



Revista Brasileira de Psiquiatria

RBP Psychiatry

Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association
Volume 34 • Number 2 • June/2012



Letter to the Editors

A non-affective psychotic syndrome after starting antiretroviral therapy

Dear Editors,

It is very well known that various antiretroviral agents may induce neuropsychiatric disorders.^{1,2} The more frequent symptoms include insomnia, disturbing dreams, nervousness and depression. Other antiviral agents such as interferon α^3 or zidovudine⁴ may precipitate similar neuropsychiatric effects. Psychotic reactions have also been described, mostly associated with manic affective states.⁵ The case observed was a non-affective psychotic syndrome associated with an antiretroviral regimen containing tenofovir plus emcitabine which had not been previously described for any of these drugs. Suppression of these antiretroviral agents led to remission of symptoms, but not the antipsychotic treatment.

Case report

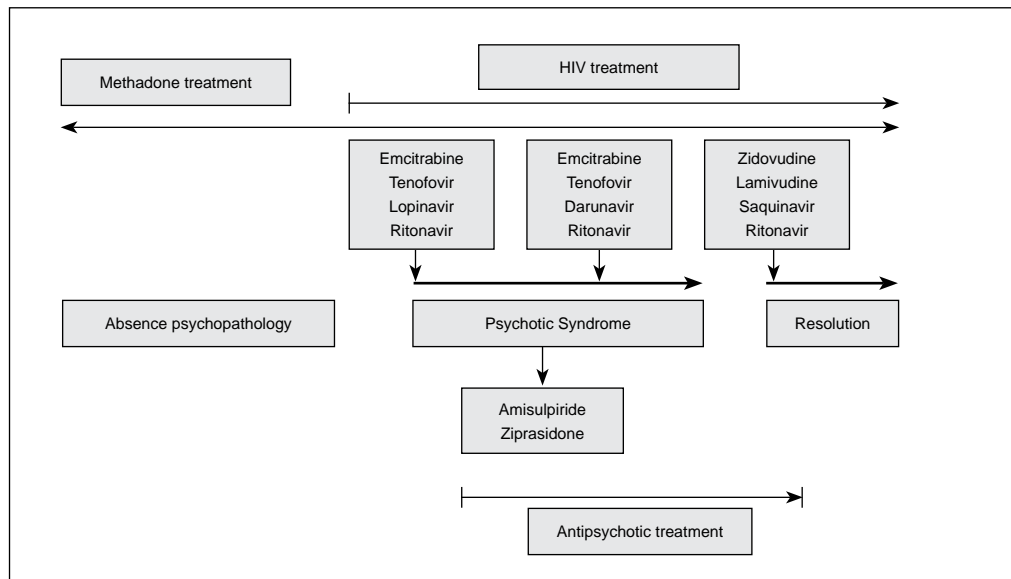
Ms. A, a 24-year-old antiretroviral-naive woman who had asymptomatic HIV infection, a virus load of 87,082 copies/mL, and a CD4⁺ lymphocyte count of 490×10^6 cells/L, began receiving antiretroviral treatment with emcitabine 200 mg plus tenofovir disoproxil 245 mg q24h and lopinavir 400 mg q12h plus ritonavir 100 mg q12h. Ms. A had been diagnosed HIV positive two years ago. She had no history of opportunistic diseases or other disorders related to HIV infection. She had a history of three years dependence on opiates with methadone 90 mg/day replacement therapy. Moreover, she reported an attention-deficit hyperactivity disorder when she was a child and a father with alcohol dependence.

Approximately one month after initiation of antiretroviral regimen, Ms. A started experiencing ideas of being observed and followed by somebody. She was hearing voices and believed in some plot against her. She partially preserved insight of these beliefs and showed no expression of harm

to herself or others at that time. The results of neurological and general physical examinations as well as those of routine laboratory tests showed no significant disturbances. The brain MRI showed no significant changes. Because she also complained of diarrhoea, her lopinavir treatment was switched to danuravir 600 mg q12h. When Ms. A was referred to our psychiatric department she was already treated with amisulpiride 800 mg/day and ziprasidone 60 mg/day prescribed by physicians in the Methadone Maintenance Programme one month ago. We increased amisulpiride to 1,200 mg/day and gave her a new appointment in four weeks.

Then, Ms. A mentioned taking this dose during three weeks with improvement of her anxiety levels, but no resolution of psychotic symptoms. At that time, she knew she was pregnant, and the antiviral treatment was switched to combivir (zidovudine 300 mg and lamivudine (3TC) 150 mg) q12h, ritonavir 100 mg q12h and saquinavir 1,000 mg q12h. Moreover, she decided to stop antipsychotic treatment as psychotic symptoms did not ameliorate. At the next visit, the patient and her family explained that two weeks after starting the new antiviral regimen and stopping antipsychotic therapy, her mental state began to improve and the previous psychotic symptoms disappeared. The psychopathological assessment showed that she was in clinical remission. Two months later, in a follow-up, she continued in remission and under the same antiretroviral treatment.

In our opinion, the occurrence of the psychotic syndrome clearly implicates the antiretroviral therapy. We discarded methadone-antiretroviral drug interactions as the patient did not mention opioid withdrawal syndrome during this period. Ritonavir remained constant throughout. Psychiatric symptoms persisted after lopinavir was stopped, and danuravir was introduced later. Therefore, these agents were not the cause and psychosis could be either a consequence of an



unexplained interaction between tenofovir-emcitabine, or a rare tenofovir or emcitabine-related side effect. The incidence of these side effects needs to be evaluated in large databases or pharmacokinetics studies.

Acknowledgments

This work was supported by grant: Generalitat de Catalunya SGR2009/1435.

R Navinés, MD, PhD;^{1,2} J Blanch, MD, PhD;^{1,2}
A Rousaud, Phych;¹ J Moreno-España, MD;¹
R Martín-Santos, MD, PhD^{1,2,3}

¹ Clinical Institute of Neurosciences, Hospital
Clínic, IDIBAPS, Barcelona, Spain

² CIBERSAM, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

³ Department of Psychiatry and Psychobiology,
Universitat de Barcelona

Disclosures

Ricard Navinés, MD, PhD

Employment: Department of Psychiatric, Clinical Institute of Neurosciences, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

Jordi Blanch, MD, PhD

Employment: Department of Psychiatric, Clinical Institute of Neurosciences, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

Aracelli Rousaud, Psychiatry

Employment: Department of Psychology, Clinical Institute of Neurosciences, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

José Moreno-España, MD

Employment: Department of Psychiatric, Clinical Institute of Neurosciences, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

Rocío Martín-Santos, MD, PhD

Employment: Department of Psychiatric, Clinical Institute of Neurosciences, Hospital Clínic, Barcelona, Spain and Department of Psychiatry and Psychobiology, Universitat de Barcelona (UB).

* Modest

** Significant

*** Significant. Amounts given to the author's institution or to a colleague for research in which the author has participation, not directly to the author.

References

1. Arendt G, de Nocker D, von Giesen HJ, Nolting T. Neuropsychiatric side effects of efavirenz therapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6:147-54.
2. Allavena C, Le Moal G, Christophe M, Chiffolleau A, Raffi F. Neuropsychiatric adverse events after switching from an antiretroviral regimen containing efavirenz without tenofovir to an efavirenz regimen containing tenofovir : a report of nine cases. *Antiviral Therapy.* 2006;11:263-5.
3. Navinés R, Castellví P, Solà R, Martín-Santos R. Peginterferon and ribavirin-induced bipolar episode successfully treated with lamotrigine without discontinuation of antiviral therapy. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30:387-9.
4. Maxwell S, Scheffer WA, Kessler HA, Busch K. Manic syndrome associated with zidovudine treatment. *JAMA.* 1988;259:406-7.
5. Blanch J, Corbella B, García F, Parellada E, Gatell JM. Manic syndrome associated with efavirenz overdose. *Clin Infect Dis.* 2001;15:270-1.



Revista Brasileira de Psiquiatria

RBP Psychiatry

Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association

Volume 34 • Number 2 • June/2012



Carta aos Editores

Uma síndrome psicótica não afetiva após o início da terapia antiretroviral

Prezados Editores,

É de amplo conhecimento que diversas drogas antirretrovirais podem induzir transtornos neuropsiquiátricos.^{1,2} Os sintomas mais frequentes incluem insônia, sonhos perturbadores, nervosismo e depressão. Outras drogas antivirais, como interferon- α^3 ou zidovudine,⁴ podem precipitar efeitos neuropsiquiátricos semelhantes. Também já foram descritas reações neuropsiquiátricas, associadas principalmente a estados afetivos maníacos.⁵ O caso observado foi de uma síndrome psicótica não afetiva associada a um regime antirretroviral contendo tenofovir mais emcitabina, que não havia sido descrita anteriormente para qualquer dessas drogas. A supressão dessas drogas antirretrovirais, mas não o tratamento antipsicótico, levou à remissão dos sintomas.

Relato de caso

A Srta. A., uma mulher de 24 anos com infecção por HIV assintomática que nunca havia feito uso de drogas antirretrovirais, com carga viral de 87.082 cópias/mL e contagem de linfócitos CD4+ de 490 x 10⁶ células/L, começou a receber tratamento antirretroviral com emcitabina 200 mg mais tenofovir disoproxil 245 mg a cada 24 h e lopinavir 400 mg a cada 12 h mais ritonavir 100 mg a cada 12 h. A Srta. A. fora diagnosticada como HIV-positiva há dois anos. Ela não tinha história de doenças oportunistas nem de outros transtornos relacionados à infecção por HIV. Ela teve história de três anos de dependência de opiáceos, com terapia de substituição por metadona, 90 mg/dia. Além disso, ela havia relatado um transtorno de déficit de atenção e hiperatividade quando criança e um pai com dependência ao álcool.

Aproximadamente um mês após o início do regime antirretroviral a Srta. A. começou a se sentir observada e seguida por alguém. Ele começou a ouvir vozes e passou a acreditar em algum complô contra ela. Ela preservou parcialmente o *insight* quanto a essas crenças e não manifestou intenções de causar dano a si própria ou a outras pessoas nessa época. Os resultados do exame neurológico e do exame físico geral, assim como os de testes laboratoriais de rotina, não revelaram

alterações significativas. A RM do cérebro não demonstrou alterações significativas. Como ela se queixou também de diarreia, seu tratamento com lopinavir foi trocado para danuravir, 600 mg a cada 12 h. Ao ser encaminhada ao nosso departamento de psiquiatria a Srta. A. já era tratada com amisulpiride 800 mg/dia e ziprasidona 60 mg/dia, prescritos um mês antes pelo médico do Programa de Manutenção com Metadona. Aumentamos o amisulpiride para 1.200 mg/dia e marcamos nova consulta para ela em quatro semanas.

A seguir a Srta. A. referiu tomar essa dose durante três semanas, com melhora de seu nível de ansiedade, porém sem resolução dos sintomas psicóticos. Nessa ocasião ela estava reconhecidamente grávida e o tratamento antirretroviral foi trocado para combivir (zidovudine 300 mg e lamivudine [3TC] 150 mg) a cada 12 h, ritonavir 100 mg a cada 12 h e saquinavir 1.000 mg a cada 12 h. Além disso, ela decidiu suspender o tratamento antipsicótico porque seus sintomas psicóticos não melhoraram. Na consulta seguinte a paciente e sua família explicaram que duas semanas depois dela iniciar o novo regime antirretroviral e suspender a terapia antipsicótica o estado mental dela começou a melhorar. E os sintomas psicóticos anteriormente referidos desapareceram. A avaliação psicopatológica demonstrou que ela estava em remissão clínica. Dois meses depois, em acompanhamento, ela continuava em remissão e com o mesmo tratamento antirretroviral.

Em nossa opinião a ocorrência da síndrome psicótica implica claramente a terapia antirretroviral. Nós descartamos interações medicamentosas metadona-drogas antirretrovirais, pois a paciente não mencionou a síndrome de abstinência a opiáceos durante esse período. Ritonavir permaneceu constante durante todo o período de tratamento. Os sintomas psiquiátricos persistiram após a suspensão de lopinavir e danuravir foi introduzido posteriormente. Portanto, essas drogas não foram a causa e a psicose poderia ser consequente a uma interação não explicada entre tenofovir e emcitabina ou um raro efeito colateral relacionado a essas duas drogas. A incidência desses efeitos colaterais precisa ser avaliada em estudos de grandes amostras populacionais ou em estudos farmacocinéticos.

Agradecimentos

Esse trabalho foi apoiado pelo grant: Generalitat de Catalunya SGR2009/1435.

R Navinés, MD, PhD;^{1,2} J Blanch, MD, PhD;^{1,2}

A Rousaud, Phych;¹ J Moreno-España, MD;¹

R Martín-Santos, MD, PhD^{1,2,3}

¹ Clinical Institute of Neurosciences, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, Spain

² CIBERSAM, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

³ Department of Psychiatry and Psychobiology, Universitat de Barcelona

Declarações

Ricard Navinés, MD, PhD

Emprego: Departamento de Psiquiatria, Clinical Institute of Neurosciences, Hospital Clínic, Barcelona, Espanha.

Jordi Blanch, MD, PhD

Emprego: Departamento de Psiquiatria, Clinical Institute of Neurosciences, Hospital Clínic, Barcelona, Espanha.

Aracelli Rousaud, Psiquiatra

Emprego: Departamento de Psiquiatria, Clinical Institute of Neurosciences, Hospital Clínic, Barcelona, Espanha.

José Moreno-España, MD

Emprego: Departamento de Psiquiatria, Clinical Institute of Neurosciences, Hospital Clínic, Barcelona, Espanha.

Rocio Martín-Santos, MD, PhD

Emprego: Departamento de Psiquiatria, Clinical Institute of Neurosciences, Hospital Clínic, Barcelona, Espanha;
Departamento de Psiquiatria e Psicologia, Universitat de Barcelona (UB).

* Modesto

** Significante

*** Significante: Valores doados à instituição dos autores ou a um colega para a pesquisa na qual o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Referências

1. Arendt G, de Nocker D, von Giesen HJ, Nolting T. Neuropsychiatric side effects of efavirenz therapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6:147-54.
2. Allavena C, Le Moal G, Christophe M, Chiffolleau A, Raffi F. Neuropsychiatric adverse events after switching from an antiretroviral regimen containing efavirenz without tenofovir to an efavirenz regimen containing tenofovir : a report of nine cases. *Antiviral Therapy.* 2006;11:263-5.
3. Navinés R, Castellvi P, Solà R, Martín-Santos R. Peginterferon and ribavirin-induced bipolar episode successfully treated with lamotrigine without discontinuation of antiviral therapy. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30:387-9.
4. Maxwell S, Scheffer WA, Kessler HA, Busch K. Manic syndrome associated with zidovudine treatment. *JAMA.* 1988;259:406-7.
5. Blanch J, Corbella B, García F, Parellada E, Gatell JM. Manic syndrome associated with efavirenz overdose. *Clin Infect Dis.* 2001;15:270-1.