

Interferon-alfa: um disruptor endócrino?

Interferon-alpha: a endocrine disruptor?

Luis Jesuino de Oliveira Andrade¹

¹ Universidade Estadual de Santa Cruz (Uesc), Ilhéus, BA, Brasil

Nos *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, edição de dezembro de 2010, a Dra. Clarisse M. M. Ponte e cols. apresentaram uma excelente revisão sobre “Distúrbios metabólicos em doenças infecciosas emergentes e negligenciadas”. Nesta revisão, os autores apresentam as mais frequentes doenças infecciosas e sua associação, em especial, com o diabetes melito tipo 2 (DM2).

Em relação às hepatites virais, deve-se ter especial atenção à hepatite C crônica (HCC) e seu tratamento, tendo em vista a importância de eventos metabólicos na fisiopatologia da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) cada vez mais aparente, que representa uma importante classe de manifestações endócrinas VHC-relacionada.

A Organização Mundial da Saúde estima que cerca de 3% da população mundial esteja infectada com o VHC (1). Interferon-alfa (IFN- α) é atualmente o tratamento padrão em indivíduos com infecção pelo VHC, e as disfunções endócrinas têm sido relatadas durante seu uso, de forma que o IFN- α poderia ser considerado um interferente endócrino (IE) (2).

É importante conhecer as interações entre as citocinas e o sistema endócrino, para assim compreender os mecanismos de desenvolvimento dos eventos endocrinológicos, quando do uso do IFN- α , bem como em endocrinopatias autoimunes. Os estudos publicados demonstram o potencial patogênico do IFN- α para autoimunidade, embora esteja evidente que fatores genéticos e ambientais também sejam essenciais para o desenvolvimento das doenças autoimunes.

Evidências da associação entre as alterações hipotalâmicas e a infecção pelo VHC estão relacionadas ao tratamento com o IFN- α . Os interferons podem modular diretamente ou por meio da indução de outras citocinas a função do eixo hipotalâmico (3). Entretanto, os dados ainda permanecem contraditórios sobre a disfunção do hipotálamo em portadores de HCC em tratamento com IFN- α , sendo um campo importante para futuras pesquisas.

Recentes pesquisas sugerem que a hipófise é potencialmente um dos sítios primários do sistema neuroendócrino alterado pelo IFN- α . Doenças hipofisárias e infecção pelo VHC são relacionadas ao tratamento com IFN- α . Evidências demonstram que o IFN- α pode desempenhar um papel regulador da secreção de hormônio do crescimento, com efeitos estimulantes e inibitórios sobre a secreção desse hormônio (4). Os efeitos do tratamento com IFN- α sobre o hormônio luteinizante e o foliculo estimulante não levam a qualquer alteração sobre seus níveis plasmáticos, entretanto o IFN- α induz a uma redução aguda dos níveis séricos dos andrógenos e da testosterona livre (5). A concentração sérica de prolactina (PRL) em homens com HCC apresenta um aumento importante e também tem sido relatado que o IFN- α tem um efeito inibitório dose-dependente sobre a PRL em indivíduos com adenoma hipofisário (6).

Correspondência para:

Luis Jesuino de Oliveira Andrade
Rua Nações Unidas, 511 –
45600-673 – Itabuna, BA, Brasil
luis_jesuino@yahoo.com.br

Recebido em 7/Ago/2011
Aceito em 20/Jan/2012

Raison e cols. avaliaram o impacto do IFN- α sobre a secreção diurna dos hormônios do eixo hipófise-adrenal e demonstraram uma significativa redução nos níveis diurnos do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), e o aumento das concentrações noturnas de ACTH e cortisol (7). O hipopituitarismo secundário à hipofisite foi relatado também durante o tratamento da HCC com IFN- α , porém é uma complicação rara e com normalização da função hipofisária após a descontinuação do tratamento (8).

Os distúrbios no eixo cálcio-PTH-vitamina D estão frequentemente associados com doenças hepáticas crônicas. Nishida e cols. demonstraram que o IFN- α pode melhorar a reabsorção óssea em indivíduos com HCC e esses efeitos seriam provavelmente resultado de uma ação direta de IFN- α na homeostase óssea (9).

Estudos têm demonstrado que a frequência da doença clínica tireoidiana em indivíduos com HCC em tratamento com IFN- α varia de 2,5% para 34,3%, e até 40% desenvolvem anticorpos antitireoidianos (10). O câncer de tireoide tem sido descrito em indivíduos com HCC, e a tireoidite autoimune pode ser um precursor, principalmente no curso do tratamento com IFN- α (11). Portanto, em função da elevada prevalência de disfunção tireoidiana, é essencial que os médicos que tratam indivíduos portadores do VHC com IFN- α estejam cientes da necessidade de avaliação da função tireoidiana antes e no curso do tratamento da HCC.

A infecção pelo VHC e DM são doenças que envolvem milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que a HCC está intimamente relacionada à resistência à insulina e um elevado risco de DM2 como bem descrito por Ponte e cols. (12). Além do mais, o tratamento com IFN- α pode desencadear o DM pela indução de apoptose das células- β . Chama atenção que, embora menos frequentes, as disfunções endócrinas em indivíduos com hepatite B quando do uso do IFN- α também podem ocorrer, sendo bem destacado no estudo de Lopes e cols. (13).

São raras as alterações das suprarrenais na HCC durante o tratamento com IFN- α , porém, agindo como IE, o IFN- α pode desencadear a doença de Addison (DA), o hipoadrenalismo subclínico e a positividade de anticorpos anti-21-hidroxilase (14).

O tratamento com IFN- α na infecção pelo HCV tem sido associado à disfunção gonadal em função dos efeitos diretos de IFN sobre as gônadas ou efeitos sobre os centros reguladores hipotalâmicos (15).

Portanto, o IFN- α como um IE pode atuar em todo o sistema endócrino por meio de múltiplos mecanismos de ação.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization website. Available at: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index3.html>. Accessed: Mar 7, 2011.
2. Chan WB, Chow CC, Cockram CS. Interferon alpha treatment and endocrine disease. *J R Soc Med.* 2003;96:481-5.
3. Silverman MN, Pearce BD, Miller AH. Cytokines and HPA axis regulation. In: Z. Kronfol (ed.). *Cytokines and mental health.* Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers; 2003.
4. Yamaguchi M, Koike K, Matsuzaki N, Yoshimoto Y, Taniguchi T, Miyake A, et al. The interferon family stimulates the secretions of prolactin and interleukin-6 by the pituitary gland in vitro. *J Endocrinol Invest.* 1991;14:457-61.
5. Hofland LJ, de Herder WW, Waaijers M, Zuijderwijk J, Uitterlinden P, van Koetsveld PM, et al. Interferon-alpha-2a is a potent inhibitor of hormone secretion by cultured human pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3336-43.
6. Yamaguchi M, Koike K, Matsuzaki N, Yoshimoto Y, Taniguchi T, Miyake A, et al. The interferon family stimulates the secretions of prolactin and interleukin-6 by the pituitary gland in vitro. *J Endocrinol Invest.* 1991;14:457-61.
7. Raison CL, Borisov AS, Woolwine BJ, Massung B, Vogt G, Miller AH. Interferon-alpha effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Mol Psychiatry Mol Psychiatry.* 2010;15:535-47.
8. Raison CL, Borisov AS, Woolwine BJ, Massung B, Vogt G, Miller AH. Interferon-alpha effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Mol Psychiatry Mol Psychiatry.* 2010;15:535-47.
9. Nishida N, Komatsu Y, Komeda T, Fukuda Y. Interferon-alpha improves bone resorption and osteopenia in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Res.* 2006;34:222-7.
10. Morisco F, Mazziotti G, Rotondi M, Tuccillo C, Iasevoli P, Del Buono A, et al. Interferon-related thyroid autoimmunity and long-term clinical outcome of chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis.* 2001;33:247-53.
11. Montella M, Crispo A, Pezzullo L, Izzo F, Fabbrocini G, Ronga D, et al. Is hepatitis C virus infection associated with thyroid cancer? A case-control study. *Int J Cancer.* 2000;87:611-2.
12. Ponte CM, Gurgel MH, Ponte GA, Ramos AV, Montenegro Júnior RM. Metabolic disorders in emerging and neglected infectious diseases. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:785-92.
13. Lopes EP, Oliveira PM, Silva AE, Ferraz ML, Costa CH, Miranda W, et al. Exacerbation of type 2 diabetes mellitus during interferon- α therapy for chronic hepatitis B. *Lancet.* 1994;343(8891):244.
14. Tran HA, Song S, Lojewski RJ, Reeves GE. Exacerbation of hepatitis C induced subclinical hypoadrenalism by interferon-alpha2beta: a case report. *Cases J.* 2008;1:157.
15. Kraus MR, Schäfer A, Bentink T, Scheurlen M, Weissbrich B, Al-Taie O, et al. Sexual dysfunction in males with chronic hepatitis C and antiviral therapy: interferon-induced functional androgen deficiency or depression? *J Endocrinol.* 2005;185:345-52.