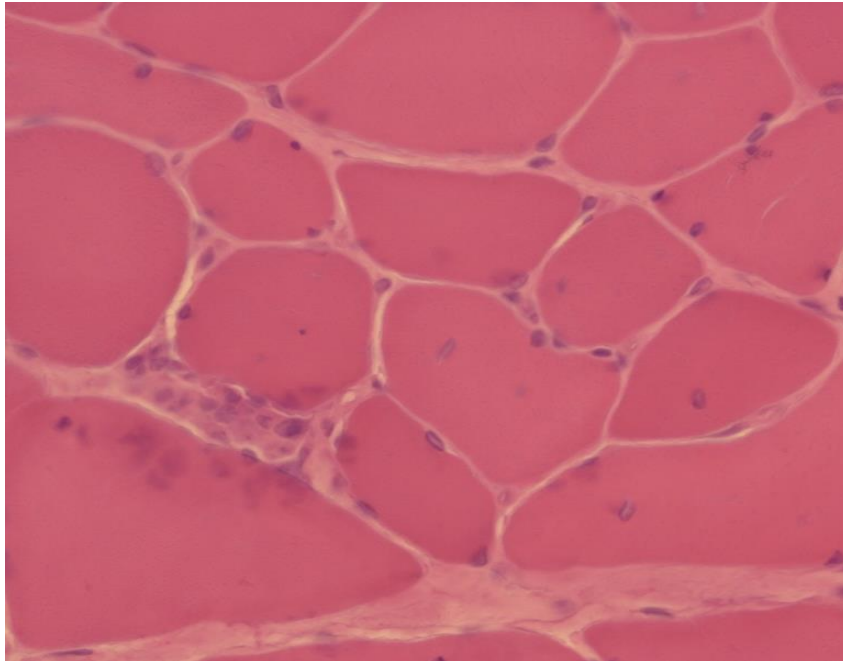


Figura 1- Fibras atrofiadas redondas, aumento dos núcleos interiorizados, aumento do tecido conjuntivo do endomísio, fibras em necrose. (Laboratório Neuropatologia HSM novembro 2016- musculo deltoide)

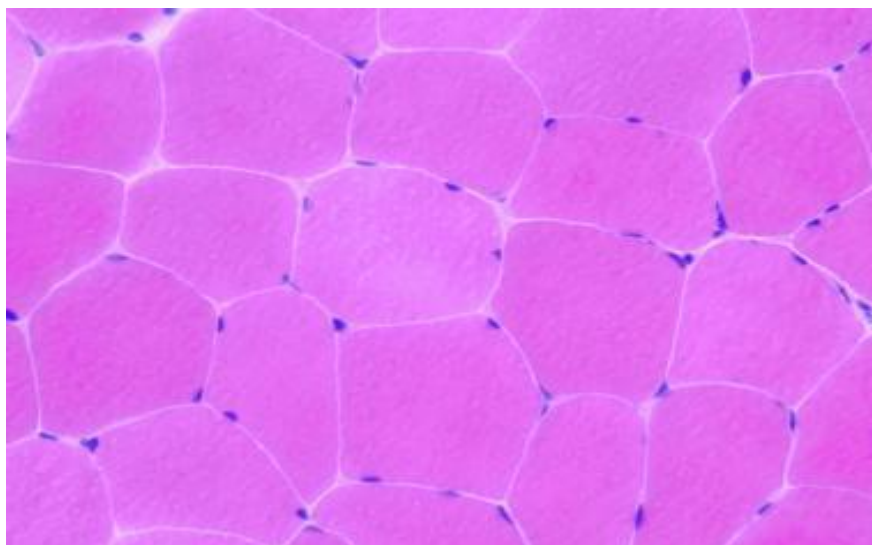


Figura 2- Amostra de tecido muscular não patológico, sem alterações miopáticas

5. Tratamento e Prognóstico

A baixa prevalência e a heterogeneidade de expressão clínica das miopatias inflamatórias bem como a falta de critérios de diagnóstico bem estabelecidos dificultam a condução de ensaios clínicos, e, conseqüentemente, o estabelecimento de uma abordagem terapêutica adequada e padronizada. Além disso é necessário também perceber que toda a estratégia vai depender da gravidade da miopatia e de identificação de fatores de mau prognóstico.^{[40][41][42]} O tratamento nas miopatias inflamatórias é acima de tudo à base de corticoides e nalguns casos junta-se a azatioprina ou metotrexato. De salientar que a eficácia deste tratamento à base de corticoides é muito reduzida na miopatia de corpos de inclusão.^{[25][40][42][41]} No entanto sendo este caso uma miopatia infecciosa provavelmente devido ao VHC, o tratamento acaba por se dirigir ao agente etiológico. Sendo que o principal objetivo do tratamento é atingir uma resposta viral sustentada (RVS), que é definida por ausência de ARN-VHC detetável no soro doze semanas após suspensão da terapêutica. O RVS indica a inexistência de virémia, ou seja, a infeção viral foi curada.^[43]

A terapêutica para o VHC esteve limitada durante muitas décadas ao uso do interferão e mais tarde associado a ribavirina, com taxas de cura relativamente baixas. Desde 2011 que surgiram os primeiros antivirais de acção directa, o boceprevir e telaprevir, inibidores da protease (proteína NS3/4A) que aumentaram as taxas de resposta para 90% em alguns genótipos, mas os regimes recomendados na época continuaram a incluir ribavirina e interferão com efeitos secundários indesejados, e foram rapidamente abandonados.^{[44][45] [46]}

Atualmente temos à nossa disposição fármacos de acção directa que atuam inibindo as enzimas como a protease, a polimerase do vírus e proteína NS5A. Desde 2015 que apareceram novos antivirais de acção directa sem a necessidade de inclusão no esquema terapêutico de ribavirina ou interferão.^[47]

Recentemente foi publicado neste ano de 2018 um artigo sobre antivirais pangénótipicos como o Glecaprevir e Pibrentasvir que conseguem em cerca de 8 ou 12 semanas, taxas de RVS acima dos 95% chegando em alguns casos 99.1%(em 8 semanas de tratamento) e 99.7% (em 12 semanas de tratamento) contra o genótipo 1 do VHC e de 95% contra génótipo 3 do VHC.^[48]

O Prognóstico destes doentes após a terapêutica com os novos antivirais de acção direta é muito positivo com melhoria clínica devido e às excelentes taxas de RVS que se consegue, com muitos casos acima dos 90%.

IV- Conclusão

A relação entre miopatia e vírus da Hepatite C está muito pouco documentada na comunidade científica. Aliás em Portugal não existe um único caso descrito desta relação entre o vírus e a miopatia desde o aparecimento do vírus da Hepatite C no Mundo. Apesar de estar descrito em alguma literatura médica a associação entre o vírus e a miopatia, são muito poucos os casos a nível mundial e isso vai resultar numa maior dificuldade por parte do corpo clínico em identificar com rapidez e clareza o diagnóstico correto, a par disso as próprias miopatias inflamatórias são raras o que leva ao desconhecimento da grande maioria dos clínicos destas patologias. Por isso será importante divulgação de casos como este, para efetuar mais rapidamente e com maior clareza o diagnóstico.

Neste caso parece-nos a nosso ver existir uma relação causa-efeito entre o vírus da Hepatite C e a miopatia. Podendo essa relação ser direta, em que o vírus causava dano estrutural às fibras musculares ou indireta, por mecanismos de autoimunidade humoral devido à infeção sistémica com dano estrutural das fibras musculares pelo sistema imunitário. Sendo de realçar a importância que os novos antivirais contra a Hepatite C tiveram na melhoria das queixas miopáticas.

A evolução destes casos clínicos permite suspeitar que a melhoria das queixas miopáticas resulta da terapêutica dirigida especificamente contra o vírus da Hepatite C, visto que houve melhorias ao nível clínico e laboratoriais após a terapêutica.

V- Referências

1. Pawlotsky, J.M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G., et al. (2018) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*, **xxx**. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
2. Papatheodoridis, G. V., Hatzakis, A., Cholongitas, E., Baptista-Leite, R., Baskozos, I., Chhatwal, J., et al. (2018) Hepatitis C: The beginning of the end—key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *Journal of Viral Hepatitis*, **25**, 6–17.
3. Anjo, J., Café, A., Carvalho, A., Doroana, M., Fraga, J., Gíria, J., et al. (2014) O impacto da hepatite C em Portugal. *GE Jornal Português de Gastroenterologia*, **21**, 44–54. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0872817814000277>.
4. Negro, F., Forton, D., Craxì, A., Sulkowski, M.S., Feld, J.J. and Manns, M.P. (2015) Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*, **149**, 1345–1360. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.035>.
5. Lunel, F. and Musset, L. (1998) Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Journal of Hepatology*, **29**, 848–855.
6. Villanova, M., Caudai, C., Sabatelli, P., Toti, P., Malandrini, A., Luzi, P., et al. (2000) Hepatitis C virus infection and myositis: a polymerase chain reaction study. *Acta Neuropathol.(Berl)*, **99**, 271–276.
7. Barohn, R.J., Dimachkie, M.M. and Jackson, C.E. (2014) A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. *Neurologic Clinics*, **32**, 569–593.
8. Marinos C. Dalakas, M.D. (2015) Inflammatory muscle diseases. *The new england journal of Medicine*, **N Engl Med**, 1734–47.
9. Malik, A., Hayat, G., Kalia, J.S. and Guzman, M.A. (2016) Idiopathic inflammatory myopathies: Clinical approach and management. *Frontiers in Neurology*, **7**.
10. Neto, E. dos R. (2008) Miopatias inflamatórias no idoso. *Apps.Einstein.Br*, **6**, 48–54.

11. Chimelli, L. (2007) Infective myopathies. *Handbook of Clinical Neurology*, **86**, 303–319.
12. Castro, C. and Gourley, M. (2012) Diagnosis and treatment of inflammatory myopathy: Issues and management. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, **4**, 111–120.
13. Karla, A., Sohsten, A. Von, Darcy, C. and Bersot, A. Miopatas e Anestesia.
14. Chiodo, A. (2013) Acquired myopathy/dystrophies. *PM and R*, **5**, S74–S80.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2013.04.004>.
15. Miller, F.W. (2009) Classification of Idiopathic Inflammatory Myopathies. 2009: 10.1007/978-1-60327-827-0_2.
16. Crum-Cianflone, N.F. (2010) Nonbacterial myositis. *Current Infectious Disease Reports*, **12**, 374–382.
17. Crum-Cianflone, N.F. (2008) Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clinical Microbiology Reviews*, **21**, 473–494.
18. Mihas, A.A., Kirby, J.D. and Kent, S.P. (2015) Polymyositis. 2015.
19. Thanapirom, K., Aniwan, S. and Treeprasertsuk, S. (2014) Polymyositis Associated with Hepatitis B Virus Cirrhosis and Advanced Hepatocellular Carcinoma. *ACG case reports journal*, **1**, 167–9.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4435311&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
20. Capasso, M., Di, M.A., Comar, M., Robuffo, I., Gambi, A., Crovella, S., et al. (2006) The association of chronic hepatitis B and myopathy. *Neurology*, **67**, 1467–1469.
21. Satoh, J., Eguchi, Y., Narukiyo, T., Mizuta, T., Kobayashi, O., Kawai, M., et al. (2000) Necrotizing myopathy in a patient with chronic hepatitis C virus infection: a case report and a review of the literature. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, **39**, 176–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10732841>.

22. A Flores-Chávez, JA Carrion , X Forns, M.R.-C. (2010) Extrahepatic manifestations associated with chronic hepatitis C infections in Poland. *Adv Med Sci*, **55**, 67–73.
23. Zoccolella, S., Serlenga, L., Amati, A., Lavolpe, V., Minerva, N., Agremorz, M., et al. (2006) A case of vacuolar myopathy during the course of chronic hepatitis C. *Functional Neurology*, **21**, 169–171.
24. Ito, H., Ito, H., Nagano, M., Nakano, S., Shigeyoshi, Y. and Kusaka, H. (2005) In situ identification of hepatitis C virus RNA in muscle. *Neurology*, **64**, 1073–1075. <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.WNL.0000154605.02737.FE>.
25. Kase, S., Shiota, G., Fujii, Y., Okamoto, K., Oyama, K., Nakano, T., et al. (2001) Inclusion body myositis associated with hepatitis C virus infection. *Liver*, **21**, 357–360. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L32910561%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0676.2001.210509.x%5Cnhttp://link.kib.ki.se/?sid=EMBASE&issn=01069543&id=doi:10.1034%2Fj.1600-0676.2001.210509.x&atitle=Inclusion+body+m>.
26. Monaco, S., Ferrari, S., Gajofatto, A., Zanusso, G. and Mariotto, S. (2012) HCV-related nervous system disorders. *Clinical and Developmental Immunology*, **2012**.
27. Ramos-Casals, M., Jara, L.J., Medina, F., Rosas, J., Calvo-Alen, J., Mañá, J., et al. (2005) Systemic autoimmune diseases co-existing with chronic hepatitis C virus infection (the HISPAMEC Registry): Patterns of clinical and immunological expression in 180 cases. *Journal of Internal Medicine*, **257**, 549–557.
28. Uruha, A., Noguchi, S., Hayashi, Y., Nonaka, I. and Nishino, I. (2014) High prevalence of hepatitis c virus infection in a Japanese inclusion body myositis cohort. *Arthritis and Rheumatology*, **66**, S968. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71738212%0Ahttp://dx.doi.org/10.1002/art.38914>.
29. Uruha, A., Noguchi, S., Hayashi, Y.K., Tsuburaya, R.S., Yonekawa, T., Nonaka, I., et al. (2016) Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis. *Neurology*, **86**, 211–217.
30. Lundberg, I.E., Miller, F.W., Tjärnlund, A. and Bottai, M. (2016) Diagnosis and

classification of idiopathic inflammatory myopathies. *Journal of Internal Medicine*, **280**, 39–51.

31. Madariaga, M.G., Gamarra, N., Dempsey, S. and Barsano, C.P. (2002) Polymyositis-Like Syndrome in Hypothyroidism: Review of Cases Reported Over the Past Twenty-Five Years. *Thyroid*, **12**, 331–336.
<http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/10507250252949478>.
32. Moghadam-Kia, S., Oddis, C. V. and Aggarwal, R. (2016) Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **83**, 37–42.
33. Paganoni, S. and Amato, A. (2013) Electrodiagnostic Evaluation of Myopathies. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, **24**, 193–207.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2012.08.017>.
34. Liguori, R., Fuglsang-Frederiksen, A., Nix, W., Fawcett, P.R.W. and Andersen, K. (1997) Electromyography in myopathy. *Neurophysiologie Clinique*, **27**, 200–203.
35. Bue, B.D. and Killian, J.M. (2013) Classification and Diagnosis of Myopathy from EMG Signals *. 2013.
36. Moreira, L.A., Batista, S.C., Guerra, M.S.B., Beira, J., Silva, M., Helena, M., et al. (2017) Muscle Biopsy Applied in the Diagnosis of Neurodegenerative. *Revista saúde em foco*, **9**, 82–89. revistaonline@unifia.edu.br.
37. Joyce, N.C. and Jin, L. (2015) HHS Public Access. **23**, 609–631.
38. Di Muzio, A., Bonetti, B., Capasso, M., Panzeri, L., Pizzigallo, E., Rizzuto, N., et al. (2003) Hepatitis C virus infection and myositis: A virus localization study. *Neuromuscular Disorders*, **13**, 68–71.
39. Weidensaul, D., Imam, T., Holyst, M.M., King, P.D. and McMurray, R.W. (1995) Polymyositis, pulmonary fibrosis, and hepatitis C [see comments]. *Arthritis Rheum*, **38**, 437–9 ST–Polymyositis, pulmonary fibrosis, and.
40. Aggarwal, R. and Oddis, C. V. (2012) Therapeutic advances in myositis. *Current Opinion in Rheumatology*, **24**, 635–641.

41. Oddis, C. V., Rider, L.G., Reed, A.M., Ruperto, N., Brunner, H.I., Koneru, B., et al. (2005) International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis and Rheumatism*, **52**, 2607–2615.
42. Cordeiro, A.C. and Isenberg, D.A. (2006) Treatment of inflammatory myopathies. *Postgraduate Medical Journal*, **82**, 417–424.
43. Asselah, T., Marcellin, P. and Schinazi, R.F. (2018) Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure? *Liver International*, **38**, 7–13.
44. Westbrook, R.H. and Dusheiko, G. (2014) Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*, **61**, S58–S68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.012>.
45. Strader, D.B. and Seeff, L.B. (2012) A brief history of the treatment of viral hepatitis C. *Clinical Liver Disease*, **1**, 6–11. <http://doi.wiley.com/10.1002/cld.1>.
46. Rehman, S., Ashfaq, U.A. and Javed, T. (2011) Antiviral drugs against hepatitis C virus. *Genetic Vaccines and Therapy*, **9**, 11. <http://www.gvt-journal.com/content/9/1/11>.
47. Pol, S. and Parlati, L. (2018) Treatment of hepatitis C: the use of the new pangenotypic direct-acting antivirals in “special populations”. *Liver International*, **38**, 28–33.
48. Zeuzem, S., Foster, G.R., Wang, S., Asatryan, A., Gane, E., Feld, J.J., et al. (2018) Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *New England Journal of Medicine*, **378**, 354–369. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1702417>.