

Hepatite C Crônica, uma doença metabólica

Chronic Hepatitis C, a metabolic disease

Raquel Ferreira¹, Josenilson Antônio da Silva¹, Amani Moura Hamidah¹,
Vitor Laerte Pinto Junior²

Resumo

A Hepatite C (HC) é uma doença hepática inflamatória com grande potencial de cronicidade, afetando cerca de 180 milhões de pessoas em todo o mundo. Há mais de 10 anos a HC é também considerada como uma doença metabólica à medida que seu curso está relacionado ao desenvolvimento de resistência à insulina e esteatose hepática, portanto ao risco aumentado de desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Muitos estudos foram realizados, mas há vários mecanismos ainda não descritos. Sabe-se, entretanto, que o mecanismo de resistência à insulina (RI) e esteatose hepática estão associados aos genótipos 1b e 3a respectivamente e que o HCV (Vírus da Hepatite C) induz a esteatose hepática como forma de promover sua replicação viral estável. Finalmente, o HCV também promove a resistência ao tratamento com o interferon, tendo a RI importante papel. Assim, a doença leva à cronicidade, com progressão para fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular.

Palavras chaves: Hepatite C Crônica; Esteatose Hepática; Resistência à Insulina.

Abstract

Hepatitis C (HC) is an inflammatory liver disease with vast potential for chronicity, affecting about 180 million people worldwide. For over 10 years the HC is reported as a metabolic disease and your course is related to the development of insulin resistance and hepatic steatosis, so this increases the risk of developing of T2DM (type 2 diabetes mellitus). Many studies have been conducted, but there are several mechanisms not yet described. It is, however, that the mechanism of insulin resistance (IR) and hepatic steatosis are associated with genotypes 1b and 3a, respectively, and that HCV (Hepatitis C Virus) induces hepatic steatosis as a way of promoting their stable viral replication. Lastly, the HCV also promotes resistance to treatment with interferon, and IR important role. Therefore, this disease leads to chronicity due to progression to fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Key words: Chronic Hepatitis C, Liver Steatosis, Insulin Resistance.

1. Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Médico, doutor, docente do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: raquelferreirar@hotmail.com

Recebido em 06/06/2012

Aceito, após revisão, em 29/06/2012

Introdução

A Hepatite C (HC) é o nome dado ao processo inflamatório hepático causado por um agente infeccioso, o vírus C (HCV) descoberto em 1989, que possui RNA como material genético.¹ Apresenta como ponto importante de sua evolução clínica a capacidade de cronificação em cerca de 75%-85% dos casos, sendo que destes, 20% desenvolvem cirrose, e dos que evoluem para cirrose, 20% desenvolvem hepatocarcinoma.¹

Estima-se que mais de 3% da população mundial já tenha tido contato com o HCV e atualmente a prevalência mundial de portadores de HC seja em torno de 180 milhões de pessoas.¹⁻³ A realidade epidemiológica do Brasil ainda é desconhecida, mas segundo dados do Ministério da Saúde, de 1990 a 2009 foram confirmados 117.299 casos, estimando-se que a prevalência na população em geral oscile entre 400 mil a 3,8 milhões para o ano de 2005.^{4,5} Com a adoção de políticas de detecção de indivíduos assintomáticos, em decorrência da melhoria do acesso aos testes diagnósticos, espera-se que as estatísticas sobre a doença se tornem mais fidedignas.⁴

A associação de Síndrome Metabólica, quadro clínico que há mais de meio século tem ganhado espaço nas discussões médicas pelo potencial de morbimortalidade na população geral, com a Hepatite C Crônica (HCC) foi aventada há aproximadamente dez anos pela observação do excesso de

incidência de diabetes melitus tipo 2 (DM2) em pacientes com cirrose causada pela HC em relação à cirrose por outras causas.^{3,6}

Desde então, diversos estudos demonstraram de forma mais consistente que há uma forte associação entre distúrbios metabólicos e a doença hepática causada pela HCC. Essa associação também levou a pior prognóstico, isto é, os pacientes com ambas comorbidades apresentaram resposta inferior ao tratamento contra o HCV^{3,7,8} e uma evolução mais rápida para cirrose e hepatocarcinoma em relação aos pacientes sem a síndrome metabólica.^{1,3}

O objetivo desse trabalho é revisar as evidencias que demonstram que a HCC associa-se em alguns casos à doença metabólica e alertar que o controle das manifestações associadas, como o diabetes melitus, tem melhorado a resposta ao tratamento específico dessa condição.

Sinalização e Resistência à Insulina

A insulina é um hormônio anabólico produzido no pâncreas pelas células β -pancreáticas em resposta ao aumento do nível de glicose sanguínea. Essas células possuem o transportador de glicose Glut-2, não dependente da regulação pela insulina, que aumenta sua expressão à medida que a glicemia aumenta. O aumento dos níveis de glicose intracelular resulta em sinalização para produção e liberação de insulina.^{9,10} Por

Hepatite C Crônica, uma doença metabólica

sua vez, a insulina tem o papel de desencadear uma cascata com diversos efeitos metabólicos, dentre eles a expressão do Glut-4 em células musculares esqueléticas, cardíacas e tecido adiposo. O efeito final da

sinalização da insulina depende do órgão alvo (tabela 1), mas, em geral, resulta em estímulo à ativação dos mecanismos de reserva, de crescimento e diferenciação celular, e de inibição do catabolismo.¹¹

Tabela 1. Efeitos da sinalização da insulina em principais órgãos.

Efeitos da sinalização da insulina em principais órgãos	
Órgão	Principais efeitos
Fígado	↓Gliconeogênese ↓Glicogenólise ↑Glicogênese ↑Lipogênese
Tecido adiposo	↑Captação de glicose ↑Lipogênese ↓Lipólise
Músculo esquelético e cardíaco	↑Captação de glicose

Os mecanismos de sinalização intracelular da insulina são complexos, mas há muitos estudos sobre o assunto.^{3,7-11} De forma resumida, a sinalização é iniciada com o receptor específico de insulina, uma tirosina quinase inativa, que possui 4 subunidades, 2 α e 2 β , que ao ser estimulada se autofosforila adquirindo a atividade quinase, fosforilando substratos proteicos intracelulares (IRS) em tirosina. Posteriormente, por meio da ativação da PI3K (fosfoinositol-3-quinase) e de uma serina/treonina à Akt, ocorre a estimulação para a translocação de vesículas de GLUT-4 (em miócitos e adipócitos), aumentando a captação de glicose. Além disso, a estimulação da proteína quinase C (PKC) interfere no metabolismo da glicose, lipídios,

proteínas e no crescimento celular (Figura 1).^{7,11}

Na célula hepática, o fator de transcrição FOXO-1 (*Forkhead box protein O1*) parece aumentar a expressão de fosfoenolpiruvato carboxinase (PEPCK) e de Glicose-6-fosfatase, enzimas que atuam na gliconeogênese. A insulina atua inibindo a FOXO-1, de forma a diminuir esta via. Tal mecanismo é o mesmo utilizado pela metformina para diminuir níveis glicêmicos.³ A síntese de lipídios é também estimulada, mas através da regulação esterol elemento-ligante à proteína 1c (SREBP), junto ao ácido graxo sintase. Os caminhos de regulação desta via são importantes, mas possivelmente diferentes da via de homeostase da glicose.³

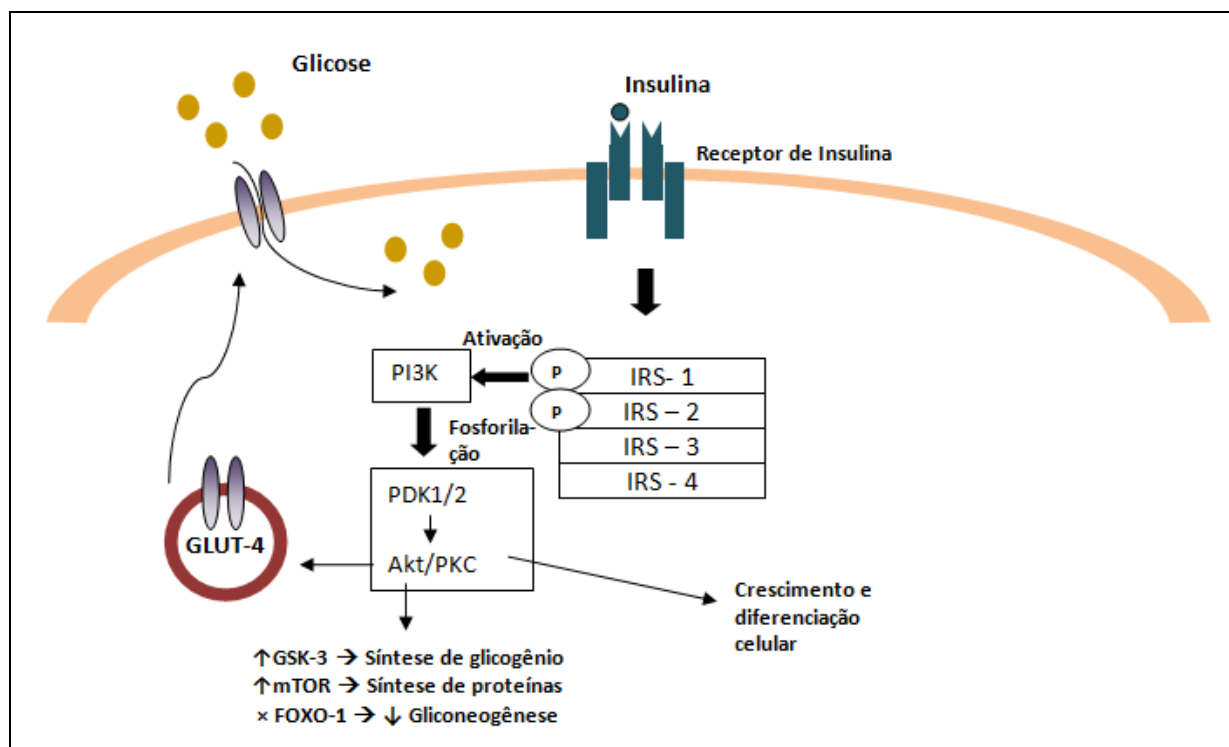


Figura 1. Via de sinalização da insulina. O receptor de insulina é estimulado e inicia a cascata de sinalização e fosforilação de proteínas intracelulares de modo a resultar na expressão do GLUT-4 (em células musculares e adipócitos), em mecanismos anabólicos, além do crescimento e diferenciação celular. GSK-3, Glicogênio sintase quinase-3; mTOR, *mammalian Target of Rapamycin*; FOXO-1, *Forkhead box protein O1*, responsável pelo aumento da expressão de fosfoenolpiruvato carboxinase (PEPCK) e Glicose-6-fosfatase.

Defeitos em qualquer nível de regulação, partindo do caminho ligante-receptor, incluindo os bem caracterizados defeitos em níveis de moléculas de IRS (sigla em inglês para Substrato do Receptor de Insulina) até a redução dos níveis de sinalização de proteínas ou alteração na modulação de fosforilação podem ser responsáveis pela patogênese da Resistência à Insulina (RI) e consequente DM2.³

Os sinalizadores intracelulares hepáticos IRS-1 e IRS-2 demonstram ser importantes. Estudos em camundongos com a supressão total da IRS-1 evidenciaram a presença de RI, menor captação de glicose

periférica e retardo no crescimento, mas não a presença de hiperglicemia, concluindo que a IRS-2 compensaria parcialmente a ausência da IRS-1. Em contrapartida, após a supressão total da IRS-2, detectam-se altos níveis de hiperglicemia por alteração tanto na ação periférica como central da insulina, quanto pela falência da atividade secretória das células β -pancreáticas. Desta forma, alterações em qualquer uma destas duas proteínas contribuiria para a RI hepática.³

Como já evidenciado, a IRS-1 é ativada por fosforilação de resíduos tirosina, mas é também inibida por fosforilação de resíduos de serina. O receptor de insulina,

Hepatite C Crônica, uma doença metabólica

além de se fosforilar em tirosina, também se fosforila em serina em resposta ao estímulo crônico, resultando assim em um fenômeno de regulação descendente (*downregulation*), tornando o receptor menos sensível ao hormônio. De forma complementar à inibição da IRS-1 e contribuindo para a RI, a PI3K também sofre mecanismo de regulação descendente em resposta ao estímulo crônico pela glicose, incluindo a ação de fosfatases e de homólogo da angiotensina, mecanismos estes ainda não bem descritos. Finalmente, o complexo mTOR-raptor 1 (mTORC1), que parece mediar os efeitos da insulina sobre o crescimento e proliferação celular, também fornece *feedback* negativo na sinalização da insulina por fosforilação da IRS-1 em resíduos inibitórios de serina.³

Hepatite C Crônica, RI e Esteatose Hepática

O HCV é considerado atualmente como o maior responsável por doença hepática no Mundo. Seu espectro de gravidade, entretanto, varia amplamente de acordo com vários fatores relacionados ao hospedeiro que influenciam na progressão da doença.¹² Há mais de 10 anos, estudos têm apresentado a relação entre HCC e RI, inicialmente demonstrada pela associação positiva entre HCV e o DM2.^{3,8} A RI, importante problema que leva ao aumento do risco de morte por complicações cardiovasculares, gera um pior prognóstico

para o paciente com Hepatite C, pois a chance da cronificação da doença é maior. Além disso, o paciente com a HCC e RI sustentada é suscetível a várias outras complicações como: o desenvolvimento de esteatose hepática; resistência ao tratamento antiviral; fibrose hepática; hepatocarcinogênese e proliferação do carcinoma hepatocelular; e manifestações extra-hepáticas.¹³

Por muito tempo acreditou-se que a RI e o DM2 em pacientes com HCC eram devido à fibrose hepática, mas as próprias proteínas nucleares contribuem de forma direta para a ocorrência de RI. Em estudo clínico observou-se que em pacientes apresentando HCC com baixo ou nenhum grau de fibrose (F0 e F1) os índices de RI eram superiores aos do controle que apresentavam o mesmo grau de fibrose, mas sem HCC. Em estudos com pacientes separados por idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), história familiar de DM2 e estágio de fibrose, a frequência de RI na HCC também foi maior que em pacientes com outras causas de doença hepática crônica. Outro indicador de RI, o “Modelo de Avaliação de Homeostase de Resistência à Insulina”, sigla em inglês HOMA-IR, também mostrou-se alterado em pacientes com elevada carga viral do HCV em comparação ao que foi aferido em pacientes controle, sem o HCV, mesmo quando esses possuíam baixo IMC.¹⁴

Alguns mecanismos têm sido aventados para explicar esta relação. Proteínas

Hepatite C Crônica, uma doença metabólica

do núcleo do HCV foram associadas à inibição da expressão do peroxissomo proliferador-ativador e receptor (PPAR α e γ), presente em hepatócitos e adipócitos, o que promoveria a degradação da IRS-1 e consequente RI. Além disso, o aumento da produção de TNF α nesta doença causa fosforilação dos resíduos de serina da IRS-1 e IRS-2 com consequente *downregulation* dos transportadores de glicose, o que resulta em estado hiperinsulinêmico (pela regulação descendente que a serina produz no receptor de insulina) e hiperglicêmico (pela diminuição da expressão do Glut-4 na membrana). O TNF α também possui outros papéis na geração da RI: atua na modulação de adipócitos, diminuindo a produção de adiponectina e aumentando de citocinas, o que piora a resistência à insulina. Foi demonstrado que o bloqueio da produção de TNF com drogas anti-TNF (infiximab) inibe o desenvolvimento de RI.^{12,14}

O processo inflamatório hepático associado ao aumento da liberação de citocinas inflamatórias, como a IL-6, também contribui para o desenvolvimento da síndrome metabólica. Um estudo com camundongos com o aumento da expressão de IL-6, demonstrou que os níveis desta citocina

aumentados em sangue periférico de pacientes com HCC correspondia também com a presença de RI. Além disto, o aumento do sinalizador SOCS (supressor do sinal de citocina) provocado pela proteína viral está associado tanto ao mecanismo de RI quanto ao de resistência ao interferon, sendo que seu aumento induz *downregulation* do IRS-1 e interfere na sinalização intracelular do interferon α (IFN α) (Figura 2). Em outros estudos com camundongos, aqueles que não expressavam SOCS-3 não apresentavam RI, o que evidencia essa correlação.¹⁴

Ainda no contexto de sinalização, outra molécula que pode participar na RI induzida pelo HCV é a proteína fosfatase 2A (PP2A). Esta pode afetar várias vias e é regulada pelo HCV, possivelmente induzindo seu aumento no retículo endoplasmático ou ainda diretamente por uma proteína HCV não estrutural chamada NS5A. Esta última está associada ao ponto de partida para o aumento do TNF e IL-6; com a produção de resistência à insulina ao estimular o PP2A que desfosforila o Akt, inativando-o; e ainda relacionada à resistência ao tratamento com IFN, sendo que o PP2A é capaz de inibir a sinalização intracelular do IFN (Figura 2).^{3,14}

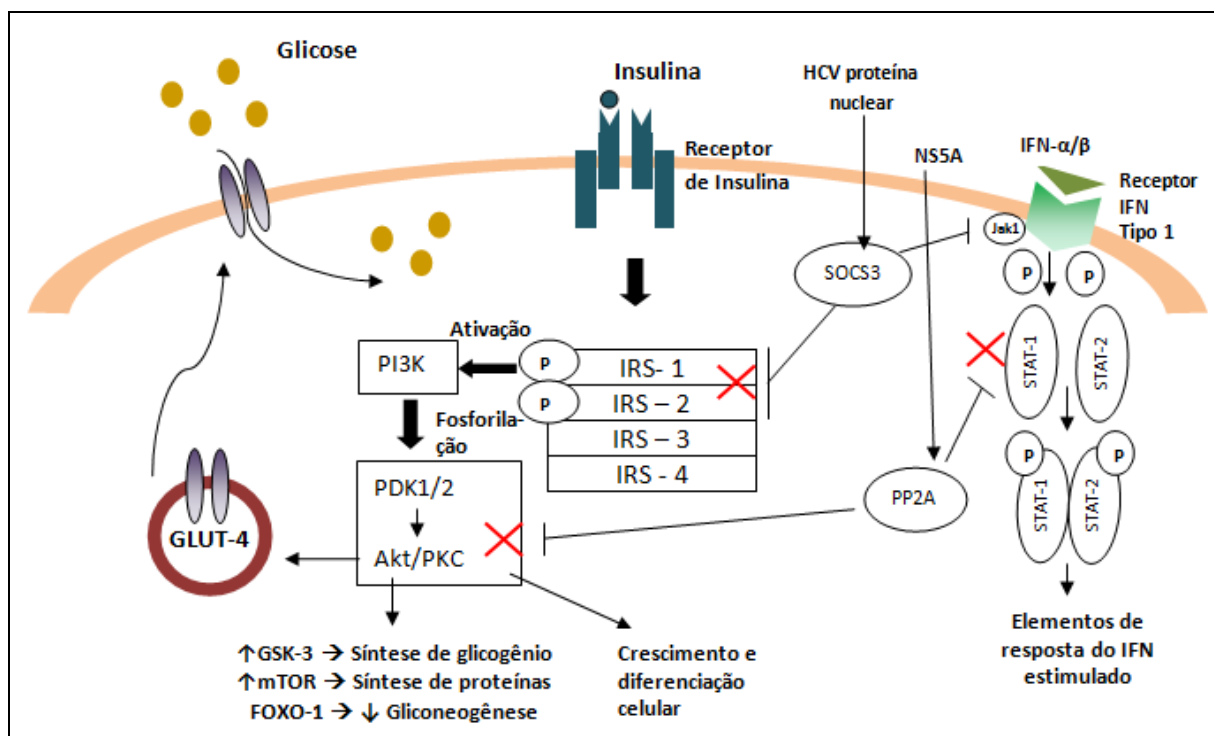


Figura 2. Proteína do núcleo do HCV e NS5A podem inibir a sinalização da insulina e do interferon (IFN).

A HCC induz o acúmulo de lipídios através de esteatose hepática. Esta afirmativa pode ser levantada pela análise dos dados epidemiológicos observacionais que evidenciam que existe um excesso de risco de cerca de 30% para desenvolvimento de esteatose hepática em pacientes com hepatite C crônica em relação aos controles.¹⁵

A relação entre HCC e esteatose hepática é mais bem descrita nos pacientes infectados pelo genótipo viral 3a, ou seja, em pacientes que apresentem este genótipo há maior associação com o desenvolvimento de esteatose hepática. Por outro lado, além de relacionada ao genótipo 3a, a esteatose na HCC pode também ser evidenciada em

pacientes portadores do genótipo viral 1b pelo fato de o genótipo 1b levar à RI que, por sua vez, é um fator que leva ao acúmulo de lipídios no fígado (lembrando que a insulina é um hormônio anabólico e induz a lipogênese) (Figura 3). Assim, percebe-se que ambos genótipos virais induzem a esteatose hepática, entretanto, o genótipo 3a apresenta tal fenômeno devido ao efeito direto do vírus no fígado enquanto o genótipo 1b leva inicialmente à RI e conseqüentemente à esteatose. Um dos motivos levantados para que o genótipo 3a leve à esteatose é que neste genótipo a replicação viral está diretamente relacionada ao processo de acúmulo de lipídios (Figura 3).^{12,13}

Hepatite C Crônica, uma doença metabólica

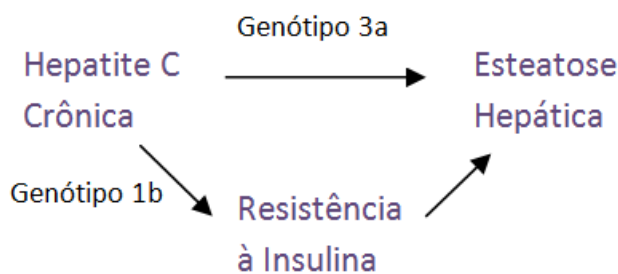


Figura 3. Hepatite C Crônica causando esteatose hepática de forma direta ou indireta, a depender do genótipo viral. O genótipo 1 está mais associado à RI e o genótipo 3 à esteatose hepática, embora ambos resultem em esteatose hepática.

De acordo com o exposto, a associação entre o acúmulo hepático de lipídios e a HCC não pode ser explicada pela ação do acaso isoladamente. A justificativa para esse fenômeno seria a utilização das gotículas gordurosas para a estabilização da replicação viral: a proteína do capsídeo apresentaria tropismo pela membrana da gota lipídica recrutando o complexo de replicação viral para esta mesma membrana ao mesmo tempo em que as proteínas não estruturais estariam também localizadas na vizinhança. Assim, o complexo de replicação viral dependeria das membranas das gotas lipídicas para funcionar adequadamente. Para comprovar esta teoria, estudos apresentando mutação em proteínas virais demonstraram falha na associação com a membrana lipídica e o consequente comprometimento do

processo de replicação.¹⁵

O processo de formação das gotas lipídicas intra-hepáticas tem sido atribuído a atuação direta da proteína viral que levaria à diminuição de MTP (proteína microsomal de transferência de triglicerídeos), e essa diminuição levaria à menor estabilização da apolipoproteína B (apoB), não sendo possível a ligação com triglicerídeo (TG) e consequente não formação do VLDL para liberação hepática. A MTP baixa também permite a diminuição de PPAR, cuja consequência é a maior expressão do esteroide elemento-ligante à proteína 1 (SREBP, sigla em inglês), levando ao estímulo para a lipogênese. Assim, o PPAR baixo leva à maior absorção de ácidos graxos e menor oxidação mitocondrial, levando à esteatose hepática.^{16,15} (Figura 4)

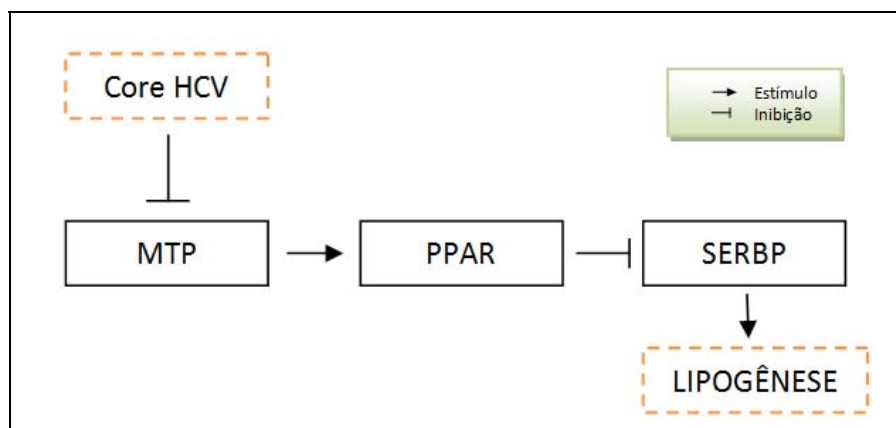


Figura 4. Via de estímulo da lipogênese através do núcleo do HCV. Através de uma cascata, o HCV inibe uma via de inibição da lipogênese, o que, ao final, resulta em estímulo da mesma.

A função de membranas celulares, inclusive a destas membranas das gotículas de lipídio intracelular, depende de sua composição e da associação com proteínas do processo de prenilação. A prenilação trata-se de uma modificação pós-translacional de proteínas por ligação de um isoprenóide ao resíduo de cisteína-C terminal. Este processo ocorre na via do Mevalonato e HMG-CoA redutase após a formação de isoprenóides farnesil e geranylgeraniol de modo a ancorar proteínas na membrana plasmática ou em membranas intracelulares, estabilizando tais membranas. O colesterol, por sua vez, presente nas membranas, também depende desta via bioquímica por requerer o acetil-CoA metabolizado pela via do mevalonato. Assim, um estudo mostrou que a inibição do geranylgeraniol pelo inibidor da HMG-CoA redutase (como a estatina lovastatina) alterou a associação do complexo de replicação viral à membrana e resultou em diminuição da

replicação. Em outro estudo em que se provocou a inibição específica do sinalizador para a formação do geranylgeraniol, fazendo uso de GGTI-286, resultou em inibição da replicação viral. Por outro lado, a adição do geranylgeraniol restabeleceu tal replicação.^{15,17} Tais mecanismos demonstraram o importante papel desta via na manutenção da doença, visto que a sua alteração pode resultar em instabilidade de membranas, inibindo a replicação viral.¹⁵

Repercussão clínica e expectativas futuras

A interação entre o HCV, RI, esteatose e fibrose hepática são complexas e genótipo específicas. Na HCC causada pelo genótipo tipo 1 ocorre a indução de RI, sendo que esta pode também levar à esteatose hepática principalmente se o paciente apresentar outros fatores de risco como obesidade visceral. Por outro lado, na esteatose da HCC pelo genótipo 3, há predominantemente o efeito

Hepatite C Crônica, uma doença metabólica

viral direto no mecanismo de depósito de lipídios no fígado, ocorrendo mesmo na ausência de fatores de risco metabólicos.³

Independentemente do genótipo viral, a esteatose hepática e a resistência à insulina têm sido associadas à redução sustentada da resposta ao tratamento com interferon e ribavirina bem como com a progressão da doença para fibrose hepática.^{3,14} A progressão para fibrose, pode levar à cirrose e finalmente ao carcinoma hepatocelular, caso o quadro não seja revertido a tempo.¹⁴ A obesidade central, que pode ser associada com a RI, também foi apresentada como fator contribuinte para a não resposta ao tratamento, o que também indicou por outro lado, que a redução do peso através de dieta pode melhorar os níveis de RI.³

Devido ao estado inflamatório aumentado na HCC, o uso de mecanismos anti-TNF como o infliximab tem sido associado à inibição do desenvolvimento da RI. Tal feito é importante já que o DM2 é um fator agravante na doença e o TNF, elevado, aumenta o risco para o desenvolvimento de DM2.¹⁶

A adiponectina, hormônio secretado pelo tecido adiposo com níveis séricos inversamente relacionados à quantidade de gordura corporal do adulto, tem sido apresentada como um possível tratamento futuro, porque age como hormônio protetor ao diminuir a fibrose hepática induzida pela expressão do CD95/Fas que está aumentado

no contexto da HCC e esteatose e também por induzir a apoptose de células Hep.G2 do Hepatoma.^{16,18} Em contrapartida, alterações nos genes que codificam a adiponectina predispõem à síndrome metabólica, com RI, obesidade, diabetes e doenças arteriais coronarianas.¹⁸

Devido à associação entre RI e baixa resposta ao tratamento da HCC, vários ensaios clínicos com drogas sensibilizadoras da insulina têm sido propostos para que a resposta ao tratamento seja melhorada. Assim, como os mecanismos de RI ainda não são bem descritos, não é claro se o uso das tiazolidinonas para o PPAR- γ como alvo é melhor ou a metformina, que atua ativando a AMP-cinase de proteína ativada e também pode estimular o receptor de insulina para sinalizar a via IRS-2, deve ser preferida.³

Em estudo recente a pioglitazona foi adicionada e agiu como agonista do PPAR- γ em pacientes que já haviam apresentado falha no tratamento com interferon peguilado alfa e ribavirina, demonstrando que embora houvesse melhora no HOMA-IR, não ocorreu resposta virológica satisfatória após 12 semanas, por esse motivo o estudo foi encerrado. Por outro lado, um relato de caso mostrou a administração de altas doses de pioglitazona (45mg) por 5 meses a um paciente com HCC genótipo 3a que não havia apresentado boa resposta ao tratamento. Após estes 5 meses, os níveis de HOMA-IR se reduziram e o tratamento posterior com

Hepatite C Crônica, uma doença metabólica

interferon peguilato e ribavirina obteve resposta viral sustentada. Assim, ainda não é claro se a resposta positiva ao tratamento foi devido à dosagem da pioglitazona, ao tipo de abordagem, ou devido ao genótipo do paciente ser 3a, além do fato de a metodologia realizada ter sido um relato de caso, não podendo ser realizada uma generalização do resultado obtido.³

Embora vários ensaios clínicos tenham sido desenvolvidos, até o momento, não há novos protocolos relatados que evidenciam a melhor conduta a seguir em casos de associação de RI com HCC e esteatose hepática, bem como não se diferencia protocolos em genótipos específicos.

Conclusão

A Hepatite C é um problema mundial, responsável pela maior parte dos casos de doença hepática crônica. Sua grande capacidade de cronificação é um fator agravante visto que quanto mais prolongada é a evolução da doença, maior a possibilidade de concomitância com doença metabólica e repercussões sérias.

Estudos apontam que a HCC é uma doença metabólica a medida que induz a RI e esteatose hepática, gerando maior risco para o desenvolvimento de DM2, cirrose e carcinoma hepatocelular. As alterações metabólicas são genótipo específicas, sendo os genótipos 1 e 3 bem descritos como

responsáveis de RI e esteatose hepática, respectivamente.

Muitos mecanismos de sinalização intracelular são descritos de forma a tentar explicar a fisiopatologia desta doença metabólica, entretanto, ainda não conseguiram determinar uma relação de causa efeito. Há, neste contexto, fatores intrínsecos do hospedeiro que podem influenciar ou não na progressão da HCC de acordo com a resposta ao HCV.

Metformina, pioglitazona, drogas anti-TNF e adiponectina são alguns mecanismos atualmente apontados para o tratamento da RI na HCC. Por outro lado, pacientes que apresentem, previamente à Hepatite C, história de RI devem ser levados ao tratamento precoce, visto que a associação destes dois fatores aumenta o risco do desenvolvimento de HCC e o consequente ciclo vicioso, até a falência hepática através de fibrose, cirrose e carcinoma.

Sabendo que a supressão do sinalizador SOCS em camundongos foi associada a não ocorrência de RI relacionada à HCC, este parece ser um possível caminho de tratamento intracelular, de forma a evitar a ação das proteínas do núcleo do HCV sobre a RI e sobre a resposta ao Interferon. Outra molécula, a PP2A, também é evidenciada apresentando mecanismos semelhantes do sinalizador SOCS, sendo também um outro objeto de estudo futuro.

Hepatite C Crônica, uma doença metabólica

Finalmente, estudos mais aprofundados sobre o tema ainda são necessários de forma a desvendar melhor as cascatas de sinalização e estabelecer novas condutas diante de um paciente que não responda ao tratamento, de forma a evitar que sua doença evolua e culmine em falência hepática.

Referências

1. World Health Organization. Hepatitis C. [acesso em 06 dez 2011]. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepC.pdf>.
2. Albuquerque C. Agência Fiocruz de Notícias. História do vírus da hepatite C no Brasil ganha mapa. [acesso em 06 dez 2011]. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=3791&sid=9&tpl=printerview>
3. Douglas MW, George J. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* September 2009; 15(35):4356-4364.
4. Sociedade Brasileira de Infectologia. I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C. [acesso em 06 dez 2011]. Disponível em: http://www.infectologia.org.br/anexos/I%20Consenso%20para%20hepatite%20C_em%20portugu%C3%AAs.pdf
5. Ministério da Saúde. Incidência da Hepatite C. IDB 2010. [acesso em 06 dez 2011]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2010/d0114.def>
6. Medeiros LPJ, Tostes FM, Lima RMP, Oliveira JA, Moitinho MV, Lima MBC. Síndrome Metabólica: diagnóstico e abordagem não farmacológica. *Cadernos Brasileiros de Medicina* Janeiro a Dezembro 2005; 18(1):14-24.
7. Parise ER, Oliveira AC. Importância da resistência insulínica na Hepatite C crônica. *Arq Gastroenterol* Abril a Junho 2007; 44(2):178-184.
8. Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* April 2009; 15(13):1537-1547.
9. Machado UF. Transportadores de glicose. *Arq Bras Endocrinol Metab* Dezembro 1998; 42(6):413-421.
10. Machado UF, Schaan BD, Seraphim PM. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol* Abril 2006; 50(2):177-189.
11. Carvalheira JBC, Zecchin HG, Saad MJA. Vias de Sinalização da Insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* Agosto 2002; 46(4):419-425.
12. Alaei M, Negro F. Hepatitis C virus and glucose and lipid metabolism. *Diabetes & Metabolism* 2008; 34(1):692-700.

Hepatite C Crônica, uma doença metabólica

13. Kawaguchi T, Sata M. Importance of hepatitis C virus-associated insulin resistance: therapeutic strategies for insulin sensitization. *World J Gastroenterol* April 2010; 16(16):1943-1952.
14. Campo JAD, Romero-Gómez M. Steatosis and insulin resistance in hepatitis C: A way out for the virus? *World J Gastroenterol* 2009 October 28; 15(40):5014-5019.
15. Patel JH, Cobbald JFL, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Hepatitis C and hepatic steatosis. *Q J Med* 2010; 103(1):293–303.
16. Bernsmeiera C, Heima MH. Insulin resistance in chronic hepatitis C: mechanisms and clinical relevance. *Swiss Med WKLY* 2009; 139(47–48):678–684.
17. Vasconcellos DV, Duarte MEL, Maia RC. Efeito Anti-Tumoral dos Bisfosfonatos: uma Nova Perspectiva Terapêutica. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2004; 50(1):45-54.
18. Souza MSS, Damasceno DC, Calderon IMP, Rudge MVC. Relação entre adiponectina e distúrbios metabólicos / Relationship between adiponectin and metabolic disorders. *Femina* Novembro a Dezembro 2004; 32(10):847-850.