



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Sintomas psiquiátricos em pacientes em uso de antitumorais

Arthur Melo Lemos Couto

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA (A SER CONCLUÍDA)

(elaborada pela Bibl. SONIA ABREU, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

| | |
|------------------|---|
| Número de Cutter | Couto, Arthur Melo Lemos Sintomas psiquiátricos em pacientes em uso de antitumorais/ Arthur Melo Lemos Couto. (Salvador, Bahia): AML, Couto, 2014. |
| VIII; 19 p.: | |
| | Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA) |
| | Professor orientador: Arlúcia de Andrade Fauth |
| | Palavras chaves: 1. Psiquiátricos . 2. Antitumorais . 3. Sintomas . I. Fauth, Arlúcia de Andrade. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Sintomas psiquiátricos em pacientes em uso de antitumorais. |
| | CDU: ??? |



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Sintomas psiquiátricos em pacientes em uso de antitumorais

Arthur Melo Lemos Couto

Professor orientador: **Arlucia Fauth**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: *Sintomas psiquiátricos em pacientes em uso de antitumorais*, de **Arthur Melo Lemos Couto**.

Professor orientador: **Arlúcia Fauth**

COMISSÃO REVISORA

- **Arlúcia de Andrade Fauth**(Professor orientador), Professora Auxiliar do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- **Alex Guedes**, Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia Experimental e de Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- **Fernando Antônio Glasner da Rocha**, Professor Assistente do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- **Lucas Frederico de Almeida**, Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

Membro suplente

Adson Roberto Santos Neves, Professor Auxiliar do Departamento de Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2014.

Nada além do amor é o que parece (Late
Redemption, Angra)

A Deus, meus pais, Nesha e
Balley.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que de alguma forma doaram um pouco de si para que a conclusão deste trabalho se tornasse possível. A Deus, por acreditar que nossa existência pressupõe outra infinitamente superior. À minha professora orientadora, Dra. Arlúcia de Andrade Fauth, pelo auxílio, simpatia, disponibilidade de tempo e material.

Aos meus pais, Gilson e Luiza, pelo exemplo, amizade e que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida. À minha namorada Bruna, por acrescentar razão e beleza aos meus dias. Ao meu irmão Balley, que sempre me incentiva a realizar minhas tarefas.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| ABREVIATURAS E SIGLAS..... | 2 |
| I. RESUMO..... | 3 |
| II. OBJETIVOS..... | 4 |
| III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA..... | 5 |
| IV. METODOLOGIA..... | 7 |
| IV1. Critérios de inclusão e exclusão de artigos | |
| IV2.Fontes de pesquisa | |
| V. RESULTADOS..... | 8 |
| VI. DISCUSSÃO..... | 14 |
| VII. CONCLUSÕES..... | 17 |
| VIII. SUMMARY..... | 18 |
| IX. REFERÊNCIAS..... | 19 |

ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----------|--|
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| IFN- alfa | Interferon alfa |
| Scielo | Scientific Eletronic Library Online |
| PubMed | Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online |
| MEDLINE | National Library of Medicine, MD |
| MAO | Monoaminooxidase |
| NAC | N-acetilcisteína |
| IL-2 | Interleucina 2 |

RESUMO

O tratamento dos diversos tipos de câncer avança a cada dia. Com ele, surgem também novas medidas terapêuticas para manejo do paciente com câncer. Contudo, muitas vezes os efeitos adversos que essas drogas podem causar não são bem estudados, principalmente os psiquiátricos, que costumam exigir mais atenção para diagnóstico. O presente estudo visa a análise dos sintomas psiquiátricos incidentes em pacientes neoplásicos em uso de antitumorais.

Palavras-chave: 1. Psiquiátricos; 2. Antitumorais; 3. Sintomas.

OBJETIVO

Verificar, a partir de uma revisão sistemática de trabalhos publicados sobre o tema, a incidência e características dos efeitos psiquiátricos causados pelo uso de antitumorais em pacientes com câncer. É levantada a hipótese de que o uso prolongado de antitumorais favoreça o aparecimento de sintomas psiquiátricos, tais como alterações de humor, ansiedade, delírio e alucinações.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Segundo *Minisini et al* [1], os fármacos antineoplásicos são cada vez mais utilizados, quer na terapêutica de doenças malignas, quer com intuítos profiláticos (terapêutica adjuvante) e num espectro crescente de patologia benigna (doenças autoimunes, doenças inflamatórias crônicas do foro gastroenterológico ou reumatológico, entre outras). Idealmente, deveriam afetar apenas as células neoplásicas; os fármacos disponíveis, no entanto, embora afetem preferencialmente as células malignas, são relativamente inespecíficos, afetando simultaneamente o genoma das células normais e condicionando assim efeitos adversos para a saúde dos doentes tratados. Psicotrópicos são comumente indicados para pacientes com câncer, já que os últimos costumam também sofrer de distúrbios psicológicos ou insônia e ansiedade associados à terapia antitumoral.

De acordo com *Zhou et al* [2], é comum a associação entre o uso de Ifosfamida e a ocorrência de alucinações como efeito colateral da medicação. Tal sintoma pode desenvolver-se em concomitância com mudanças de estado mental (por exemplo, delírio) ou, menos frequente, em presença de sensório preservado. Alucinações induzidas pela Ifosfamida são altamente perturbadoras e assustadoras. Por vezes ocorrem mesmo quando os olhos dos pacientes estão fechados. Alucinações são sintomas iniciais de toxicidade à Ifosfamida e sua incidência é relacionada à dose e tempo de infusão. Pacientes que apresentam alucinações durante a terapia com Ifosfamida recuperam-se alguns dias após a descontinuação da droga.

Mais raramente, uma psicose persistente pode desenvolver, com depressão do humor, ansiedade, alucinações, insônia, medo, ilusão, fala desorganizada e perseguição. Hipoatividade e sintomas negativos podem alternar com comportamento hipomaniaco. Psicose maníaca também tem sido descrita como efeito colateral da quimioterapia com procarbazine.

Drogas com ação imunomodulatória também são frequentemente associadas com manifestações psiquiátricas. IFN- α -2b; IFN- β and IFN- γ podem induzir depressão com ideias suicidas e psicose.

Pacientes com doença psiquiátrica pré-existente estão em maior risco de desenvolver esses efeitos colaterais. IL-2 também induz sintomas neuropsiquiátricos, especialmente alucinações em 30% a 50% dos pacientes tratados. Episódios recorrentes de psicose têm sido descritos com o uso de IL-1 e Rituximab.

Segundo *Michael et al* [3], antes de iniciar um tratamento, a potencial eficácia e toxicidade de cada droga deve ser precisamente avaliada. A toxicidade de antitumorais pode causar problemas relevantes aos pacientes, assim como ao médico. É necessário cuidado ao monitorizar os pacientes sempre atentando para o reconhecimento de sinais como sintomas depressivos ou de ansiedade. Desse modo, uma colaboração entre o oncologista e o psiquiatra pode melhorar o manejo dos sintomas do paciente, propiciando ao mesmo uma melhor qualidade de vida durante o tratamento.

METODOLOGIA

Busca de artigos para uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de relacionar o tratamento com antitumorais em pacientes com câncer e o aparecimento de sintomas psiquiátricos.

IV. 1. Critérios de inclusão e exclusão de artigos

Inclusão de artigos relacionados à ocorrências de sintomas psiquiátricos (como depressão, síndromes maníacas, alucinações, ansiedade, comportamento suicida, delírio) envolvendo pacientes em tratamento com medicações antineoplásicas. Sem restrição quanto à linguagem ou ano de publicação. Foram incluídas revisões da literatura, assim como relatos de caso.

IV. 2. Fontes de pesquisa

Busca de artigos nas bases de dados Medline, Scielo e Pubmed, usando palavras chave como: “efeitos psiquiátricos antitumorais”, “psychiatric effects anticancer”, “psychiatric symptoms anticancer drugs”. Com a realização de todas as buscas, foram encontrados 40 artigos, dos quais 32 foram descartados pelo título, resumo ou leitura completa por não se adequarem ao tema proposto. Por fim, foram selecionados 8 artigos para serem utilizados no desenvolvimento da revisão.

RESULTADOS

Apesar da questão psiquiátrica já ter sido estudada e o fato de pesquisas envolvendo o uso de antineoplásicos e sintomas psiquiátricos já terem sido desenvolvidas, a busca nos sítios de pesquisa “Scielo”, “Pubmed” e “Medline” não rendeu uma grande bibliografia. Dessa forma, foram extraídos dados e informações de artigos que às vezes não abordavam o tema (efeitos psiquiátricos em pacientes em uso de antitumorais) de forma central, mas que poderiam possuir algum conteúdo pertinente à realização da revisão. Estão abaixo, portanto, resumos de informações encontradas em artigos científicos que abordam o tema desta revisão.

M. Bannink et al [4] é um estudo randomizado de 2005 publicado na Holanda no qual foram avaliados 17 pacientes em tratamento para melanoma e em o uso de IFN alfa. Um dos grupos fez uso de interferon alfa por cinco anos, enquanto o outro grupo ficou em observação. O estudo busca verificar se há relação entre o aparecimento de efeitos psiquiátricos, a dosagem e tempo de tratamento com IFN alfa e os índices de MAO plaquetária no sangue.

Os autores citam que a disfunção serotoninérgica é provavelmente um dos mecanismos fisiopatológicos dos efeitos psiquiátricos causados pela tratamento com IFN alfa. Os resultados do estudo mostram que o tratamento com IFN alfa alterou os níveis de MAO plaquetária no sangue, fazendo com que os autores especulassem na possível alteração da MAO-B no SNC e numa conseqüente disfunção da serotonina, levando assim, aos efeitos psiquiátricos causados pelo uso do IFN alfa. Segue abaixo a tabela de resultados do estudo, apresentando valores de MAO plaquetária, MAO total e contagem de plaquetas dos dois grupos.

Table 1
Whole blood MAO activity, platelet counts and platelet MAO activity at baseline and during treatment with PEG-IFN-alfa

| Group | Mean (S.D.) | | Estimations of percent changes (95% confidence interval) during follow-up compared to geometric mean of treatment and control group at baseline (adjusted for baseline value, sex and age; baseline=100%) Statistical significance: * $=0.005 < P < 0.05$; ** $=0.0005 < P < 0.005$; *** $=P < 0.0005$; NS=non-significant | | | | | | |
|---------------------------------------|-------------|--------------|---|--|-----------|---|-----------|---|-----------------------|
| | | | 4 weeks (14 samples) | | | 8 weeks (12 samples) | | | 3 months (16 samples) |
| Whole blood MAO activity ^a | IFN-alfa | 52.0 (12.5) | Compared to baseline | -25.1 -41.8/-8.3 | * | -17.6 -29.7/-5.5 | * | -2.4 -22.2/17.4 | NS |
| | Control | 56.6 (15.0) | Compared to baseline IFN-alfa-controls | -17.0 -34.1/0.0 -8.1 -32.9/16.6 | NS NS | -15.4 -30.0/0.1 -2.3 -22.6/18.0 | NS NS | -25.8 -46.1/-5.4 23.2 -5.7/52.5 | * NS |
| Platelet counts ^b | IFN-alfa | 275 (56) | Compared to baseline | -58.4 -68.2/-48.9 | *** | -55.1 -64.2/-45.9 | *** | -50.0 -40.5/-59.4 | *** |
| | Control | 321 (89) | Compared to baseline IFN-alfa-controls | -22.3 -31.4/-10.1 -37.5 -51.4/-23.3 | ** *** | -17.6 -28.4/-6.8 -37.5 -51.4/-23.3 | ** *** | -12.5 -22.6/-2.4 -37.5 -51.4/-23.3 | * *** |
| Platelet MAO ^c | IFN-alfa | 0.200 (0.08) | Compared to baseline | 87.7 62.3/117.3 | *** | 83.8 59.1/112.3 | *** | 66.7 44.9/91.8 | *** |
| | Control | 0.184 (0.06) | Compared to baseline IFN-alfa-controls | 0.1 -13.1/16.8 86.4 52.9/127.2 | NS *** | -1.4 -16.8/16.9 86.4 52.9/127.2 | NS *** | -10.6 -22.6/3.4 86.4 52.9/127.2 | NS *** |

^a In μmol 4-hydroxyquinoline formed/l whole blood/h.

^b In $10^9/l$.

^c In μmol 4-hydroxyquinoline formed/ 10^9 platelets/h (=whole blood MAO activity/platelet count).

Kash et al [5] trazem em seu estudo de 2006 publicado na Current Science uma revisão da literatura sobre a abordagem psicológica e o manejo clínico de pacientes com câncer. O estudo traz dados a respeito da incidência de sintomas depressivos em pacientes em tratamento de câncer. Em um estudo piloto citado, 38% das 21 pacientes em tratamento para neoplasia de mama em uso de tamoxifeno apresentaram sintomas depressivos. Contudo, em estudo realizado posteriormente com mais de 11000 mulheres em uso de tamoxifeno e acompanhamento de 3 anos, não foram encontradas evidências de maior incidência de sintomas depressivos no grupo em uso de tamoxifeno que no grupo controle. O estudo também traz estatísticas do uso de diversos antidepressivos como tentativa de controlar os sintomas depressivos que apareceram durante o tratamento do câncer.

Tais dados estão agrupados na seguinte tabela:

| Study | Year | Antidepressant(s) | N | Results |
|--|-------------|-----------------------------|----------|------------------------------------|
| Randomized, double-blind, placebo-controlled trials | | | | |
| Costa et al. [15] | 1985 | Mianserin* | 73 | Mianserin > placebo |
| Razavi et al. [16] | 1996 | Fluoxetine | 115 | Fluoxetine = placebo |
| Fisch et al. [17] | 2003 | Fluoxetine | 129 | Fluoxetine > placebo |
| Morrow et al. [18] | 2003 | Paroxetine | 549 | Paroxetine > placebo |
| Roscoe et al. [19] | 2005 | Paroxetine | 94 | Paroxetine > placebo |
| Musselman et al. [20] | 2006 | Paroxetine, desipramine | 35 | Paroxetine = desipramine = placebo |
| Randomized, double-blind, controlled trials without a placebo group | | | | |
| Holland et al. [21] | 1998 | Fluoxetine, desipramine | 40 | Equally effective |
| Pezzella et al. [22] | 2001 | Paroxetine, amitriptyline | 179 | Equally effective |
| Open-label clinical trials | | | | |
| Theobald et al. [23] | 2002 | Mirtazapine | 20 | Effective |
| Van Gool et al. [24] | 2003 | Mirtazapine + psychotherapy | 30 | Combination effective |
| Grassi et al. [25] | 2004 | Reboxetine | 20 | Effective |
| Pae et al. [26] | 2004 | Paroxetine | 52 | Effective |
| Gothelf et al. [27] | 2005 | Fluvoxamine | 15 | Effective |

* Not available in the United States.
>—more effective than.

Bottino SMB et al [6] publicaram uma revisão sistemática em 2009 na Revista de Psiquiatria Clínica a respeito da associação entre depressão e câncer. Em seu estudo, ela cita que a depressão é o transtorno psiquiátrico mais comum em pacientes com câncer, com prevalências variando de 22% a 29%. Além disso, ela também relata que as síndromes depressivas podem ser uma consequência das terapias antineoplásicas, como ocorre em 21% a 58% dos pacientes recebendo interferon-alfa. Contudo, tais índices ainda podem estar subestimados, já que os sintomas envolvidos no quadro depressivo podem desencorajar a busca por tratamento por esses pacientes. No estudo, *Bottino SMB et al* [6] relatam também que os quadros depressivos que acontecem como consequência direta das terapias antineoplásicas são mais observados quando em uso de interferon e da interleucina-2, procarbazina, asparaginase, vimblastina, vincristina, tamoxifeno e ciproterona, além de outros quimioterápicos e corticosteroides (prednisona, dexametasona).

A ativação de citocinas pró-inflamatórias (fator-alfa, interleucina 1 e 6), secundária à terapia com interferon e em resposta à destruição de tecidos pelos tratamentos radioterápicos e quimioterápicos, é o principal mecanismo biológico

relacionado aos sintomas de anedonia, anorexia e inibição do interesse social, frequentemente observado em pacientes com câncer e descrito como “sickness behavior” ou “comportamento de doença”. Síndromes depressivas ocorrem em 21% e 58% dos pacientes recebendo interferon-alfa (IFN- α). Os sintomas depressivos podem ser específicos, como alterações no humor, ansiedade e queixas cognitivas, ou se manifestar como uma síndrome neurovegetativa: sintomas de fadiga, anorexia, dor e retardo psicomotor, com a superposição dessas síndromes, em muitos casos.

Outros efeitos neuropsiquiátricos induzidos com o uso da IFN- α incluem: estado confusional agudo, que se desenvolve rapidamente após o início de altas doses de IFN- α ; síndrome depressiva, que desenvolve mais lentamente durante semanas a meses de tratamento; e quadros maníacos, caracterizados por irritabilidade e agitação e, menos frequentemente, euforia.

Bottino SMB et al [6] também traz dados de um estudo controlado com placebo, no qual a paroxetina foi administrada a pacientes com melanoma maligno antes do tratamento com altas doses de interferon-alfa. O desenvolvimento de sintomas depressivos graves foi observado em 11% dos pacientes que estavam utilizando a paroxetina e em 45% do grupo utilizando placebo, nas 12 primeiras semanas da terapia com interferon-alfa. A descontinuação do uso de interferon em decorrência da depressão grave e neurotoxicidade foi observada em 5% dos pacientes tomando paroxetina, comparados com 35% no grupo tratado com placebo.

Lerner et al [7] relatam em seu estudo de 1999 a questão da toxicidade neuropsiquiátrica secundária ao uso de interferon-alfa e ao uso de interleucina-2(IL-2). No estudo são citados sintomas associados ao uso de IL-2: mudanças comportamentais e agitação, prejuízo cognitivo e desorientação, delírios e alucinações. Com relação ao tratamento com interferon-alfa, *Lerner et al*[7] trazem como principais sintomas neuropsiquiátricos associados: depressão, irritabilidade, mudanças de personalidade, dificuldade de concentração, fadiga, insônia e delirium. *Lerner et al*[7] ainda comentam a necessidade de interconsultas com psiquiatras e neurologistas quando estiver planejando-se uma medida terapêutica que envolva tais medicações devido ao elevado percentual de efeitos colaterais de cunho neuropsiquiátrico.

Cengiz Açıkel et al [8] trazem num relato de caso publicado em 2003 no Gazi Medical Journal uma tentativa de suicídio de um homem de 38 anos que fazia tratamento para leucemia mieloide crônica com interferon alfa. O paciente foi

diagnosticado com transtorno depressivo maior e apresentava-se ansioso, com sentimento de inutilidade, labilidade emocional, culpa inapropriada e agitação psicomotora parcial. Há várias evidências de que interferon alfa pode causar neurotoxicidade através do sistema neuroendócrino, via neurotransmissores, citocinas e através de radicais livres. Como o interferon alfa não ultrapassa a barreira hematoencefálica, seus efeitos no SNC devem-se à ações indiretas. Etiologias propostas incluem a estimulação direta ou inibição do eixo hipotálamo-hipófise, mudanças induzidas pelo interferon alfa na tireóide, efeitos indiretos do IFN-alfa no sistema receptor de opióide, alterações mediadas por IFN-alfa nos níveis de neurotransmissores e efeitos tóxicos de citocinas secundárias.

Merzoug et al[9] buscam, em seu estudo de 2011, investigar os efeitos de uma administração aguda de adriamicina em alterações cognitivas, estado oxidativo cerebral e desregulação imune em ratos Wistar. Os ratos tratados foram submetidos a uma dose única intraperitoneal de adriamicina(7 mg / kg). Os animais do grupo controle receberam uma solução salina apenas. Os ratos tratados apresentaram comportamento ansioso e deteriorações na locomoção e atividades exploratórias após 72h da administração do adriamicina comparados ao grupo controle. A avaliação da capacidade antioxidante no cérebro dos ratos tratados revelou um aumento na atividade da glutathione S transferase e nos níveis de malondialdeído e uma diminuição na concentração de glutathione. Os resultados indicaram que a administração de adriamicina fez cair a quantidade total de leucócitos, linfócitos e granulócitos, enquanto aumentou os níveis de monócitos. Além disso, a contagem relativa de leucócitos nos ratos tratados mostrou significativo aumento de monócitos e granulócitos e uma diminuição dos linfócitos quando comparada ao grupo controle. Portanto, o estudo sugere que prejuízos cognitivos relacionados à administração de adriamicin estão associados com estresse oxidativo cerebral e supressão medular.

Konat et al[10] é um estudo de 2088 realizado em ratos que pesquisa a incidência de disfunções cognitivas(como prejuízo de memória e de atenção). Embora cerca de 70% dos pacientes em uso de quimioterapia apresentem sintomas relacionados a déficits de memória e de atenção, o mecanismo causador desses efeitos ainda não está bem elucidado. Contudo, ainda não está bem elucidado se o mecanismo causador é derivado da terapia ou da própria malignidade da doença. Na pesquisa, foram administradas doses de adriamicina em um dos grupos e uma solução salina foi administrada no grupo controle. Foi observado prejuízo cognitivo

nos ratos que receberam a medicação, mas esse dano foi totalmente reparado com a administração associada do antioxidante N- acetilcisteína(NAC). Logo, em pacientes com disfunções cognitivas derivadas do uso de adriamicina, a utilização do antioxidante NAC pode se mostrar eficiente também em humanos, o que abre margem para maiores pesquisas e testes objetivando a possível obtenção de uma nova medida terapêutica no futuro.

Tipples et al[11], em seu relato de caso de 2009, relacionaram a ocorrência de encefalopatia secundária ao tratamento com capecitabina. A capecitabina é um fármaco utilizado no tratamento de câncer gastrointestinal e de mama. No caso é descrita a ocorrência de encefalopatia após a administração de epirrubicina, cisplatina e capecitabina. Os sintomas de neurotoxicidade envolvendo a administração de capecitabina incluem: confusão, ataxia, nistagmo, disartria, perda sensorial e perda de memória. O artigo também enfatiza a importância de realizar-se a ressonância nuclear magnética caso apareçam sintomas iniciais de encefalopatia em pacientes em uso de capecitabina e também indicam a suspensão do tratamento até o desaparecimento completo dos sintomas.

DISCUSSÃO

Os artigos utilizados como base para confecção desta revisão citam a ocorrência de diversos efeitos psiquiátricos durante os tratamentos com algumas classes de antitumorais. Serão discutidas abaixo as ocorrências de tais efeitos assim como as situações de seus aparecimentos.

Os estados de alteração de humor, principalmente os de rebaixamento do mesmo, foram os achados mais encontrados dentro dos efeitos psiquiátricos. Uma série de medicações utilizadas no tratamento das mais variadas formas neoplásicas mostraram-se associadas ao aparecimentos de sintomas depressivos.

Kash et al [5] citam em seu estudo o aparecimento de sintomas depressivos em 38% das pacientes mulheres com câncer de mama em uso de tamoxifeno. *Bottino SMB et al* [6] também relataram aparecimento de depressão em seu estudo envolvendo a administração de interferon-alfa em pacientes em tratamento para diferentes tipos de câncer. Transtornos depressivos têm incidência variando de 22% a 29% em pacientes com câncer. Síndromes depressivas ocorrem em 21% a 58% dos casos de câncer envolvendo tratamento com interferon-alfa.

Em alguns casos, a síndrome depressiva associada ao tratamento antitumoral pode evoluir de forma grave, chegando ao ponto do paciente apresentar sintomas suicidas. Como exposto no relato de caso de *Cengiz Açikel et al* [8], a terapia com interferon-alfa em um paciente em tratamento para leucemia mielóide crônica cursou com o aparecimento de sintomas depressivos, ansiedade, com sentimento de inutilidade, labilidade emocional, culpa inapropriada e agitação psicomotora parcial. Após um ano em uso da medicação, o paciente tentou o suicídio(sem êxito). O mesmo foi diagnosticado com transtorno depressivo maior e foi iniciado o tratamento com citalopram.

As principais medicações causadoras diretas de síndromes depressivas são: interferon e interleucina-2, procarbazina, asparaginase, vimblastina, vincristina, tamoxifeno e ciproterona, além de outros quimioterápicos e corticosteroides (prednisona, dexametasona).

O tratamento com interferon-alfa também pode refletir sua neurotoxicidade em outras alterações de humor, apresentando quadros maníacos que se caracterizam por agitação, irritabilidade e, menos frequentemente, euforia.

Um indicativo importante de que os sintomas depressivos têm associação com a terapia farmacológica é o resultado obtido no estudo de *Bottino SMB et al.*, no qual um grupo tratado previamente com paroxetina teve menos episódios depressivos durante a terapia antitumoral quando comparado a um grupo placebo, que não fez uso do psicofármaco.

Contudo, deve-se levar em consideração a deflagração de quadros depressivos sem associação com os possíveis efeitos medicamentosos. Como trata-se além de uma situação complexa de saúde, também de uma situação social, o próprio diagnóstico de câncer pode muitas vezes levar à uma alteração do estado de humor do indivíduo e favorecer o aparecimento de sintomas depressivos, podendo culminar em um quadro de depressão sem necessariamente haver a influência do tratamento antitumoral.

Além da depressão e das alterações de humor, outros sintomas psiquiátricos também costumam ocorrer em concomitância com o tratamento com antitumorais. Ansiedade, agressividade, alucinações e tendências suicidas fazem parte do espectro de efeitos descritos na literatura que podem aparecer em associação com o uso de várias medicações.

Lerner et al [7] descrevem em seu estudo a respeito da toxicidade neuropsiquiátrica da IL-2 e do interferon-alfa, que outros sintomas podem surgir diferentes aos associados aos quadros de alterações de humor. É citado que, com o tratamento com IL-2, sintomas como prejuízo cognitivo, desorientação, delírios e alucinações podem fazer-se presentes.

Portanto, sabe-se da associação entre o aparecimento de sintomas psiquiátricos e o tratamento com medicações antitumorais. Logo, é de perguntar-se a respeito dos mecanismos pelos quais as medicações podem causar tais efeitos.

M. Bannink et al [4] trazem em seu estudo a possibilidade dos efeitos psiquiátricos serem causados por uma disfunção serotoninérgica, quando no caso do tratamento com interferon-alfa. Os resultados do estudo mostram que o tratamento com IFN alfa alterou os níveis de MAO platelet no sangue, fazendo com que os autores especulassem na possível alteração da MAO-B no SNC e numa consequente disfunção da serotonina, levando assim, aos efeitos psiquiátricos causados pelo uso do IFN alfa, como síndromes depressivas, ansiedade, tendências suicidas e alterações cognitivas.

Bottino SMB et al [6] relatam também que a ativação de citocinas pró-inflamatórias (fator-alfa, interleucina 1 e 6), secundárias à terapia com interferon-alfa e em resposta à destruição de tecidos pelos tratamentos radioterápicos e quimioterápicos, pode ser o principal mecanismo biológico relacionado aos sintomas de anedonia, anorexia e inibição do interesse social, frequentemente observado em pacientes com câncer e descrito como “sickness behavior” ou “comportamento de doença”.

Os estudos mais recentes de *Merzoug et al*[9] e *Konat et al*[10] trazem experimentos em ratos mostram que sintomas de confusão, alteração cognitiva, perda de memória, perda de atenção e comportamento ansioso podem ser derivados também de uma encefalopatia medicamentosa por uso de antitumorais(no caso, adriamicina).

Tipples et al[11], trazem em seu relato de caso um quadro similar em humano dos estudos experimentais em ratos de *Merzoug et al*[9] e *Konat et al*[10]. O estudo de *Tipples et al*[11] relata uma encefalopatia medicamentosa por uso do antitumoral capecitabina que dá origem a efeitos similares aos ocorridos em ratos: confusão, ataxia, nistagmo, disartria, perda sensorial e perda de memória. Portanto, deve-se atentar também para o aparecimento de síndromes neuro-psiquiátricas quando na vigência do tratamento com antitumorais, devendo ser realizadas avaliações periódicos do estado mental do paciente com o objetivo de detectar possíveis alterações neuro-psiquiátricas antes do agravamento do quadro.

CONCLUSÕES

Através da análise das informações contidas nos artigos selecionados para confecção desta revisão, este estudo pôde elucidar algumas questões e afirmar alguns pontos.

Percebe-se que existe uma alta incidência de sintomas psiquiátricos em pacientes com câncer. Essa associação torna-se ainda mais intensa quando os indivíduos fazem uso terapêutico de antitumorais. Portanto, assim como feito por trabalhos anteriores, é possível estabelecer uma relação entre o aparecimento de sintomas psiquiátricos (como alterações de humor, ansiedade, transtornos de comportamento, alucinações, ideações suicidas) e o tratamento com medicações antitumorais.

Logo, como há uma relação forte entre sintomas psiquiátricos e uso de antitumorais, deve-se haver um controle periódico das doses utilizadas no tratamento, levando em consideração o estado mental prévio do paciente e a droga utilizada (já que algumas drogas têm maior tendência a causar tais sintomas do que outras), objetivando evitar o surgimento de complicações psiquiátricas.

Portanto, é de suma importância a realização de interconsultas com um psiquiatra de pacientes em uso de medicações antitumorais. A percepção precoce de sintomas psiquiátricos pode alertar o psiquiatra para sugerir ao médico do paciente para uma possível mudança de dose da medicação ou até mesmo a troca da mesma.

A situação psicológica dos pacientes portadores de neoplasias malignas já é, de forma geral, conturbada devido à gravidade da doenças e pela estigmatização que a mesma pode causar. Logo, a adição de um transtorno psiquiátrico pode ser ainda mais prejudicial nesses pacientes. Portanto, deve-se evitar essa associação ao máximo, visando preservar a saúde mental do paciente e, conseqüentemente, melhorar o prognóstico de sua doença.

SUMMARY

Each day, there are new advances in the treatment of the most cancer types. With this advance, new therapeutic ways to manage the cancer patient become useful. But, many times the adverse effects these drugs may cause are not well known, mainly the psychiatric ones, that often happen to require more attention to a proper diagnosis. So, this study aims to analyse the psychiatric effects that occur in cancer patients in use of anticancer drugs.

Keywords: 1. Psychiatric; 2. Antitumorals; 3. Symptoms.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Minisini AM, Pauletto G, Andretta C, Bergonzi P, Fasola G. Anticancer drugs and central nervous system: clinical issues for patients and physicians. *Can let.* 2008;267(1):1-9.
2. Michael M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. *Can.* 2007;110(8):65-76.
3. Zhou T, Duan JJ, Zhou GP, Cai JY, Huang ZH, Zeng YT, Xu F. Impact of depression mood disorder on the adverse drug reaction incidence rate of anticancer drugs in cancer patients. *J Int Med Res.* 2010;38(6):3-9.
4. Bannink M, Kruit WH, Van Gool AR, Mulder PG, Sleijfer S, Eggermont AM, Stoter G, Fekkes D. Platelet MAO activity during treatment with pegylated interferon-alfa in melanoma patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(1):9-14.
5. Kash KM, Mago R, Duffany S, Kunkel EJ. Psycho-oncology: review and update. *Curr Psychiatry Rep.* 2006;8(3):246-52.
6. Bottino SMB, Fráguas R, Gatta WF. Depressão e câncer. *Rev Psiq Clín.* 2009;36(3):109-1.
7. Lerner D, Stoudemire A, Rosenstein D. Neuropsychiatric toxicity associated to cytokine therapies. *Psychosomatics* 1999; 40: 428-435.
8. Açikel C, Ebrinç S, Ergun O, Çelikoç B. Suicide attempt of a patient receiving interferon alpha therapy for chronic myeloid leukemia. *Gazi Med J.* 2003;14:85-88.
9. Merzoug S, Toumi ML, Boukhris N, Baudin B, Tahraoui A. Adriamycin-related anxiety-like behavior, brain oxidative stress and myelotoxicity in male Wistar rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 99. 2011; 639–647.
10. Konat, G W, Kraszpulski M, James I, Zhang HT, Abraham J. Cognitive dysfunction induced by chronic administration of common cancer chemotherapeutics in rats. *Metab Brain Dis.* 2008; 23:325–333.
11. Tipples K, Kolluri R, Raouf S. Encephalopathy secondary to capecitabine chemotherapy: a case report and discussion. *J Oncol Pharm Pract* 2009; 15:237.