

Tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 e comorbidades hepáticas. Relato de caso e revisão da literatura*

The challenge of treating diabetes mellitus type 2 oral antidiabetic agent when liver comorbidities represent a problem. Case report and literature review

Isabela Montefusco Cavalcante Ferreira¹, Samarah Paula Nascente Jorcelino¹, José Maria Cabral²

*Recebido do Grupo Amazonense Interinstitucional de Estudo das Endocrinopatias e Erros Inatos do Metabolismo. Manaus, AM.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A resistência à insulina (RI) desempenha papel fundamental na etiopatogenia do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). A hiperinsulinemia compensatória impede a adequada metabolização dos ácidos graxos, levando ao acúmulo de gordura no hepatócito. A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), na qual a esteatose hepática é a expressão clínica mais comum, têm alta incidência entre os portadores de DM2. Este estudo teve como objetivo discutir os riscos de lesão hepatocelular quando o fígado é exposto a doenças graves e o potencial de hepatotoxicidade de um grupo específico de fármacos.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 51 anos, portador de DM2 e de psoríase numular. História de uso moderado de bebidas alcoólicas por longo período com risco de desenvolver doença hepática alcoólica (DHA). Acresce sorologia positiva para hepatite pelo vírus C (VHC). O fígado palpável, a confirmação da hepatomegalia em exame ultrassonográfico e a elevação das aminotransferases denunciam afecção hepática.

CONCLUSÃO: As interações entre o DM2, DHGNA, DHA, VHC e a psoríase, bem como a toxicidade potencial cruzada dos fármacos indicados para o tratamento dessas comorbidades, representam risco real de agressão hepatocelular. A análise comparativa do perfil de segurança dos antidiabéticos orais (ADO) permite eleger os inibidores da dipeptidilpeptidase 4 (i DPP4) como os fármacos de menor potencial de lesão hepática, considerando que não são, em geral, substratos para o sistema do citocromo CYP450 e não atuam como indutores ou inibidores deste sistema com ações metabolicamente apreciáveis.

Descritores: Doença hepática alcoólica, Doença hepática gordurosa, Inibidores da DPP4, Resistência insulínica, Vírus da hepatite C.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Insulin resistance (IR) plays a key role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (DM2). Compensatory hyperinsulinemia prevents the proper metabolism of fatty acids, leading to accumulation of fat in hepatocytes. The non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in which hepatic steatosis is the most common clinical expression, has a high incidence among DM2 patients. This paper aims to discuss the risk of hepatocellular injury when the liver is exposed to serious diseases, and the potential hepatotoxicity of a specific group of drugs.

CASE REPORT: Male, 51 year-old patient, with DM2 and nummular psoriasis with a history of moderate use of alcoholic beverages for long periods at risk of developing alcoholic liver disease (ALD), and positive serology for hepatitis C virus (HCV). The liver was palpable, the confirmation of hepatomegaly in ultrasound and elevated aminotransferases show liver disease.

CONCLUSION: The interactions between DM2, NAFLD, ALD, HCV and psoriasis, as well as the potential cross-toxicity of drugs indicated for the treatment of these comorbidities, represent real risk of hepatocellular injury. The comparative analysis of the safety profile of oral antidiabetic (OAD) drugs allows the election of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP4 i) as the drugs of lower liver damage potential, considering that generally they are not substrates for the CYP450 system and do not work as inducers or inhibitors of this system with substantial metabolic actions.

Keywords: Alcoholic liver disease, Fatty liver disease, DPP4 inhibitors, Hepatitis C virus, Insulin resistance.

INTRODUÇÃO

Pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doença crônica e progressiva por excelência, têm alta incidência de esteatose hepática resultante da hiperinsulinemia compensatória. A literatura confirma a similaridade fisiopatogênica e a interdependência de várias afecções como o DM2, a esteatose hepática, a hepatite alcoólica e a hepatite pelo vírus C, estando o fígado no centro das atenções. O emprego de determinados fármacos exigidos nos tratamentos rotineiros dessas doenças acentua o risco de comprometimento funcional do órgão, limitando o emprego e os benefícios esperados. A lesão hepática induzida por fármacos pode ser hepatocelular, o que se traduzirá por aumento das aminotransferases (ALT e AST), ou colestático, o que levará ao aumento de bilirrubinas (particularmente da direta, da fosfatase alcalina e da enzima gama-glutaril transferase (G-GT)).

1. Graduandas em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Nilton Lins (UNILins). Manaus, AM, Brasil.

2. Médico Endocrinologista; Coordenador da Disciplina de Endocrinologia e Metabolologia-Universidade Nilton Lins (UNILins); Mestre em Endocrinologia e Metabolologia, Doutorando em Genética Médica (INPA/UNL); Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus, AM, Brasil.

Apresentado em 03 de maio de 2012.

Aceito para publicação em 04 de fevereiro de 2013.

Endereço para correspondência:

Dr. José Maria Cabral

Rua Teresina, 386/7D – Bairro Adrianópolis

69057-070 Manaus, AM.

E-mail: cabralendo@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Os objetivos deste estudo foram discutir os riscos de lesão hepatocelular quando o fígado é exposto a doenças graves e o potencial de hepatotoxicidade de um grupo específico de fármacos.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 51 anos, 66,3 kg, 1,68 m, índice de massa corpórea (IMC) = 23,51 kg/m², circunferência abdominal = 90 cm e pressão arterial = 130 x 80 mmHg, foi atendido no Ambulatório-Escola de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Nilton Lins para controle de DM2 diagnosticado há 10 anos após terapia com glicocorticoide sistêmica instituída para tratar de afecção pruriginosa da pele de início agudo, identificada como psoríase numular. Na ocasião, foi internado devido aos níveis glicêmicos elevados (> 600 mg/dL). Recebeu alta hospitalar com prescrição de insulina e hipoglicemiantes orais (sem identificação dos fármacos). Há anos, não usava qualquer fármaco hipoglicemiante, observando apenas restrição de açúcar e atividade física leve limitada aos afazeres profissionais. Mantinha o metotrexato (MTX) - 2,5 mg 3 vezes por semana e ácido fólico (5 mg/sem), fármacos prescritos para o tratamento da psoríase. Portador de hepatite C (vírus genótipo tipo 1 subtipo a) de diagnóstico recente, faz uso de interferon alfa (IFN-3 milhões de unidades 3 vezes por semana). Queixava-se de sintomas de hiperglicemia e dores nos pés, descritas como “sensações

de agulhada”; pirose e epigastralgia. Relatava consumo moderado de álcool (restrito aos fins de semana) da adolescência até os 42 anos. Negava obesidade, história de cirurgias prévias, transfusões de sangue ou de hemoderivados, acupuntura ou tatuagem. Doador de sangue em 1979, 1988 e 2003. Atividade sexual fora do casamento até os 28 anos, sem uso de preservativo mecânico. Ao exame físico, observa-se a presença de escamas paracetósicas dispersas no tronco, acentuadas e confluentes nos cotovelos e dorsos das mãos (Figuras 1, 2 e 3). Ausência de lesões de pseudo-

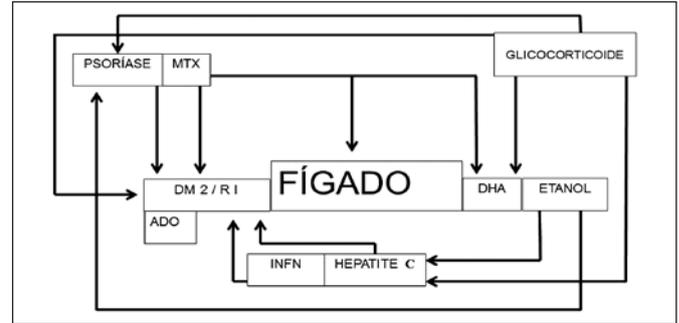


Figura 3 – Fluxograma das doenças e fármacos que interagem com a função hepática.

MTX = metotrexato; DM2 = diabetes mellitus tipo 2; DHA = doença hepática alcoólica; ADO = antidiabéticos orais; RI = resistência à insulina.



Figura 1 – Lesões características de psoríase – escamas paracetósicas isoladas na região dorsal e confluentes em áreas de atrito (mão e cotovelo direito).



Figura 2 – Desaparecimento das escamas paracetósicas da região dorsal e dorso das mãos; melhora significativa no cotovelo direito.

acantose *nigricans*. Fígado não palpável e ausência de sinais clínicos de insuficiência hepática.

Mostrou resultados de exames recentes: glicemias de jejum (Gj) de 161, 156 e 121 mg/dL; ureia, creatinina, ácido úrico, lipidograma, índice de resistência à insulina (HOMA-IR) e proteína C-reativa (PCR) normais; aminotransferases ou transaminases (alaninoaminotransferase/ALT ou transaminase glutamopirúvica/TGP e aspartatoaminotransferase/AST ou transaminase glutamo-oxalacética/TGO), respectivamente 91 U/L (3 a 50) e 119 U/L (12 a 46), relação AST/ALT = 0,76; traços de glicosúria. Fundo de olho normal (sic), há 3 anos.

Ultrassonografia do abdômen superior: fígado aumentado de volume, lobo esquerdo com 13,7 cm, ultrapassando a linha média e lobo caudado aumentado de volume com contornos regulares e ecotextura levemente heterogênea, bordas rombas, vasos normais; não foi visualizado líquido no espaço sub-hepático direito; baço de tamanho normal, com 9,9 cm, contornos irregulares e textura homogênea. Hepatopatia.

Prescrita a vildagliptina (amostras disponíveis) na dose de 50 mg 2 vezes ao dia. Ao dermatologista foi solicitada a descontinuação do MTX. Ao gastroenterologista, a troca do IFN por outro fármaco apropriado para inibir a replicação viral sem interferir nos níveis glicêmicos. Encaminhado para novos exames: Gj, hemoglobina glicada (HbA1c), hemograma, ureia e creatinina, sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV) e radiografia de tórax). Destaque para a avaliação/estadiamento da atividade inflamatória hepática: determinação qualitativa do RNA-VHC no sangue pela PCR, biópsia hepática, bioquímica hepática, e endoscopia digestiva alta (EDA).

O paciente retornou para nova consulta. Há 3 semanas, por razões financeiras, substituiu a vildagliptina (50 mg) 2 vezes por dia pela glimepirida (4 mg/d). Interrompeu o MTX e o IFN. Fez uso de amoxicilina + claritromicina + omeprazol por 10 dias para tratar de gastrite crônica antral moderada e metaplasia intestinal incompleta associada a *H. pylori* (laudo da EDA). Mostra-se ansioso em função da complexidade de seu quadro clínico geral e por ter interrompido o tratamento da psoríase e da hepatite C, embora revele melhora das lesões da pele. Peso = 69,6 kg (+ 6,3); IMC = 24,68 kg/m² (+ 1,17). Observou-se melhora significativa das lesões psoriásicas (Figura 2).

Últimos resultados de exames: AST = 29 (12 a 46 U/L), ALT = 31 (3 a 50 U/L); tempo/atividade de protrombina = 12 s ou 100%; bilirrubina total = 1,0 mg/dL, bilirrubina direta = 0,4 e bilirrubina indireta = 0,6; fosfatase alcalina = 120 U/L (65 a 300); gama-glutamil transpeptidase (Gama GT) = 72 (12,5 a 54 U/L); lipidograma normal, Gj = 116 mg/dL; HbA1c = 8,2 % (5,3% a 8,0%); a biópsia hepática não foi realizada. Paciente foi orientado a voltar ao uso da vildagliptina nas mesmas doses (50 mg 2 x dia), prescrição mantida até o momento, com breves interrupções.

Síndrome de resistência insulínica, diabetes *mellitus* tipo 2 e doença hepática gordurosa não alcoólica

O DM2 é uma doença crônica e progressiva de natureza complexa que combina defeitos na ação e na secreção de insulina. A resistência à ação da insulina ou, simplesmente, resistência insulínica (RI) desempenha papel fundamental na etiopatogenia do DM2. A reduzida capacidade dos tecidos sensíveis à insulina de captarem glicose

sob estímulo do hormônio decorre de um defeito intracelular pós-receptor na sinalização da insulina. O bloqueio na fosforilação de resíduos de tirosina dos receptores de insulina (IRS1 e IRS2) impede a ativação da proteína transportadora de glicose (*glucose transporter 4* ou GLUT 4). Por conseguinte, a entrada da glicose nas células fica prejudicada, caracterizando a resistência à ação da insulina¹.

Níveis glicêmicos progressivamente aumentados determinam a secreção de maiores quantidades de insulina, criando um estado de hiperinsulinemia compensatória. Durante certo tempo, estabelece-se um equilíbrio entre essas forças capaz de manter a glicemia dentro dos limites normais. Rompido o equilíbrio, instalam-se importantes alterações metabólicas como a hiperglicemia/DM2 e a extensa deposição centrípeta da gordura que privilegia o abdômen. Os adipócitos da região abdominal, quando comparados aos periféricos, possuem menor número de receptores de insulina e, conseqüentemente, maior RI^{2,3,4}.

Outros efeitos incluem o aumento da pressão arterial, aumento dos níveis séricos de triglicerídeos e redução dos valores de HDL colesterol, com ou sem hiperglicemia. A presença de três ou mais dessas manifestações conceitua a síndrome metabólica (SM) ou síndrome de resistência insulínica (SRI), a qual impõe um aumento de risco de complicações para vários órgãos, incluindo o fígado.

Pacientes portadores de DM2 têm alta incidência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)^{4,5}, na qual a esteatose hepática é a expressão clínica mais comum.

Doença hepática gordurosa não alcoólica e doença hepática alcoólica

A DHGNA apresenta espectro que varia desde a esteatose hepática isolada, passando pela esteato-hepatite, com ou sem fibrose, com potencial para evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular.

O fenômeno da resistência à ação da insulina causa inibição da lipase lipoproteica insulino-sensível no tecido adiposo. Há aumento do influxo de ácidos graxos para a circulação sanguínea e daí para o fígado. Em decorrência da hiperinsulinemia compensatória, a β -oxidação e a liberação de triglicerídeos na forma de VLDL estão inibidas no fígado. Os ácidos graxos em excesso são convertidos em triglicerídeos que se acumularão no fígado, levando ao quadro de esteatose hepática^{6,7}.

A esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) acrescenta à esteatose hepática não alcoólica processo inflamatório parenquimatoso⁸. A condição mais frequentemente associada à EHNA é a obesidade (presente em 69% a 100% dos casos), o DM2 (34% a 75% dos casos) e a dislipidemia (20% a 81% dos casos). A maioria dos achados ocorre nas 5^a e 6^a décadas de vida, com maior incidência em mulheres. Não obstante, pode ocorrer em adultos jovens, inclusive em crianças. Evidência experimental indica que a infiltração hepática por ácidos graxos aumenta a proliferação de tecido fibroso no fígado. O gatilho para a cascata fibrogênica parece ser a ativação da célula hepática pelos peróxidos lipídicos. Sabe-se também que as citocinas induzidas por endotoxinas como o TNF alfa, interleucinas reguladas pelo TNF alfa (IL-6 e 8) e ainda, citocinas moduladoras da ação do TNF alfa podem ser produzidas pelos hepatócitos. Esta complexa rede de citocinas controla os vários aspectos da lesão e da reparação do tecido hepático.

A doença hepática alcoólica (DHA) é induzida pelo etanol e/ou seus metabólitos. Estudos experimentais apontam para a existência de mecanismos de lesão hepática semelhantes para a EHNA e para a hepatite alcoólica (HA). Em ambas as situações clínicas, pode haver indução de enzimas do sistema enzimático do citocromo P450 (CYP 450). Por outro lado, o etanol agrava a DHGNA, sendo a intensidade da lesão relacionada, principalmente, aos fatores de risco da DHA. O mecanismo do agravamento da DHGNA estaria associado ao aumento de citocinas. As duas doenças apresentam similaridade clínica, laboratorial e, principalmente, histopatológica, onde os achados são indistinguíveis⁹⁻¹¹.

Em algumas situações, o diagnóstico diferencial pode ser difícil, quando os pacientes omitem o consumo abusivo de álcool¹². Do ponto de vista prático, a presença de fígado aumentado em tamanho ou consistência, sem evidência de doença hepática crônica é indicativa de DHGNA em sua fase inicial relacionada à gordura ou álcool.

As novas técnicas não invasivas de diagnóstico são úteis para o estudo das hepatopatias em geral. A ultrassonografia apresenta grande sensibilidade para a confirmação de esteatose em razão da atenuação do feixe sonoro presente no parênquima. A sensibilidade diagnóstica é de 82%, a especificidade de 87% e a acurácia de 84%. A tomografia computadorizada pode mostrar dados sugestivos de esteatose e aspecto característico de fibrose hepática confluyente na cirrose hepática avançada. A ressonância nuclear magnética possibilita detectar a presença de esteatose, especialmente se forem utilizadas técnicas especiais.

A agressão hepática pode ser confirmada, avaliada e acompanhada pelas dosagens séricas das aminotransferases, cujos valores de referência em indivíduos normais situam-se entre zero a 50 U/L para a ALT e zero a 45 U/L para a AST. Essas enzimas, embora estejam presentes em todo o organismo, são denominadas “enzimas hepáticas” por terem alta concentração no fígado e exibirem, mais frequentemente, níveis sanguíneos persistentemente elevados em pacientes com lesões hepatocelulares. A ALT, pelo seu predomínio hepático, pode ser considerada marcador específico de lesão hepática, sem que se confirme proporcionalidade entre nível sanguíneo e lesão celular. As aminotransferases encontram-se elevadas tanto na EHNA quanto na DHA. Em geral, nas afecções gordurosas, a ALT predomina sobre a AST, ao contrário do que se verifica nas lesões alcoólicas. Este dado pode ser útil no diagnóstico diferencial das duas condições. Igualmente, elevam-se nas hepatites crônicas pelos vírus B e C e nos casos de uso de certos fármacos hepatotóxicos (antibióticos, anti-inflamatórios não hormonais, anti-epiléticos e outros fármacos).

Na EHNA, os níveis de aminotransferases não se elevam acima de quatro vezes os valores máximos de referência (VMR) e o índice AST/ALT tende a ser menor que 1. A razão AST/ALT ≥ 2 é sugestiva de DHA, especialmente na HA e cirrose alcoólica (CA)^{10,11,13}. Na HA, o índice AST/ALT > 2 ocorre em aproximadamente 70% dos casos. A especificidade deste teste é relativamente alta, de modo que alguns autores o utilizam para diagnóstico da DHA. Porém há poucos estudos em relação à EHNA^{14,15}.

Dados da literatura mostram que 7,9% da população têm elevação de aminotransferases e 12% a 24% dos DM2 tem aumento dessas enzimas. Além do mais, até 2% dos pacientes em uso de diferentes estatinas têm elevação de aminotransferases dose-de-

pendente, principalmente nos três primeiros meses de uso. Esse fato torna-se importante, considerando que muitos portadores de DM2 dentro da SM são dislipidêmicos e fazem uso de estatinas. Além da elevação das aminotransferases, a alteração laboratorial mais encontrada na EHNA é o aumento da Gama GT. O teste não é útil para discriminar os pacientes em relação ao uso de álcool, uma vez que a enzima encontra-se elevada em número considerável de pacientes com DHA¹⁶.

Apesar da importância dos dados clínicos, dos testes laboratoriais e dos métodos diagnósticos por imagem, o diagnóstico do tipo de lesão e de sua atividade só pode ser estabelecido com precisão pela laparoscopia e biópsia. No entanto, muitas vezes a biópsia hepática não é realizada por recusa do paciente ou por risco de sangramento (distúrbios da hemostasia). A histopatologia da EHNA revela a presença de esteatose macrovesicular associada a infiltrado inflamatório lobular, com ou sem fibrose perissinusoidal, e lesão hepatocelular definida como degeneração balonzante dos hepatócitos¹⁷.

Doença hepática alcoólica e hepatite pelo vírus C

A hepatotoxicidade do etanol está intimamente relacionada ao seu metabolismo. Cerca de 2% a 10% da quantidade ingerida é eliminada pelos rins e pulmões e quantidades mínimas podem ser transformadas no estômago. A maior parte é oxidada no fígado através das enzimas álcooldehidrogenase (ADH), aldeidodehidrogenase (ALDH) e pelo sistema microsossômico de oxidação do etanol (MEOS - *microsomal ethanol oxidation system*), através do citocromo específico P4502E1. No início do processo oxidativo, sob a ação da enzima ADH, o etanol é transformado em aldeído acético. Este é transformado em acetato com a participação do cofator ALDH. As modificações bioquímicas decorrentes da oxidação do etanol, especialmente a formação de aldeído acético (substância vasoativa mais tóxica do que o próprio etanol), o aumento da relação NADH/NAD, a proliferação microsossomal (pela indução do sistema MEOS), dentre outras vias metabólicas, integram o conjunto de mecanismos capazes de causar lesão ao fígado. Aliada à predisposição genética (o fator genético está relacionado ao tipo de isoenzimas que o indivíduo apresenta), a quantidade de etanol ingerida e a duração da ingestão estão entre os principais fatores de risco para a instalação da DHA¹⁸.

Alcoolistas têm chance de 20% a 30% durante toda a vida para desenvolver cirrose. O consumo diário e não apenas em fins de semana favorece a formação e a progressão da DHA, pois dificulta a regeneração do tecido lesado. Alcoolistas com esteatose hepática que optam pela abstenção etílica e dieta normal, geralmente após uma a seis semanas, alcançam rápidas melhora clínica com diminuição da hepatomegalia e normalização dos testes laboratoriais. Em alguns pacientes, a deposição excessiva de gordura no fígado desaparece, apesar da continuação da ingestão etílica. A esteatose que se desenvolve em pacientes diabéticos obesos ou muito desnutridos pode não desaparecer apesar da cessação do consumo de etanol.

Com relação à associação de álcool e vírus da hepatite C (VHC), o álcool induz aumento da carga viral através de mecanismos ainda não bem elucidados. O consumo de bebidas alcoólicas, ao favorecer a aquisição e replicação do VHC, pode modificar a história natural da hepatite crônica C, acelerando a fibrose e aumentando

o risco de cirrose e de carcinoma hepatocelular. Este efeito, igualmente, depende do modo de consumo de etanol (dose, duração da ingestão, continuidade, entre outras) e da fase da hepatopatia pelo VHC. A hepatite C, por seu turno, pode influir na evolução da DHA, estando relacionada com o tipo de lesão hepática (esteatose, HA, cirrose) e outras peculiaridades do paciente. Na DHA, os níveis séricos de AST e ALT não ultrapassam 300 U/L, exceto em poucos pacientes com necrose esclerosante hialina ou quando existe, associadamente, hepatite viral ou doença hepática induzida pelo paracetamol.

Hepatite pelo vírus C e resistência insulínica

O VHC é uma das principais causas de doença hepática crônica em todo o mundo. Estima-se que existam hoje, pelo menos, 170 milhões de portadores do VHC e que parte destes irá desenvolver complicações como cirrose e hepatocarcinoma¹⁹. Estudos de vários autores relataram prevalência aumentada de infecção pelo VHC em diabéticos tipo 2, em contraste com a população geral²⁰⁻²².

Outros estudos encontraram prevalência aumentada de DM2 em pacientes com hepatite C crônica, quando comparada à prevalência de DM2 e outras formas de doença hepática crônica, mesmo na ausência de cirrose²³⁻²⁶.

Esses achados sugerem possível associação entre o VHC e DM2²⁷. A infecção pelo VHC serviria como fator de risco adicional para a instalação de DM2 em pessoas com outros fatores de risco estabelecidos para diabetes²⁸.

Estudos sugerem que o DM2 possa representar manifestação da infecção crônica pelo VHC²⁹.

A ocorrência de RI em portadores do VHC tem sido documentada, mesmo na ausência de doença hepática avançada. Deste modo, a instalação de RI poderia ser a base patogênica e servir de elo entre a infecção viral e o desenvolvimento de DM2 em indivíduos com outros fatores de risco presentes³⁰. O mecanismo pelo qual a infecção pelo VHC induz à RI tem sido alvo de intensa investigação. Em modelos de animais transgênicos e cultura de células contendo o core do vírus C foi demonstrado que o próprio VHC seria capaz de induzir o desenvolvimento de RI através da inibição da sinalização dos receptores de insulina (IRS-1 e IRS2) via citocinas pró-inflamatórias, particularmente, o fator de necrose tumoral TNF alfa, independente dos fatores metabólicos tradicionais relacionados à SM³¹. A redução da RI medida pelo HOMA-IR e melhora significativa da função das células beta foi demonstrada em pacientes que alcançaram resposta viral sustentada³².

O aumento da prevalência de DM2, o desenvolvimento de esteatose hepática (principalmente nos pacientes com infecção pelo genótipo não-3), a progressão mais rápida da doença e a redução na taxa de resposta viral sustentada ao tratamento com interferon peguilado e ribavirina são exemplos de fenômenos que denunciam a presença de RI nos pacientes infectados pelo VHC. Fatores hormonais e genéticos devem estar implicados na patogênese da hepatite pelo VHC, sendo aceito que a doença costuma progredir mais rapidamente no sexo masculino. A idade do paciente ao adquirir a infecção também se mostra relevante, havendo pior prognóstico naqueles com idade superior a 40 anos³³.

Níveis pouco aumentados de ALT, entre 2 e 3 vezes o VMR, podem corresponder a alterações leves, moderadas ou intensas em termos de atividade inflamatória, com graus igualmente variáveis

de fibrose hepática. No entanto a biópsia hepática com o exame cito-histopatológico constitui o parâmetro definidor da terapêutica. O tratamento da hepatite C objetiva deter a progressão da doença hepática pela inibição da replicação viral.

A redução da atividade inflamatória costuma impedir a evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular, havendo também melhora na qualidade de vida dos pacientes³⁴. Atualmente, o IFN alfa, um agrupamento complexo de proteínas com atividades antivirais, antiproliferativas e imunorregulatórias, é considerado, isoladamente ou em associação com a ribavirina (nucleosídeo sintético análogo à guanidina com propriedades antirretrovirais e imunorregulatórias), a estratégia terapêutica recomendada para a maioria dos pacientes portadores de hepatite C³⁵⁻³⁷.

O tratamento com IFN alfa e ribavirina pode erradicar o vírus em 40% dos pacientes e a combinação do IFN peguilado com ribavirina, em 54% a 56% dos pacientes³⁸.

As contraindicações ao uso do IFN podem ser absolutas ou relativas, não havendo consenso entre os autores. Estados depressivos, por exemplo, são considerados por muitos uma contraindicação absoluta pela tendência suicida embutida nesses quadros potencializada pelo fármaco.

O DM pode ser desencadeado ou agravado pelo uso de IFN^{34,39}. Considera-se adequado não iniciar o IFN antes de se obter um bom controle clínico do diabetes, o qual deve ser monitorado durante todo o tempo de tratamento da hepatite C.

Com relação ao genótipo do VHC, o tipo 1 subtipo b, relacionado com pacientes mais idosos, com muito tempo de infecção e contaminação pós-transfusional é o mais frequente no Brasil, e de pior resposta terapêutica. Já os tipos 2 e 3, nos subtipos a ou b, costumam apresentar boa resposta terapêutica ao IFN, assim como ao IFN associado à ribavirina.

Diabetes *mellitus* tipo 2/fármacos para tratamento oral/sistema enzimático do citocromo P450 e função hepática

Os antidiabéticos orais (ADO), através de mecanismos de ação variados, interferem nos processos fisiopatológicos que levam ao DM2 (Quadro 1).

Quadro 1 – Principais mecanismos de ação dos antidiabéticos orais (ADO)^{40,43-46}.

ADO	Principais mecanismos de ação
Sulfonilureias	Aumentam a secreção de insulina pelas células β.
Metformina	Diminui a produção hepática de glicose e aumenta sua captação.
Glinidas	Aumentam a secreção de insulina pelas células β.
Acarbose	Retarda a absorção intestinal de carboidratos.
Inibidores da DPP 4	Melhoram a secreção de insulina, dependente de glicose, pelas células β e suprimem a secreção de glucagon pelas células α.
Glitazonas	Aumentam a captação de glicose no músculo esquelético e diminuem a lipólise no tecido adiposo.

Sulfonilureias, metformina, glinidas, acarbose e inibidores da dipeptidylpeptidase 4 (iDPP 4) estão disponíveis no mercado em vários títulos e apresentações. Entre as glitazonas de segunda geração a rosiglitazona foi retirada do mercado, restando apenas a pioglitazona. A normalização da glicemia permite o controle

dos sintomas agudos da doença, diminui o risco de complicações agudas e adia a instalação das complicações crônicas. A escolha de determinado ADO para uso isolado ou associado a outro fármaco de classe diferente para obter sinergismo de ação, vai depender do estado metabólico do paciente e deve preceder da análise de riscos de agressão renal e hepática, em especial. Vários fármacos ADO, como a acarbose, sulfonilureias (glicazida) e metformina, têm sido associados à lesão hepática com um risco maior de insuficiência desse órgão.

O perfil de segurança hepático transforma-se em importante sinalizador para a escolha do ADO.

O citocromo P450 reúne isoenzimas codificadas pelos genes da família CYP450, com localização principalmente hepática. É o componente fundamental na fase cinética do metabolismo hepático da maioria dos fármacos utilizados na clínica humana, os quais atuam como substratos, indutores ou inibidores desse sistema enzimático. As enzimas P450 atuam na bioativação/inativação, interferem na solubilidade, influenciam os níveis sanguíneos e facilitam a excreção desses fármacos e seus metabólitos (estudo para a caracterização genotípica e fenotípica da atividade enzimática da subfamília citocromo P450 CYP2D6 de voluntários sadios)⁴¹.

A contribuição do CYP450 no metabolismo oxidativo das sulfonilureias, glinidas e rosiglitazona é expressiva. O uso concomitante de fármacos moduladores desse sistema enzimático torna relevante o risco de interação farmacológica. A polifarmacoterapia continuada, muitas vezes exigida para pacientes portadores de DM2 de longa data, idosos e com comorbidades crônicas, e por isso vulneráveis aos efeitos adversos dos fármacos, eleva o risco de interações farmacológicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Fármacos que atuam como substratos e sofrem biotransformação têm sua ação terapêutica modificada pelo uso associado de fármacos inibidores ou indutores do CYP450. A indução do CYP450 diminui os níveis sanguíneos do fármaco substrato, comprometendo sua eficácia terapêutica. Por outro lado, a inibição origina aumento rápido dos níveis sanguíneos, exacerbando seus efeitos terapêuticos e favorecendo eventual toxicidade (Quadro 2).

Quadro 2 – Fármacos classificados conforme sua participação no sistema CYP450.

Modo de Ação	Fármacos
Substrato	Betabloqueadores, estatinas, bloqueadores receptores de angiotensina II, bloqueadores de canais de Ca ⁺⁺ , benzodiazepínicos, inibidores bomba de prótons, anti-inflamatórios não hormonais, paracetamol, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, antipsicóticos, fenitoína, zolpidem, nicotina, etanol, etinil-estradiol, noretindrona, digoxina, ranitidina, nifedipina, sulfoniluréis (glimperida), rosiglitazona, glinidas (repaglinida), i DPP4 (sitagliptina*, vildagliptina*, saxagliptina e metabólito, linagliptina)
Inibidores	Inibidores da bomba de prótons, fluoxetina, paroxetina, ticlopidina, amiodarona, venlafaxina, griseofulvina, flucanazole, nicotina, etanol, i DPP4 (linagliptina, saxagliptina e metabólito),
Indutores	Prednisona, carbamazepina, cetoconazol, fenobarbital, fenitoína, eritromicina, rifampicina e pioglitazona.

*Ação discreta⁴².

Acarbose

A acarbose é recomendada quando existe hiperglicemia pós-prandial⁴³. Nos pacientes tratados com as doses terapêuticas usuais de 150 a 300 mg/dia, raramente foram observadas alterações relevantes dos testes de função hepática (ou seja, nível de aminotransferases 3 x VMR). Nos casos avaliados, essas alterações foram reversíveis com a descontinuação do tratamento. A monitoração é recomendada durante os primeiros 6 a 12 meses de uso. A acarbose está contraindicada na insuficiência hepática e na insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 25 mL/min)⁴⁰.

Metformina

Não sofre metabolização hepática nem excreção biliar, tendo eliminação renal intata. É a opção de primeira linha em vários *guidelines* sobre o tratamento do diabetes⁴⁴⁻⁴⁶ e com a maior capacidade demonstrada de reduzir a morbidade e mortalidade nos diabéticos obesos⁴⁷.

No entanto não é recomendada para pacientes com insuficiência hepática (incluindo aqueles com AST/ALT igual ou acima de 2,5 x VMR). A função hepática comprometida limita, significativamente, a capacidade do fígado de depurar o lactato. Nessa circunstância, a metformina pode desencadear ou contribuir para o aparecimento de acidose láctica, complicação metabólica potencialmente fatal. A acidose láctica relacionada ao uso de metformina é rara (0,03 a 0,4/1000/ano) e tem sido mencionada, na maioria das vezes, em indivíduos nos quais o fármaco estaria contraindicado, tais como doença crônica do fígado com elevação de transaminases duas a três vezes os VMR, insuficiência cardíaca, respiratória ou renal (depuração < 70 mL/min ou creatinina sérica > 1,5 mg/dL). A metformina não é aconselhada aos usuários de álcool⁴⁰.

Sulfonilureias

Fármacos de metabolização hepática (cerca de 60% da dose) e excreção renal, as sulfonilureias estão recomendadas para os diabéticos com peso normal conforme as diretrizes do *International Diabetes Federation (IDF)*^{22,23}. A existência de insuficiência hepática ou renal é contraindicação, uma vez que essa classe de ADO está relacionada a raros casos de icterícia colestática e hipoglicemia⁴⁰. A glimepirida é metabolizada pelo citocromo P450 2C9 (CYP2C9). As reações adversas observadas incluem o comprometimento da função hepática (colestase, hepatite, insuficiência hepática), icterícia e elevação das aminotransferases. Atenção deve ser dada às situações de uso concomitante de indutores ou inibidores fortes do CYP2C9 devido ao risco de interação com esses fármacos.

Glinidas

As glinidas, à semelhança da acarbose, são recomendadas quando existe hiperglicemia pós-prandial. A repaglinida tem metabolização hepática, sendo 90% excretada pela bile. Deve ser evitada em pacientes com doença hepática. Seu metabolismo é alterado por fármacos que induzem o citocromo P450 3A4, como o cetoconazol, eritromicina e outros. A nateglinida não interage com fármacos que atuam através do CYP450⁴⁰.

Tiazolidinedionas ou glitazonas

São agonistas PPAR-gama (peroxisome-proliferator-activated receptors) que melhoram a sensibilidade insulínica. Induzem a transcri-

ção de genes relacionados ao metabolismo glicídico e lipídico e à expressão de proteínas inflamatórias e endoteliais associadas ao processo aterosclerótico, resultando em melhora da função endotelial. A troglitazona, representante da primeira geração, foi excluída do mercado devido à toxicidade hepática com relato de casos fatais. A rosiglitazona, tiazolidinediona de segunda geração, foi recentemente retirada da prescrição por estar relacionada a um raro aumento de risco de desenvolver ou agravar insuficiência cardíaca⁴⁸. Resta para prescrição a pioglitazona. Apesar da hepatotoxicidade comprovada da troglitazona, uma metanálise⁴⁹ realizada com 13 estudos e mais de 6.000 pacientes, mostrou um número muito pequeno de casos em que houve aumento de aminotransferases acima de três vezes o valor máximo recomendável, confirmando achados de outros pesquisadores de que a pioglitazona e rosiglitazona, em geral, não induzem a hepatotoxicidade⁵⁰. Recentemente, foi demonstrado que o uso de pioglitazona e de rosiglitazona em pacientes com EHNA resultou em melhora do padrão histológico hepático, diminuição dos níveis de ALT e de gordura hepática⁵¹. Os autores atribuem este resultado à melhora da sensibilidade insulínica. Com efeito, a pioglitazona é sugerida quando existe insulino-resistência marcante.

A pioglitazona pode alterar os níveis dos fármacos metabolizados pelo CYP450, diminuindo cerca de 30% os níveis de contraceptivos orais (etinil-estradiol e noretindrona), digoxina, ranitidina e nifedipina, dentre outras. A rosiglitazona, ao contrário, não atua induzindo metabolismo pelo CYP 450 3A4, e por isso, não interage com os fármacos descritos. Contraindicada em diabéticos com evidências clínicas de doença hepática ativa ou com elevação dos níveis de aminotransferases de duas a três vezes os VMR. A farmacocinética de ambas não é alterada pela insuficiência renal leve a moderada, não requerendo alteração da dose⁴⁰.

Inibidores da dipeptidilpeptidase 4 (i DPP4) ou gliptinas

Representam uma nova classe de ADO desenvolvida para melhorar a secreção de insulina induzida pela glicose e o controle da glicemia sem, praticamente, induzir hipoglicemia e ganho de peso. Para reduzir a glicose sanguínea inibem a enzima DPP 4, prevenindo a degradação dos hormônios incretínicos *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) e *glucose-dependent insulintropic peptide* (GIP) e atenuando a elevação da glicose pós-prandial^{52,53}.

No mercado brasileiro estão disponíveis a sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina, esta de lançamento recente. Outras moléculas como a alogliptina e a gemigliptina proximamente estarão disponíveis⁵⁴. A meia-vida das gliptinas é suficiente para manter a inibição do DPP 4 por um período aproximado de 24 horas, permitindo uma única administração diária, exceto a vildagliptina para a qual são recomendadas duas doses/dia.

Os i DPP 4 não são, em geral, substratos para o sistema enzimático do CYP450 e não atuam como indutores ou inibidores deste sistema com ações metabolicamente apreciáveis^{55,56}. Exceção para a saxagliptina^{57,58}, cujo metabolismo é primariamente mediado via CYP3A4/A5. Deve-se ressaltar que potentes inibidores do CYP3A4/5, tal como o cetoconazol, e indutores como a rifampicina podem alterar a farmacocinética da saxagliptina e de seu metabólito⁵².

Estudos *in vitro* indicam que a linagliptina é igualmente um substrato do CYP3A4 e um fraco inibidor competitivo da mesma enzima, demonstrando ter um baixo potencial de ativação de fármacos metabolizados por esse sistema⁵⁹.

A vildagliptina é extensivamente metabolizada por hidrólise plasmática em quatro vias sem participação apreciável do CYP450. Vários metabólitos têm sido documentados, mas todos são farmacologicamente inativos. Novamente, a saxagliptina é exceção. Seu principal metabólito é também um seletivo e reversível inibidor do DPP4 com metade da potência do fármaco principal⁶⁰. Dados da literatura permitem concluir que existe pouca evidência de que os iDPP4 estejam associados com risco hepático significativo. Deste modo, nenhum ajuste nas doses é necessário em pacientes com suave ou moderada insuficiência hepática. Para efeito de comparação, a incidência de elevação das transaminases igual ou três vezes o VMR tem ocorrido em aproximadamente 1% dos pacientes que recebem sinvastatina nas doses usuais⁶¹. Observa-se que a agressão hepática causada pelos hipolipemiantes é, principalmente, hepatocelular com aumento das aminotransferases. Geralmente, a lesão hepática é assintomática e os níveis enzimáticos retornam ao normal após a descontinuação do fármaco⁶².

A saxagliptina deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência hepática moderada e não é recomendada nos casos de insuficiência hepática grave, considerando que casos de elevação da ALT com aumento de bilirrubina têm sido relatados recentemente com esse fármaco.

Os raros casos de elevação da AST e ALT igual ou três vezes o VMR, com ou sem elevação da bilirrubina, foram assintomáticos, não exigiram internação e regrediram sem deixar sequelas após cessar o uso do fármaco.

A vildagliptina não tem as características de fármaco hepatotóxico. O perfil de segurança hepático do fármaco foi comprovado em metanálise que reuniu mais de 11000 pacientes portadores de DM2 tratados. Os resultados revelaram que o fármaco foi associado à pequena elevação de transaminases sem significância estatística⁶³. Nos trabalhos nos quais foi constatada ALT/AST igual ou três vezes o VMR, associado à bilirrubina igual ou duas vezes o VMR, os pacientes estiveram assintomáticos, não necessitaram de internação e os níveis dos marcadores retornaram ao normal sem deixar sequelas após descontinuação da terapêutica⁶³. O pequeno risco de elevação das enzimas hepáticas observado ao uso de 100 mg/dia de vildagliptina não se traduz em risco aumentado de eventos hepáticos adversos⁶³. Apesar da constatação de que a elevação dos níveis séricos das transaminases em taxas iguais ou superiores a três vezes os VMR possa ocorrer em 0,4% dos pacientes sob uso de placebo e em apenas 0,21% e 0,34% dos pacientes tratados com vildagliptina (50 mg e 100 mg em 2 vezes ao dia, respectivamente), é recomendado não iniciar a vildagliptina se as transaminases, antes do início do tratamento, forem > 2,5 x o VMR e monitorar as taxas de transaminases a cada três meses no primeiro ano e depois, periodicamente. Interromper o fármaco caso elevações maiores que três vezes forem confirmados em um segundo exame

Os i DPP4 não estão expostos a alto risco de interação com outros fármacos que utilizam as mesmas vias metabólicas^{55,56,64,65}. Para a sitagliptina a contribuição do sistema enzimático CYP450 no seu metabolismo oxidativo é pequena. Deste modo, a interação fármaco-fármaco não é clinicamente relevante⁵².

A linagliptina tem baixo potencial para estar associada com interação fármaco-fármaco. Não altera o padrão farmacocinético do etinilestradiol e do levonorgestrel em mulheres adultas normais.

Igualmente, não interferem no padrão farmacocinético da digoxina, warfarina, glibenclamida, pioglitazona (e *vice versa*), sinvastatina e metformina (e *vice versa*) em adultos normais⁶⁶.

Idosos também não requerem reajuste de doses.

A excreção renal é a mais importante via de eliminação, exceto para a linagliptina que é excretada predominantemente pelo sistema entero-hepático, com 84,7% do fármaco eliminado nas fezes e apenas 5% eliminado na urina⁵⁹. A insuficiência renal aumenta o tempo de exposição das gliptinas. Nesses casos, as doses diárias devem ser reduzidas⁶⁷, exceção feita à linagliptina⁶⁸.

Os estágios de doença renal crônica devem ser avaliados pela taxa de filtração glomerular (Tabela 1)⁶⁹.

Tabela 1 – Estágios de doença renal crônica de acordo com os valores da taxa de filtração glomerular, conforme recomendações da *National Kidney Foundation*.

Estágios	TGF mL/min/1,73 m ²	Definição
1	≥ 90	Lesão renal com TFG normal ou aumentada
2	60 - 89	Lesão renal com redução leve do TFG
3	30 - 50	Redução moderada do TFG
4	15 - 29	Redução grave do TFG
5	< 15 ou diálise	Falência renal

TFG = taxa de filtração glomerular.

As doses diárias de sitagliptina e de saxagliptina devem ser reduzidas a 50 mg e 2,5 mg, respectivamente, para uso em pacientes com insuficiência renal moderada e grave. Para os pacientes com insuficiência renal terminal, as doses de sitagliptina devem ser reduzidas para 25 mg/dia^{64,65,70}, enquanto as doses de saxagliptina podem continuar em 2,5 mg/dia após sessão de hemodiálise^{57,58,71}. Para a vildagliptina nenhum ajuste da dose é recomendado nos casos de insuficiência renal leve. Entretanto, devido à escassa experiência acumulada, não deve ser usada em casos de insuficiência renal moderada, grave e em hemodialisados⁷¹.

A maior parte da alogliptina é eliminada através dos rins. A maior exposição do fármaco em pacientes com insuficiência renal tratados com 50 mg/dia recomenda a redução da dose⁷². O ajuste da dose de vildagliptina não é necessário em relação à idade, sexo ou massa corporal.

Com relação aos cuidados médicos requeridos para os idosos, o uso de fármacos metabolizados pelo sistema CYP450 deve seguir os critérios de risco e benefício que são pertinentes a esta faixa etária. Atenção para o uso concomitante de benzodiazepínicos, estatinas, AAS e betabloqueadores, fármacos de longo emprego nestes pacientes.

Função hepática, psoríase, corticosteroides e diabetes mellitus tipo 2

A psoríase é doença inflamatória crônica da pele e articulações, com herança poligênica não mendeliana e multifatorial, imuno-mediada, não contagiosa, com grande polimorfismo de expressão clínica. Ocorre em 2% da população e acomete, indistintamente, homens e mulheres em qualquer faixa etária com picos de incidência entre a 2ª e a 4ª décadas de vida. Estudos genéticos em famílias com muitos membros acometidos revelaram possíveis genes de suscetibilidade à doença, os chamados “psors”, localizados nos cromossomos 1p-q, 4q, 6p21 (50% dos casos), 17q, 19 p^{73,74}.

A psoríase em placas, também chamada de numular, é a forma observada em quase 90% dos pacientes. A doença se manifesta através de múltiplas lesões eritematosas, descamativas e pruriginosas, em relevo, bem delimitadas e que podem formar as clássicas placas eritematoescamosas em áreas de traumas constantes, principalmente nos cotovelos, joelhos, região sacra e couro cabeludo, podendo se estender por toda a pele.

O trauma psíquico gerando estresse e ansiedade tem sido apontado como fator desencadeante ou agravante da doença. No entanto, a relação causa-efeito não está estabelecida. Em muitos desses pacientes, a doença pode afetar a autoestima, o humor e a motivação, levando a quadros de depressão. São comuns a autotorreclusão, o sedentarismo e o alcoolismo, gerando reflexos sociais e financeiros marcantes. Cria-se um círculo vicioso em que a doença gera conflitos que podem manter ou agravar o quadro clínico. O álcool é considerado um fator de risco para a psoríase, especialmente em homens jovens e de meia-idade. A prevalência encontra-se aumentada entre aqueles usuários abusivos⁷⁵.

Nos últimos anos, a psoríase tem sido relacionada à síndrome de RI e maior risco de doença cardiovascular. Após os 50 anos de idade, aproximadamente 50% dos pacientes portadores de psoríase desenvolvem a síndrome.

A luz solar geralmente melhora a psoríase. Os quadros clínicos mais leves podem ser tratados com fototerapia e fármacos tópicos. Corticosteroides de uso tópico estão indicados por um período que, não deve exceder três meses, quando se utiliza produtos de potência anti-inflamatória baixa como a dexametasona a 0,1% a 0,2%. O uso sistêmico é formalmente contraindicado pelo risco de efeito rebote e possível desenvolvimento de formas graves da doença. Para os casos mais graves estão indicados a fototerapia e fármacos de uso sistêmico que não o corticoide. O MTX é o fármaco de escolha. No entanto, a toxicidade hepática cumulativa define contraindicação absoluta em pacientes portadores de infecção hepática ativa, cirrose e insuficiência hepática, e relativa para aqueles com história de doença hepática, AST e ALT alteradas, usuários contumazes de álcool e diabéticos. A gravidez, insuficiência renal e pulmonar são igualmente condições de impedimento absoluto ao uso do fármaco⁷⁶. O uso em longo prazo pode levar à fibrose hepática (1% a 50% dos casos) e cirrose hepática (0% a 20% dos casos). Embora a monitorização da função hepática (e renal) sejam recomendadas a intervalos regulares, as dosagens das enzimas hepáticas, bem como exames de imagens (ultrassonografia e cintilografia), não permitem identificar com segurança essas complicações, justificando a biópsia hepática⁷⁷. Esta deve ser considerada quando houver história de doença hepática ativa, enzimas hepáticas persistentemente elevadas ou abuso de álcool em pacientes para os quais o MTX seja o fármaco indicado. A opção pela continuidade ou não do MTX vai depender do grau de comprometimento hepático.

Atenção especial deve ser dada ao uso concomitante de outros fármacos⁷⁸ que possam interagir com o MTX⁷⁹ (Quadro 3).

Fármacos alternativos ao MTX, como a acitretina e ciclosporina, igualmente oferecem risco hepático. Nesses casos, outra classe de fármacos, os imunobiológicos, como p. ex. o etanercepte e o infliximabe acompanham a fototerapia. Esses fármacos, considerados de 1ª linha em casos selecionados, encontram limitação devido ao alto custo⁷⁸. Desde a descrição do potencial terapêutico da hidrocortisona há

Quadro 3 – Fármacos que interagem com o metotrexato (MTX).

Ação	Fármacos
Aumentam o nível plasmático do MTX	Salicilatos, AINH, fenilbutazona, fenitoína, fenotiazinas, sulfonamidas, dipiridamol, cloranfenicol, cefalotina, tetraciclina, penicilinas, probenecide, colchicina.
Inibem a síntese dos folatos aumentando a toxicidade hematológica do MTX	Trimetropin, sulfonamídicos, dapsona, pirimetamida, etanol.
Sinergismo na hepatotoxicidade (mesmo órgão-alvo)	Retinoides, etanol.

AINH – anti-inflamatório não hormonal.

mais de 50 anos, vários produtos da mesma linha farmacológica têm sido pesquisados, visando aumentar a ação anti-inflamatória e reduzir os efeitos colaterais indesejáveis. Este efeito se processa a partir da redução da quimiotaxia leucocitária, da permeabilidade capilar e da redução de moléculas pró-inflamatórias (citocininas, interleucinas 6 e 8, TNF alfa, protease, prostaglandinas e leucotrienos). Além da notável ação anti-inflamatória, aumentam o apetite, protegem membranas plasmáticas e de organelas contra efeitos de substâncias tóxicas, atenuam a ação citotóxica de anticorpos células T-dependente, assim como da linfocina por elas produzidas, aumentam a produção de albumina e inibem a síntese dos colágenos I e IV.

Os glicocorticoides encontram limitada indicação nos portadores de hepatopatia induzida pelo álcool. Em pacientes com DHA, os quais são geralmente imunodeprimidos, favorece o aparecimento de infecções com risco de septicemia. O seu emprego fica restrito às formas intensas de hepatite alcoólica em pacientes que não estejam apresentando hemorragia gastrointestinal ou infecções. A pancreatite aguda é uma complicação pouco comum. Vigilância deve ser exercida em pacientes com história de doenças psiquiátricas. Quadros psicótico costuma ser precipitado pelo uso desses fármacos.

Glicocorticoides estão contraindicados em pacientes com VHB, VHC e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Os diabéticos devem ser rigorosamente monitorizados em vista de sua ação hiperglicemiante⁸⁰.

DISCUSSÃO

O caso clínico em questão traz um paciente portador de DM2 diagnosticado há 10 anos, a partir do uso de glicocorticoide sistêmico para tratar quadro de afecção pruriginosa de pele, reconhecida posteriormente como psoríase numular. Soma-se quadro de hepatite C crônica ativa de diagnóstico recente. Não exibe manifestações clínicas para o diagnóstico conceitual de SRI. O DM2 de longa data marca expressão maior de deficiência insulínica sobre a RI. Exames ultrassonográficos repetidos não evidenciaram sinais de infiltração gordurosa hepática. O tratamento do DM2 foi mantido de modo irregular, ora com insulina, ora com ADO, com restrição de sacarose e atividade física moderada. Há seis anos, esse tratamento irregular foi interrompido. O paciente exibe sintomas de hiperglicemia e de neuropatia periférica acometendo os membros inferiores. A positividade do anticorpo anti-VHC, níveis elevados de AST e ALT e exame ultrassonográfico de abdômem revelando hepatomegalia, todos datados recentemente, confirmam a hepatite C crônica ativa (vírus genótipo tipo 1 subtipo a). Não foi possível precisar o modo e o

tempo de contaminação pelo VHC, recaindo a suspeita à prática de atividade sexual fortuita sem o uso de preservativo.

A literatura confirma a similaridade fisiopatogênica e a interdependência dessas várias afecções e de seus tratamentos usuais, estando o fígado no centro das atenções, considerando o risco de comprometimento funcional desse órgão.

O consumo abusivo de álcool por longo tempo representou fator de risco de DHA – hepatite ou cirrose alcoólica. A abstenção etílica nos pacientes com lesão hepática geralmente proporciona rápida melhora clínica com diminuição da hepatomegalia e dos níveis séricos das aminotransferases. Considerando que o paciente interrompeu o consumo de etanol há alguns anos, pode-se deduzir que o quadro hepático atual deva-se à hepatite C ativa. Não é provável que exista DGHNA decorrente do DM2 descompensado, uma vez que as avaliações ultrassonográficas do fígado não revelaram infiltração gordurosa.

O álcool induz aumento da carga viral, modificando a evolução da hepatite C, acelerando a fibrose e aumentando o risco de cirrose e de hepatocarcinoma.

O etanol é fator de risco para a psoríase em homens de meia-idade, além de atuar sinergicamente ao MTX aumentando a toxicidade hepática.

O VHC é uma das principais causas de doença hepática crônica. A frequente associação entre VHC e DM2 sugere que o DM2 possa representar uma manifestação clínica da infecção pelo VHC. A infecção viral crônica atuaria como fator de risco adicional para a instalação do DM2, tendo a RI como o elo de ligação. O DM2 pode ser precipitado ou agravado pelo uso de IFN requerido no tratamento da hepatite C. Por seu turno, vários ADO têm sido associados à lesão hepática.

Dados estatísticos relacionam a psoríase à SRI e, por conseguinte, ao DM2. Após os 50 anos, 50% dos psoriásicos desenvolvem SRI. O estresse e a ansiedade atuam como fatores desencadeantes ou agravantes da psoríase. Por outro lado, é bem conhecida a relação entre o estresse e a elevação dos níveis glicêmicos.

O DM2 descompensada é um fator predisponente à cirrose hepática em pacientes usando MTX. As sulfonamidas, como a glimepirida e os salicilatos aumentam a concentração livre do MTX, e, por conseguinte, sua ação terapêutica e toxicidade. O MTX, por sua ação hepatotóxica cumulativa, é formalmente contraindicado nos casos de infecção hepática ativa, cirrose e insuficiência hepática. Para os pacientes com história de hepatopatia, alteração das enzimas hepáticas, usuários de álcool e diabéticos o fármaco tem contraindicação relativa.

Pelo efeito rebote e possível desenvolvimento das formas graves da doença os glicocorticoides sistêmicos são formalmente contraindicados no tratamento da psoríase. Devem ser evitados em pacientes com DHA e na hepatite C. Os níveis glicêmicos precisam ser acompanhados de perto quando do uso eventual em diabéticos.

Além das comorbidades existentes nesse caso, somam-se as ações dos corticosteroides, do MTX e do interferon, tendo o fígado como órgão-alvo. Em decorrência desses fatos, o risco real de agravamento da agressão hepática é o sinalizador que define a conduta terapêutica a ser adotada para todas as doenças incluídas neste caso clínico.

Como tratar a hepatite C sem agravar o DM2? A interrupção do consumo de etanol desfavorece a replicação do VHC, melhorando o processo infeccioso e diminuindo os riscos de cirrose e carcinoma hepatocelular. Por outro lado, a substituição do IFN por outro esquema

terapêutico que inclua a ribavirina e outros fármacos, pode facilitar a melhora das lesões psoríásicas, facilitando o controle da glicemia.

Como tratar a psoríase sem agravar a lesão hepática? A psoríase pode ser tratada substituindo-se o MTX por imunomoduladores biológicos e retinoides como a acitretina, e terapia tópica preservando a função hepática.

Como tratar o DM2 sem agravar a lesão hepática? A insulinoterapia emerge como alternativa válida para o controle glicêmico. A opção pelos ADO elege os iDPP4, mormente aqueles produtos que não figuram como substratos do CYP 450 e que não inibem ou ativem esse sistema enzimático de modo clinicamente relevante. Portanto, o perfil de segurança hepático é um sinalizador importante para a escolha do ADO nos diabéticos em geral e nesse paciente em particular.

CONCLUSÃO

Em decorrência desses fatos, o risco real de agravamento da lesão hepática é o sinalizador que define a conduta terapêutica a ser adotada para todas as doenças envolvidas. Torna-se fundamental a disponibilidade de ADO que ofereça elevado perfil de segurança hepática. Existe pouca evidência de que os iDPP4 estejam associados ao risco de lesão hepática significativa. Este fato, comprovado em amplos estudos de metanálise, credencia o uso dos inibidores da DPP4 quando as comorbidades hepáticas representam um problema.

REFERÊNCIAS

1. Parise ER, Oliveira AC. Insulin resistance in chronic hepatitis C. *Arq Gastroenterol.* 2007;44(2):178-84.
2. Godoy-Matos AF, Valério CM. A teoria da estocagem periférica de gordura. In Godoy-Matos AF, (editor). *Endocárdio metabologia na prática clínica: Gen Grupo Editorial Nacional.* São Paulo: Editora Guanabara Koogan; 2011. p. 12.
3. Tambascia MA, Geloneze Neto B. Resistência à insulina. In Godoy-Matos AF, (editor). *Síndrome metabólica.* São Paulo: Atheneu; 2005. p. 47-53.
4. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int.* 2009;29(1):113-9.
5. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(8):854-8.
6. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, et al. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndrome. *Semin Liver Dis.* 2001;21(1):17-26.
7. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Buchman AL. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology.* 2000;32(1):3-10.
8. Reid A. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2001;121(3):710-23.
9. Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an international group. *Lancet.* 1981;1(8222):707-11.
10. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology.* 1988;95(4):1056-62.
11. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1987;82(7):650-4.
12. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990;11(1):74-80.
13. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1413-9.
14. Hay JE, Czaja AJ, Rakela J, et al. The nature of unexplained chronic aminotransferase elevations of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. *Hepatology.* 1989;9(2):193-7.
15. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio aspartato aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):1018-22.
16. Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M, et al. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics; non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol Jpn.* 1992;27(4):521-8.
17. National Institutes of Health. *Symposium on Non-alcoholic Steatohepatitis.* Bethesda: Maryland; 1998.
18. Mincis M, Mincis R. Doença hepática alcoólica. *RBM.* 2010;67:21-31.
19. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S21-9.
20. Gray H, Wreghitt T, Stratton IM, et al. High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. *Diabet Med.* 1995;12(3):244-9.
21. Simo R, Hernandez C, Genesca J, et al. High prevalence of hepatitis C infection in diabetic patients. *Diabetes Care.* 1996;19(9):998-1000.
22. Sangiorgio L, Attardo T, Gangemi R, et al. Increased frequency of HCV and HBV infection in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;48(2):147-51.
23. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, et al. Further evidence for an association between non-insulin dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 1999;30(4):1059-63.
24. Perrillo R. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 1999;29(2):328-33.
25. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, et al. A. Increased risk of type 2 diabetes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(4):355-9.
26. Metha SH, Brancatti FL, Strathdee SA, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology.* 2003;38(1):50-6.
27. Parolin MB, Réa R, Vargas RM, et al. Prevalence of hepatitis C infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Gastroenterol.* 2006;43(2):77-80.
28. Lonardo A, Carulli N, Loria P. HCV and diabetes. A two-question-based reappraisal. *Dig Liver Dis.* 2007;39(8):753-61.
29. Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol.* 2009;15(13):1537-47.
30. Delgado-Borrego A, Casson D, Schoenfeld D, et al. Hepatitis C virus is independently associated with increased insulin resistance after liver transplantation. *Transplantation.* 2004;77(5):703-10.
31. Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, et al. Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J Gen Virol.* 1997;78 (Pt 7):1527-31.
32. Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):570-6.
33. Pessione F, Degos F, Marcellin P, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1998;27(6):1717-22.
34. Strauss E. Hepatitis C. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34(1):69-82.
35. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1485-92.
36. McHutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon

- ron plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis.* 1999;19(Suppl 1):57-65.
37. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology.* 2009;49(4):1335-74.
 38. Thomson BJ, Finch RG. Hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(2):86-94.
 39. Heathcote EJ, Keeffe EB, Lee SS, et al. Re-treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon. *Hepatology.* 1998;27(4):1136-43.
 40. Araújo LMB, Brito MMS, Cruz TRP. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000;44(6):509-18.
 41. Gamarra JGA. Teses.usp.br. Copyright © 2009-2011. Laboratório de Neurociências - LIM-27. 2012.
 42. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis.* 2002;22(2):169-83.
 43. Daniel P, Heleno B, Gallego R, et al. Norma terapêutica da diabetes mellitus tipo 2: metformina. Uma perspectiva crítica. *Acta Med Port.* 2011;24(2):331-8.
 44. UKPDS Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.
 45. IDF Clinical Guidelines Task Force: Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.
 46. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):193-203.
 47. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2070-80.
 48. Gomes, M B. Glitazones and the metabolic syndrome: mechanism of action, pathophysiology and therapeutic indications *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):271-80.
 49. Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials. Evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care.* 2002;25(5):815-21.
 50. Digman C, Klein AK, Pittas AG. Leukopenia and thrombocytopenia caused by thiazolidinediones. *Ann Intern Med.* 2005;143(6):465-6.
 51. Schöfl C, Lübben G. Post-marketing surveillance study of the efficacy and tolerability of pioglitazone in insulin resistant patients with type 2 diabetes in general practice. *Clin Drug Investig.* 2003;23(11):725-34.
 52. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase 4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(9):573-88.
 53. Ahrén A, Schweizes A, Delajer S, et al. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptina in humans. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(9):775-83.
 54. Yang SJ, Min KW, Park JY, et al. Efficacy and safety of gemigliptin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012;55 (Suppl 1):S351-2.
 55. Henness S, Keam SJ. Vildagliptin. *Drugs.* 2006;66(15):1989-2004.
 56. Croxtall JD, Keam SJ. Vildagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2008;68(16):2387-409.
 57. Cole P, Serradell N, Bolos R, et al. Saxagliptin. *Drugs Future.* 2008;(33):577-86.
 58. Gallwitz B. Saxagliptin, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs.* 2008;11(12):906-17.
 59. Blech S, Ludwig-Schwellinger E, Gräfe-Mody EU, et al. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(4):667-78.
 60. Fura A, Khanna A, Vyas V, et al. Pharmacokinetics of the dipeptidylpeptidase 4 inhibitor Saxagliptin in rats, dogs, and monkeys and clinical projections. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(6):1164-71.
 61. Merck & Co Inc. Zocor tablets (Merck): (simvastatin). Whitehouse Station, NJ, Merck & Co Inc; 2008.
 62. Russo MW, Jacobson IM. How to use statins in patients with chronic liver disease. *Cleve Clin J Med.* 2004;71(1):58-62.
 63. Kothny W, Schweizer A, Dickinson S, et al. Hepatic safety profile of vildagliptin, a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(Suppl 1):S301.
 64. Lyseng-Williamson KA. Sitagliptin. *Drugs.* 2007;67(4):587-97.
 65. Zerilli T, Pyon EY. Sitagliptin phosphate: a DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2007;29(12):2614-34.
 66. Scott L J. Linagliptin in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2011;71(5):611624.
 67. Bergman AJ, Cote J, Yi B, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1862-4.
 68. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(10):939-46.
 69. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;15;139(2):137-47.
 70. Chan JC, Scott R, Arjona FJ, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(7):545-55.
 71. Chillon S, Weber J. Saxagliptin. *Drugs.* 2009;69:2105-14.
 72. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(8):648-58.
 73. Elder JT, Nair RP, Voorhees JJ. Epidemiology and the genetics of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2001;137(6):1447-54.
 74. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):563-7.
 75. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(2):107-10.
 76. McKenna KE, Burrows D. Pulmonary toxicity after methotrexate therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(12):24-7.
 77. Zachariae H. Liver biopsies and methotrexate: a time for reconsideration? *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(3):531-4.
 78. Martins GA, Arruda L. Systemic treatment of psoriasis – Part I: Methotrexate and acitretin. *An Bras Dermatol.* 2004;79(3):263-78.
 79. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach H et al. Methotrexate in psoriasis: Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1179.
 80. Consenso Brasileiro de Psoríase 2009/ Sociedade Brasileira de Dermatologia. 1ª ed. Rio de Janeiro; 2009.