

Um caso de diabetes secundária à terapêutica com inibidores das proteases

A case of diabetes secondary to treatment with protease inhibitors

Sandra Bento*, Fausto Roxo**, Cristina Esteves**, Victor Bezerra***, Manuel Gomes****

Resumo

Os autores descrevem um caso de diabetes secundária à terapêutica com inibidores da protease (saquinavir), em doente sem história prévia de hiperglicémia.

Trata-se de um homem de 39 anos, com seropositividade para VIH 1 conhecida desde 1991 e com critérios de SIDA desde 1994, que desenvolveu resistência à terapêutica tripla com zidovudina, zalcitabina e ritonavir. Foi então efectuada modificação da terapêutica para saquinavir, verificando-se melhoria clínica acentuada, mas com o desenvolvimento de diabetes secundária que obrigou a insulínoterapia.

Discutem-se os mecanismos e a frequência desta situação, assim como as estratégias terapêuticas a seguir.

Palavras chave: SIDA, diabetes, inibidores da protease

Abstract

The authors report a case of diabetes in a patient receiving protease inhibitors (saquinavir) for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV).

A 39 year-old male, positive for the HIV antibody since 1991 and having AIDS since 1994, developed resistance to combination therapy with zidovudine, zalcitabine and ritonavir. He began therapy with saquinavir, showing progressive clinical

improvement, but developed type 2 diabetes.

We explain the possible mechanisms of hyperglycemia associated with protease inhibitor therapy and refer to the recommended therapeutic strategies.

Key words: AIDS, diabetes, protease inhibitors

Introdução

No últimos anos numerosos fármacos têm vindo a ser desenvolvidos para o tratamento da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Destes destacam-se os inibidores das proteases, que actuam na última fase da replicação viral, levando à formação de vírus não infecciosos^{1,2}. No entanto, numerosos efeitos adversos estão descritos com o emprego de inibidores das proteases^{2,3,4}.

As alterações gastrointestinais (náuseas, vômitos, dispépsia, diarreia, dor abdominal) encontram-se entre as mais frequentemente referidas. Podem igualmente surgir efeitos hematológicos (pancitopenia), hepato-tóxicos (elevação de transaminases, icterícia, hepatosplenomegalia) e neuropatias (neuropatia periférica, parestesias, alterações do comportamento).

Entre os efeitos adversos mais raros incluem-se: os cardiovasculares (hipertensão arterial, síncope, tromboflebite), os oculares (visão enevoada, fotofobia, irite), os dermatológicos (*rash*, eczema, foliculite), os respiratórios (asma, pneumopatia intersticial), os musculo-esqueléticos (mialgia, artralgia, miosite) os genito-urinários (pielonefrite, litíase, insuficiência renal) e os endócrino-metabólicos.

Relativamente às alterações endócrino-metabólicas, a febre, sudorese e dislipidémia estão descritos em 2% dos casos. Gota, hiperglicémia, diabetes e alterações de níveis hormonais são raros, ocorrendo em menos de 1% dos casos^{2,3,4}.

A hiperglicémia, cetoacidose, a diabetes recém diagnosticada ou a exacerbação de diabetes prévia, têm vindo a ser descritas em associação com o emprego de inibidores das proteases^{5,6,7,8,9,10}. Apesar do exacto mecanismo da hiperglicémia não estar claramente esclarecido, encontram-se referidos a nível mundial um número superior a 100 casos^{8,9,10}, sendo ainda mais raras quando relacionadas com o saquinavir. Estes efeitos adversos não contra-indicam a manutenção de terapêutica anti-viral, sendo recomendado o controlo metabólico rigoroso através de utilização de fármacos anti-hiperglicémiantes como os antidiabéticos orais e a insulina^{5,6,7,8,9,10}.

Caso clínico

VMFS, homem de 40 anos, solteiro, funcionário público, com seropositividade para VIH 1 diagnosticada em 1990, durante investigação de adenopatias cervicais. A transmissão terá sido via sexual (homossexual promíscuo)

Os antecedentes pessoais eram irrelevantes e, como antecedentes familiares, havia a referir diabetes tipo II.

* Interna do Internato Complementar de Oncologia Médica

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna

*** Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

**** Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina I do Hospital Distrital de Santarém e Serviço de Oncologia Médica I do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil

Recebido para publicação a 14.01.2000

Durante o período de 1990-95 foi seguido em consulta privada de forma irregular, desconhecendo-se determinações de subpopulações linfocitárias e sem adesão à terapêutica então proposta.

O diagnóstico de SIDA foi estabelecido em 1994, quando apresentou herpes zoster com atingimento de mais de um dermatomo.

Em 1995 é internado neste serviço (de 31/8 a 13/9) por crise convulsiva e marcha atáxica, sendo nessa data objectivadas massas cervicais bilaterais e herpes zoster da coxa direita. A TAC-CE mostrava pequena zona de hiper-captação de contraste no lobo frontal direito, não valorizável; a ecografia abdominal evidenciava 2 formações ganglionares no hilo hepático (11 mm) e a histologia das massas cervicais, obtida por punção aspirativa, revelou lesão inflamatória da parótida. É desta data o primeiro estudo de subpopulações linfocitárias conhecido, com 39 linfócitos CD4. Iniciou terapêutica com zidovudina e teve alta melhorado, mantendo medicação com AZT (500 mg id), cotrimoxazol (960 mg id), fluconazol (100 mg id) e aciclovir (800 mg x5x5dias).

A partir deste internamento passa a ser seguido de forma regular em consulta no nosso hospital, mantendo um bom estado geral e uma boa adesão à terapêutica, traduzidos analiticamente por um aumento acentuado nos valores de CD4 para 315 (12/95) e, posteriormente, por uma relativa estabilidade. Em termos metabólicos era já evidente um discreto aumento do valor de triglicérides, com colesterol e glicemia normais.

Em Julho de 1996, apesar de se encontrar assintomático, os valores de CD4 diminuem para 108 e, coincidindo esta data com a proscricção da monoterapia, iniciou zalcitabina (0,75 mg tid).

Nos meses seguintes (9/96 a 11/96) apresenta emagrecimento progressivo. Por apresentar queixas dispépticas é submetido a endoscopia digestiva, que revelou hérnia de deslizamento e gastrite erosiva aguda do antro que motivam terapêutica com omeprazole (40 mg id). No entanto, apesar das queixas dispépticas terem melhorado, o emagrecimento manteve-se. É nesta data que é feita a primeira determinação de carga viral VIH (185.486 cópias), continuando baixa a contagem de CD4 (131).

São entretanto disponibilizados os inibidores das proteases e, em Novembro de 1996, inicia terapêutica tripla com ritonavir (600 mg bid), AZT e DDC.

Apesar de aparente melhoria clínica e de não apresentar queixas significativas, em Maio de 1997 verificou-se um aumento marcado da carga viral VIH (1.162.000), mantendo CD4 estáveis (254). Metabolicamente havia a referir uma acentuação das alterações do perfil lipídico, sobretudo dos triglicérides (982) com discreta hipercolesterolemia (280) e pela primeira vez hiperglicemia (142). É medicado com gemfibrozil.

A tendência para evolução desfavorável acentuou-se a

partir de Julho de 1997, quando se deu um agravamento do estado geral, acompanhado de anorexia e recidiva de lesão herpética na coxa. Laboratorialmente constatou-se o aparecimento de anemia (Hb 10,5 g, anteriormente 12,4 g) e uma redução importante dos CD4 (34), mantendo-se a carga viral bastante elevada (1.027.319 cópias).

Estávamos assim clinicamente perante o desenvolvimento de resistência^{11,12}, pelo que, de acordo com as normas internacionais, se procedeu a alteração terapêutica, optando-se por prescrever saquinavir (600 mg tid), lamivudina (150mg bid) e estavudina (40 mg bid), com boa resposta, evidente numa melhoria do estado geral.

No entanto, a partir de Agosto 1997 houve agravamento da situação clínica, com queixas de emagrecimento, anorexia, polifagia, polidipsia e poliúria. Analiticamente com hiperglicemia (321 mg/dl) e dislipidemia mista (triglicéridos >1400 e colesterol 348). Foi pedido o apoio da consulta de diabetes, tendo sido dada indicação para manter a terapêutica anti-retrovírica sugerida dieta com 180g de hidratos de carbono e insulino-terapia.

Com a introdução da insulino-terapia obteve-se um bom controlo metabólico, com normalização dos valores de glicemia e colesterol e observou-se uma melhoria do estado geral.

Em concordância com esta evolução estavam o valor de linfócitos CD4 (399) e o da carga viral (413481 cópias), esta com redução superior a 50%.

Discussão

Nos últimos anos têm vindo a ser relatados um crescente número de casos de hiperglicemia, diabetes *mellitus* recém diagnosticada e exacerbação de diabetes pré-existente, em doentes com infecção a VIH e tratados com inibidores das proteases. Trata-se de um efeito acessório desta terapêutica, extremamente raro, ocorrendo em menos de 1% dos doentes^{5,6,7,8,9,10}.

Casos de cetoacidose também se encontram descritos, sendo extremamente raros e podendo surgir em doentes sem diabetes prévia.

Qualquer um dos inibidores das proteases (indinavir, saquinavir, ritonavir e nelfinavir) podem precipitar a hiperglicemia. O início dos sintomas é de 4 a 76 dias após o início da terapêutica^{6,9}.

O facto de muitos casos ocorrerem em doentes com condição médica complicada e polimedicados (alguns com vários medicamentos hiperglicemiantes) torna difícil estabelecer a relação causal directa entre a terapêutica com inibidores das proteases e diabetes.

Na maior parte dos doentes a hiperglicemia resolve-se após a suspensão da terapêutica, mas nalguns casos a hiperglicemia irá persistir mesmo após a sua suspensão.

O mecanismo da hiperglicemia associado a inibidores das proteases é desconhecido. Se nalguns casos, em particular os não cetogénicos e reversíveis após a suspensão

da terapêutica, a patogenia parece ser semelhante à da diabetes *mellitus* tipo II do adulto, o aparecimento de formas cetogénicas com necessidade de tratamento com insulina e persistência de diabetes mesmo após suspensão da terapêutica com inibidores das proteases, leva-nos a admitir um mecanismo citotóxico directo sobre a célula pancreática, semelhante ao que ocorre na diabetes tipo I⁶.

A resistência periférica à insulina foi outro mecanismo sugerido para explicar o aparecimento das alterações do metabolismo glucídico e lipídico, parecendo, neste caso, serem efeitos semelhantes aos da diabetes *mellitus* tipo II. Estudos recentes evidenciaram que a sensibilidade à insulina é menor em doentes tratados com indinavir que os tratados com nelfinavir e saquinavir. Este último parece ser o menos diabetogénico dos inibidores das proteases, enquanto o indinavir parece ser o mais diabetogénico. São vários os mecanismos justificativos de insulinoresistência, nomeadamente: diminuição de ligação da insulina ao receptor, alteração nas vias sinalizadoras intracelulares e defeito na captação celular de glucose.

No entanto, o exacto mecanismo da hiperglicémia não é conhecido, havendo doentes nos quais nunca se observam estes efeitos, mesmo quando tratados durante vários anos com inibidores das proteases.

O emprego deste tipo de fármacos não deve contudo ser desaconselhado ao doente previamente diabético, nem ser suspenso em caso de aparecimento de diabetes, visto a hiperglicémia responder ao tratamento, quer com antidiabéticos orais (sulfonilureias), quer com insulina^{5,6,7,8,9,10}.

No caso descrito, o aparecimento de sintomas de diabetes *mellitus* surge ao 70º dia de tratamento com saquinavir. É de salientar que anteriormente o doente havia sido medicado, durante cerca de 8 meses, com ritonavir, que este foi suspenso por falência terapêutica e com o qual não se verificou hiperglicémia.

O facto da hiperglicémia se ter desencadeado com sa-

quinavir e não com ritonavir poderá levar a admitir uma susceptibilidade individual a este fármaco, sendo contra a hipótese de insulinoresistência (relembramos que nos casos de insulinoresistência o saquinavir parece ser menos diabetogénico que o indinavir). Neste caso poderá estar implicado outro dos mecanismos anteriormente referidos, tais como a interferência com a insulinossecção ou alteração ao nível dos receptores de insulina. No entanto, pode apenas expressar um efeito metabólico a este grupo de fármacos, surgido no decorrer da sua utilização.

A opção terapêutica do controlo metabólico através da insulina deveu-se, sobretudo, ao estado nutricional do doente (tratando-se de um doente desnutrido) e ao aparecimento de cetonúria. A utilização de 2-3 administrações de insulina mista às refeições permitiu atingir um adequado controlo metabólico, expresso pelo desaparecimento dos sintomas (polis), pela recuperação do peso e pela normalização da glicémia em jejum e da hemoglobina A1c.

Conclusões

Não existe evidência conclusiva estabelecendo uma relação causal directa entre inibidores das proteases e incidência de diabetes ou hiperglicémia, parecendo tratar-se de um efeito acessório raro deste tipo de fármacos, dependente da susceptibilidade individual.

Tratando-se de uma associação rara, há que estar atento ao aparecimento de hiperglicémia em doentes com infecção VIH e tratados com inibidores das proteases, devendo nesses casos obter-se um controlo metabólico com utilização de antidiabéticos orais ou insulina.

A escolha entre antidiabéticos orais e insulina deverá ser individualizada, dependente do grau de hiperglicémia observado, da presença ou ausência de cetose, do estado nutricional do doente e do emprego de outros fármacos coadjuvantes.

Bibliografia

1. Carpenter CCJ, et al. Antiretroviral therapy in HIV infection 1996. JAMA 1996; 276: 146-154.
2. Roche. Inivirase (Saquinavir) product monograph
3. Drug evaluations: ritonavir. Micromedex, inc vol.95
4. Drug evaluations: saquinavir. Micromedex, inc. vol. 95
5. Ault A. FDA warns of potential protease inhibitor link to hyperglycemia
6. Dubé MP, Johnson DL et al. Protease inhibitor associated hyperglycemia. Lancet 1997; 350 : 713-714
7. Public health advisory on protease inhibitors for HIV treatment JAMA 1997; 278: 379.
8. Lumpkin MM. Reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for the treatment of HIV. Public health advisory 1997.
9. Inibidores da protease, hiperglicémia e diabetes mellitus. Boletim de Farmacovigilância 1997; 1: 3.
10. Therapeutic products directorate of health Canada, reports of diabetes in patients receiving protease inhibitors for treatment of HIV. July 1997.
11. HIV guidelines co-ordinating committee. British HIV association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. Lancet 1997; 618: 943-964.
12. Moyle GJ. Viral resistance patterns selected by antiretroviral drugs and their potential to guide treatment choice. Esp Opin Drugs 1997; 618 : 943-964.