

## Complicações Neuropsiquiátricas do Tratamento com Interferão alfa em doentes com Hepatite Viral tipo B ou C

Carlota Tomé\*, Alice Luís\*\*

### Resumo:

As autoras fazem uma revisão bibliográfica acerca dos efeitos adversos neuropsiquiátricos da terapêutica com interferão alfa na hepatite viral tipo B (HVB) ou C (HVC). São referidos como efeitos adversos as perturbações do humor, os estados de ansiedade, os comportamentos parassuicidários e suicidários, os estados maneiformes e os quadros psicóticos. Estes muitas vezes são responsáveis pela diminuição da compliance com o tratamento ou necessidade de suspensão do mesmo. Contudo a boa resposta destes quadros à terapêutica psiquiátrica não condiciona muitas das vezes a suspensão da terapêutica com interferão. A abordagem multidisciplinar facilita a detecção e tratamento precoce destas complicações contribuindo para um melhor prognóstico destas doenças.

**Palavra-chave:** Hepatite viral; Interferão alfa; Efeitos adversos; Neuropsiquiátricos; Contraindicações.

### ABSTRACT:

*The published bibliography about neuropsychiatric adverse events related to the treatment with interferon alpha in patients suffering from viral hepatitis is reviewed. The authors pointed out adverse events such as mood disorders, anxiety disorders, suicide and deliberate self-harm, manic symptoms and psychotic disturbance. The onset of these psychiatric disorders may be a cause for poor, non-compliance or discontinuation with medical treatment.*

*A good response to psychiatric treatment is observed so that it's many times possible to*

*maintain medical treatment. A multidisciplinary team in order to facilitate early assessment and treatment of this conditions may contribute for a better prognosis of patients with viral hepatitis.*

**Key-words:** *Viral hepatitis, interferon-alpha, adverse events, neuropsychiatric symptoms, contraindications.*

Os regimes terapêuticos com interferão alfa constituem a abordagem farmacológica nuclear para doentes com hepatite viral tipo B ou C. Durante anos a administração de interferão alfa – 2a e 2b em monoterapia foi a terapêutica standard para os doentes com HVC e HVB. Existem actualmente novas moléculas de interferão com semividas mais longas e mais reduzido volume de distribuição o que permite administrações semanais, níveis plasmáticos mais uniformes e melhor supressão viral, factores que possibilitam aos doentes, após terapêutica, longas taxas de remissão da doença tal como o comprovado em estudos de *follow-up* a longo prazo<sup>1</sup>.

O tratamento de doentes portadores de HVC e HVB com interferão alfa tem algumas limitações fundamentalmente devidas ao seu potencial de desencadear efeitos adversos tanto a nível somático como neuropsiquiátrico. A utilização actual de regimes terapêuticos combinados – interferão e ribavirina aumenta a eficácia terapêutica do interferão sem que sejam evidentes substanciais aumentos dos efeitos adversos a nível neuropsiquiátrico<sup>2</sup>.

A emergência desta sintomatologia parece depender de variados factores, nomeadamente: dose do

fármaco, via de administração, combinação com outros tratamentos (antivíricos, quimioterapia), história psiquiátrica prévia, radioterapia cerebral concomitante<sup>3</sup>.

Abordaremos neste trabalho as diversas complicações neuropsiquiátricas relacionadas com aquele fármaco.

Em cerca de 30% dos doentes sob tratamento com interferão alfa podem ocorrer: alterações do comportamento, perturbações do humor (com marcada anedonia), estados de ansiedade, comportamentos parasuicidários e suicidários, quadros maniformes e psicóticos<sup>4</sup>.

Na sua maioria, estes efeitos secundários ocorrem a partir da terceira semana de tratamento.

Mais precocemente, ocorrem sobretudo sintomas neuropsiquiátricos não específicos de detecção mais difícil. Entre estes, há a salientar: anedonia, irritabilidade, anorexia, diminuição da libido, depressão sub-sindromática, diminuição da atenção e concentração.

A diferente resposta terapêutica dos sintomas neuropsiquiátricos que ocorrem antes e depois da terceira semana de tratamento com interferão aponta para a provável existência de distintos mecanismos etiopatogénicos subjacentes<sup>5</sup>.

Embora seja difícil estabelecer uma relação directa entre o tratamento com interferão alfa e as complicações neuropsiquiátricas descritas, devido à escassez de estudos específicos, parece existir certa causalidade suportada, sobretudo, pela proximidade temporal da prescrição do fármaco com o aparecimento daquelas complicações e pelo seu

desaparecimento aquando da suspensão do tratamento. Para mais, têm sido referidos alguns estudos que sustentam esta hipótese tais como: indução de alterações neuropsiquiátricas em voluntários saudáveis, alterações reversíveis no Electroencefalograma (EEG) durante as duas primeiras semanas de tratamento e objectivação de toxicidade vascular e neurológica<sup>3</sup>.

No que se refere aos prováveis mecanismos implicados, pensa-se que estes estão em grande medida relacionados com a interferência do interferão no metabolismo das citoquinas e de alguns neurotransmissores. Parece existir uma activação da rede das citoquinas com modulação subsequente do metabolismo serotoninérgico, mediada por activação de uma das enzimas catabolizadoras do triptofano e por aumento da recaptação da serotonina<sup>5,6</sup>.

Os síndromes depressivos são a patologia psiquiátrica mais frequentemente diagnosticada.

A sua incidência parece situar-se entre os 5 e os 15%<sup>3</sup>.

Outros estudos apontam para incidências de depressão major na ordem dos 30% em doentes com hepatite C a fazer tratamento com interferão alfa<sup>7</sup>.

Os quadros depressivos ocorrem na sua maioria entre o 1º e o 5º mês, mas podem surgir logo a seguir à primeira semana de tratamento<sup>7</sup>.

Como já foi referido, a incidência e gravidade desta complicação depende, em grande medida, da dose de interferão administrada.

A incidência de depressão major parece ser, ainda, independente da história psiquiátrica prévia, idade, sexo ou abuso de substâncias.

Este quadro apresenta boa resposta ao tratamento antidepressivo indicando, alguns estudos, respostas na ordem dos 85%<sup>7</sup>.

Estes factores apontam para uma etiologia de natureza endógena/biológica, fortemente associada à molécula do interferão.

No que diz respeito ao suicídio, este parece ser bastante raro e pode surgir em diversos contextos como síndrome depressivo grave, perturbação no controlo dos impulsos ou durante um quadro confusional agudo. São factores de risco adicionais para a sua ocorrência a existência de história de alcoolismo e infecção VIH (Vírus da Imuno-deficiência Humana).

Outras complicações do tratamento com interferão são as perturbações de ansiedade.

Na sua maioria são condições já existentes, mas que sofrem exacerbação ou reactivação no decurso daquela terapêutica.

As perturbações de adaptação, de natureza depressiva ou ansiosa ocorrem sobretudo no início do tratamento e estão em grande medida relacionadas com o conhecimento do diagnóstico da doença orgânica de base, as complicações desta e sua interferência nas matrizes pessoal e sócio-profissional do doente, uma vez que aquela condiciona, frequentemente, alterações no estilo de vida, secundárias não só às suas consequências físicas como também às limitações impostas pelos regimes terapêuticos. Em si mesmo, algumas expectativas irrealistas acerca do tratamento com sentimentos de frustração e de desânimo podem

também ser responsáveis por estes quadros<sup>8</sup>.

Têm sido descritos quadros maneiformes, sem patologia psiquiátrica familiar ou pessoal prévias; são, contudo, muito raros e os sintomas desaparecem após a suspensão do tratamento com interferão. Este facto aponta para numa causalidade iatrogénica e, segundo alguns estudos, parece tratar-se de uma "mania terciária", relacionada com o aparecimento de hipotireoidismo auto-imune, secundário ao tratamento com interferão<sup>3</sup>.

Na literatura, são referidos casos pouco frequentes de recorrência de comportamentos aditivos de álcool e substâncias psicoactivas, que não parecem resultar de efeito directo do fármaco, mas corresponder a estratégias (mal) adaptativas de confronto com a doença e suas implicações.

Por último, temos a citar a referência a estados psicóticos (não confusionais) transitórios que remitem com a suspensão do fármaco<sup>3,9</sup>.

No que respeita ao tratamento das situações descritas, este é sobreponível ao dos quadros funcionais correspondentes.

Os estudos mais frequentes dizem respeito sobretudo ao tratamento de situações depressivas, visto serem as complicações mais frequentes e com maior impacto na adesão e manutenção do tratamento com interferão.

Segundo alguns autores, a molécula antidepressiva "ideal" tem um perfil farmacocinético caracterizado por: limitado metabolismo hepático, baixa taxa de ligação às proteínas plasmáticas, elevado semivida e ausência de metabolitos activos.

Neste contexto, são referidos como fármacos antidepressivos seguros o milnacipram, o citalopram, a paroxetina e a sertralina nas doses terapêuticas habituais<sup>10,11,12</sup>.

### CONCLUSÃO

O aparecimento de efeitos adversos neuropsiquiátricos durante a quimioterapia com interferão é uma complicação frequente, com eventuais consequências graves a diversos níveis. Destacamos as perturbações do humor, os estados de ansiedade, os comportamentos parassuicidários e suicidários, os estados maneiformes e os quadros psicóticos, todos eles com claras e evidentes repercussões a nível pessoal, dinâmica familiar e socioprofissional do indivíduo com hepatite viral. Muitas vezes estes quadros são os responsáveis pela diminuição da compliance com o tratamento, e ou necessidade de suspensão do mesmo. Esta última decisão poderá ter implicações no agravamento, evolução e prognóstico da doença de base, e também consequentemente na qualidade de vida dos doentes.

A boa resposta ao tratamento psiquiátrico tem contribuído para que o aparecimento destes quadros neuropsiquiátricos não condicione, obrigatoriamente, a contra-indicação da terapêutica com interferão nem a sua suspensão. Aliás muitas das vezes o início da terapêutica poderá ser adiado caso se detectem quadros clínicos psiquiátricos previamente ao início do tratamento da doença hepática, sendo esta mais tarde, e apenas após controlo psicofarmacológico, então iniciada. Casos há, em que pela sua gravidade, os sintomas neuropsiquiátricos exigem a suspensão da

medicação com interferão e eventual reintrodução da mesma após estabilização clínica.

Neste sentido, pensamos ser fundamental que ambos, Psiquiatras e Gastroenterologistas, tenham um bom conhecimento acerca do potencial de efeitos adversos neuropsiquiátricos possíveis resultantes da terapêutica com interferão. Uma abordagem multidisciplinar e uma estreita articulação entre ambos, facilita a detecção e tratamento precoces destas complicações contribuindo para uma melhoria do prognóstico e evolução dos indivíduos portadores de hepatite viral tipo B ou C e consequentemente diminuição da incapacidade física, psicológica e social destes doentes.

### Bibliografia

1. Sleisenger e Fordtrau's, Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed.
2. Kovacs A, et al. Psychiatric sequelae of interferon – alpha therapies, *Orv Hetil.* 2002 Sep 22;143(38):22183-7.
3. Debien C, et al. Alpha – interferon and mental disorders. *Encephale.* 2001 Jul-Aug ;27(4) :308-17.
4. Sammut S, et al. Antidepressant reversal of interferon-alpha-induced anhedonia. *Physiol Behav.* 2002 Apr 15;75(5):765-72.
5. Bonnacorso S, et al. Increased depressive rating in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol.* 2002 Feb;22(1):86-90.

6. Maes M, et al. Treatment with interferon-alpha (IFN alpha) of hepatitis C patients induces lower serum dipeptidyl peptidase IV activity, which is related, INF alpha – induced depressive and anxiety symptoms and immune activation. *Mol Psychiatry*. 2001 Jul;6(4):475-80.
7. Hauser P, et al. A prospective study of the incidence and open label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry*. 2002;7(9):942-7.
8. Kraus MR, et al. Compliance with therapy in patients with chronic hepatitis C; associations with psychiatric symptoms, interpersonal problems, and mode of acquisition. *Dig Dis Sci*. 2001 Oct; 46(10):2060-5.
9. D'Innella P, et al. Psychotic disorders induced by interferon alpha. *Recenti Prog Med*. 2002 Jun; 93(6):367-9.
10. Kraus MR, et al. Paroxetine for the treatment of interferon-alpha induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Jun; 16(6): 1091-9.
11. Capuron L, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetina responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*. 2002 May; 26(5):643-52.
12. Gleason OC, et al. An open-label trial of citalopram for major depression in patients with hepatitis C. *J Clin Psychiatry*. 2002 Mar; 63(3): 194-8.