



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

João Guedes Pinto

Corticoesteróides e Problemas Psiquiátricos

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

João Guedes Pinto

Corticoesteróides e Problemas Psiquiátricos

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Psiquiatria

Trabalho efectuado sobre a Orientação de:

**Prof. Doutor Rui Manuel Bento Almeida Coelho
(Orientador)**

**Prof. Doutora Lia Paula Nogueira Sousa Fernandes
(Co-Orientador)**

Revista: Arquivos de Medicina

Abril, 2010

FMUP

Nome: João Guedes Pinto

Endereço electrónico: joao_guedes_pinto@hotmail.com

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

Corticoesteróides e Problemas Psiquiátricos

Nome completo do Orientador:

Prof. Doutor Rui Manuel Bento Almeida Coelho

Nome completo do Co-Orientador:

Prof. Doutora Lia Paula Nogueira Sousa Fernandes

Ano de conclusão: 2010

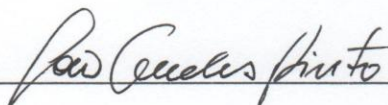
Designação da área do projecto de opção:

Psiquiatria

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio~~ (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 10/04/2010

Assinatura: _____



Eu, João Guedes Pinto, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801027, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 10/04/2010

Assinatura: João Guedes Pinto

CORTICOESTERÓIDES E PROBLEMAS PSIQUIÁTRICOS

João Guedes Pinto¹, Lia Paula Nogueira Sousa Fernandes², Eduardo Teixeira de Sousa³

¹ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Hospital de São João. Porto, Portugal

² Faculdade de Medicina da Universidade do Porto/UNIFAI; Serviço de Psiquiatria do Hospital de São João/EPE. Porto, Portugal

³ Casa de Saúde de Santa Catarina

Correspondência:

João Guedes Pinto

Morada: Praceta Henrique Bravo, 59, 4465-162, S. Mamede de Infesta.

Contacto telefónico: 932061641.

E-mail: joao_guedes_pinto@hotmail.com

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor Rui pela orientação, revisão crítica e o apoio prestado em todas as fases da elaboração deste Projecto de Opção.

À Lurdes, Diogo, Sandra e amigos pelo apoio e disponibilidade.

Contagem de Palavras

Abstract: 123

Resumo: 142

Texto Principal: 3050

Resumo

Efeitos adversos psiquiátricos são comuns durante a terapia com corticoesteróides. Estes englobam as perturbações do humor, cognição, sono e comportamento assim como delirium ou até mesmo psicose embora os efeitos adversos mais comuns a curto prazo na terapia com corticoesteróides sejam a euforia e a hipomania. Todavia, a terapia a longo prazo tende a induzir sobretudo sintomas depressivos. A dosagem está directamente relacionada com a incidência de efeitos adversos, não estando contudo relacionada com o momento, gravidade ou duração destes efeitos.

Nem a presença nem a ausência de reacções prévias prevê respostas adversas a subseqüentes terapias com corticoesteróides. Os sintomas induzidos por corticoesteróides aparecem relativamente cedo num ciclo de tratamento e geralmente desaparecem com a redução ou suspensão dos mesmos. Em casos graves ou em situações em que a dose não pode ser reduzida, antipsicóticos ou estabilizadores de humor poderão ser de utilidade.

Palavras Chave: Corticoesteróides, sintomas psiquiátricos, depressão, efeitos adversos e cortisol.

Abstract

Psychiatric side effects are common during therapy with corticosteroids. They involve changes in humor, cognition, sleep and behavior and even psychoses, although the most common side effects in a short-term are euphoria and hypomania.

Long term therapy tends to induce depressive symptoms. The dosage is directly related with the incidence of the side effects, however not being related with the moment, seriousness or duration of these effects.

Nor the presence nor the absence of previous reactions predicts adverse responses to further corticosteroids therapies. The symptoms induced by corticosteroids appear early in a treatment cycle and usually disappear with the reduction or suspension of the drugs. In severe cases or in situations which dose can't be reduced antipsychotics and mood stabilizers may be useful.

Keywords: Corticosteroids, psychiatric disorders, depression, adverse effects and cortisol.

<i>Índice</i>	Página
Título	1
Agradecimentos	1
Resumo	2
Abstract	3
Introdução	5
Função e regulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal	5
Métodos	7
Influência dos corticoesteróides no comportamento, cognição e humor	7
Conclusão	13
Referências	15

Introdução

Os corticoesteróides são uma classe de hormonas esteróides que são produzidas no córtex da supra-renal e estão envolvidos num largo espectro de sistemas como a resposta ao stress, resposta imunitária e regulação da inflamação, metabolismo dos carboidratos, catabolismo das proteínas, regulação hidroelectrolítica (homeostase) e comportamento (1).

Os corticoesteróides (esteróides de 21 átomos de carbono sintetizados a partir do colesterol) poderão ser divididos em esteróides do córtex da supra-renal e análogos de síntese, existindo glicocorticóides com acções metabólicas e anti-inflamatórias típicas e mineralocorticóides com função reguladora da homeostase hidroelectrolítica. A partir do colesterol formam-se ainda esteróides com 19 carbonos – os androgénios. O cortisol e a aldosterona, um glicocorticóide e um mineralocorticóide, são os principais corticoesteróides endógenos e partilham efeitos metabólicos. A obtenção de esteróides com menor acção mineralocorticóide e acção anti-inflamatória mais potente e prolongada foi um dos objectivos no desenvolvimento dos análogos de síntese. Este objectivo foi alcançado, tendo-se obtido esteróides praticamente desprovidos destas acções (1, 2).

As principais funções dos corticoesteróides são a homeostase e o metabolismo glicídico, influenciando também o metabolismo lipídico e proteico. As funções cardiovascular, renal, da musculatura esquelética, do sistema nervoso e de praticamente todos os tecidos e órgãos, poderão ser sujeitos à acção dos corticoesteróides (1, 2).

Função e regulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal

O eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-renal controla a secreção de CRH (hormona de libertação de corticotrofina), ACTH (hormona adrenocorticotrófica) e cortisol. A CRH é libertada do núcleo paraventricular do hipotálamo assim como de regiões extra-hipotalâmicas e vai actuar na hipófise anterior, levando à libertação de ACTH na corrente sanguínea. Esta actua posteriormente no córtex adrenal, o qual vai produzir e libertar cortisol na corrente sanguínea (2, 3, 4, 5).

O cortisol tem diversas acções por todo o corpo e cérebro. Inibe secundariamente a libertação de CRH e ACTH através de um mecanismo de feedback negativo, embora possa aumentar a libertação

de CRH na amígdala. Esta inibição através de feedback é regulada pelos receptores de glicocorticóides de baixa afinidade (GR ou receptor glicocorticóide, largamente representados no Sistema Nervoso Central) e receptores de glicocorticóides de alta afinidade (MR ou receptor mineralocorticóide, menor presença no Sistema Nervoso Central, mas particularmente abundantes na região hipocampal) (2, 3, 4, 5).

No cérebro, os receptores mineralocorticóides possuem uma grande afinidade para a corticosterona e são encontrados em grandes concentrações em neurónios límbicos extra-hipotalâmicos do complexo septo-hipocampal (são encontrados em menor concentração na hipófise) e os receptor glicocorticóides estão mais largamente distribuídos no hipotálamo, hipófise, córtex e outros locais e possuem alta afinidade por glicocorticóides de síntese, como a dexametasona, e baixa afinidade por glicocorticóides endógenos (3, 4, 5).

A libertação de CRH pelo hipotálamo é influenciada pelo ritmo circadiano, pelo stress e pelos níveis sanguíneos de cortisol. Em pessoas saudáveis, os níveis de cortisol sobem rapidamente depois de acordar, atingindo um pico 30-45 minutos depois de acordar. Estes valores vão diminuindo gradualmente ao longo do dia, elevando-se novamente no final da tarde. Os valores de cortisol diminuem ao final da noite, atingindo um mínimo a meio da noite. O ciclo de libertação de cortisol é controlado pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo, também conhecido pelo “relógio do corpo”. Impulsos nervosos do núcleo supraquiasmático levam a que o núcleo paraventricular liberte pulsadamente CRH aproximadamente uma vez por hora, resultando numa activação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-renal e libertação de cortisol. Também existem conexões directas entre o núcleo supraquiasmático e a glândula supra-renal (bypass ao eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-renal) através de fibras de nervos simpáticos, levando a que a glândula supra-renal se torne mais sensível à estimulação corticotrófica durante a manhã, adicionalmente ao padrão pulsátil circadiano da libertação de cortisol ao longo do dia (3, 4, 6).

A interacção com as membranas celulares ou interacção com o genoma são dois mecanismos que poderão estar na base da interferência dos corticoesteróides nas funções cerebrais (5, 7).

Os corticoesteróides atravessam livremente as membranas celulares e, em neurónios que contêm receptores citoplasmáticos esteróide-específicos, o complexo esteróide-receptor (CER) penetra

no núcleo celular. Então, o CER liga-se à cromatina e regula a transcrição de genes específicos. Esses eventos moleculares provavelmente são importantes para se compreender os efeitos dos esteróides sobre o comportamento, já que neurónios que contêm receptores esteróide-específicos encontram-se largamente concentrados no hipocampo, área septal e amígdala – partes do cérebro intimamente envolvidas no comportamento, humor, aprendizagem e memória (5, 7, 8).

Os corticoesteróides exógenos ou análogos de síntese partilham os mesmos mecanismos de acção que as hormonas endógenas embora com algumas diferenças farmacocinéticas, evidenciando diferentes níveis de potência, eficácia e tempo de semi-vida (2).

Métodos

Foram pesquisados os artigos científicos nas bases de dados da Pubmed, Medline e ScienceDirect, utilizando as seguintes palavras-chave: corticosteroids, psychiatric disorders, mental disorders, adverse effects e cortisol.

Como critério de exclusão foram retirados os artigos que apresentavam apenas o abstract disponível e aqueles cuja publicação não se encontrava em língua inglesa. Foram seleccionados todos os artigos cujo título ou resumo foi considerado relevante, no contexto da revisão em causa. Foram incluídos estudos científicos, meta-análises e trabalhos de revisão publicados entre 1990 e Dezembro 2009. Após obter os referidos artigos em texto integral, foram ainda analisadas as suas referências bibliográficas com vista na obtenção de bibliografia adicional. Incluíram-se nesta revisão 33 artigos, seleccionados com base na qualidade, pertinência do tema e abrangência dos conteúdos. Foi também realizada pesquisa documental em obras de referência.

Influência dos corticoesteróides no comportamento, cognição e humor

Nas últimas duas décadas começou-se a estudar o aumento da actividade do eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-renal em doentes com depressão, devido aos seus efeitos específicos no desencadeamento de sintomas e alterações na cognição. Estudos recentes demonstraram que o hipercortisolismo estava envolvido na patogénese da perturbação depressiva. Pesquisadores sugeriram que a desregulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-renal estaria envolvida no desenvolvimento da

depressão e propuseram que os antidepressivos poderiam actuar através da normalização das alterações do eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal. Em doentes com depressão foi observado que o número de impulsos de libertação de cortisol e CRH estava aumentado bem como os níveis de CRH no fluído cerebrospinal e ainda o número de neurónios libertadores de CRH na região límbica. Por outro lado, verificou-se diminuição do número de receptores para CRH no córtex frontal secundariamente ao aumento da concentração de CRH indicando desregulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-renal através do teste de supressão com a dexametasona, do teste da estimulação de CRH, do teste de estimulação combinada dexametasona-CRH, entre outros testes de função neuroendócrina (3, 5, 9).

Wolkowitz e Reus (1999) descreveram a hipercortisolemia (basal ou em resposta ao teste de estimulação combinada dexametasona-CRH) como sendo evidente em pacientes com depressão major, tendo sido relacionada com diversas alterações comportamentais, como perturbações do sono, diminuição da atenção, perturbações psicomotoras, diminuição da libido, ansiedade e ideação suicida. No entanto há dificuldades na interpretação desses dados, pois os estudos analisados demonstram que nem todos os pacientes deprimidos são hipercortisolémicos e nem todo o paciente hipercortisolémico apresenta depressão. Os glicocorticóides e CRH interagem aumentando sintomas como medo, angústia e ansiedade antecipatória a um acontecimento de vida adverso. É razoável considerar ainda que alterações hormonais múltiplas contribuam para a apresentação clínica da depressão major (10).

O teste de estimulação combinada dexametasona-CRH é o teste mais frequentemente utilizado para avaliar a função do eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-renal nos sintomas psiquiátricos. É um teste onde se administra uma dose baixa de dexametasona e se fazem avaliações dos níveis de cortisol no dia seguinte. A dexametasona inibe a síntese e secreção de ACTH através da inibição da expressão do seu gene, causando assim, em controlos saudáveis, supressão de ACTH e de cortisol. O parâmetro que é avaliado por este teste é a capacidade dos receptores de glicocorticóides da hipófise exercerem um efeito regulatório negativo na libertação de ACTH e, conseqüentemente, no cortisol (3, 11, 12).

Este teste tem sido utilizado para estudar a depressão, ideação suicida, alcoolismo e outras condições psiquiátricas.

Doentes deprimidos libertam significativamente mais cortisol e ACTH depois do teste de estimulação combinada dexametasona-CRH comparativamente aos controlos. Este padrão de libertação hormonal apoia a assumpção de que os doentes deprimidos estão mais sujeitos a alterações da regulação do feedback dos glicocorticóides – resistência à supressão do cortisol pela dexametasona/anormalidade dos receptores glicocorticóides. A resposta do cortisol ao teste combinado pode servir como indicador do prognóstico a médio prazo após um episódio depressivo (a não-supressão ao teste combinado reflectiria maior risco de recaída para os pacientes num período de 6 meses do que a baixa resposta) (3, 11, 12, 13).

Cassidy, Ritchie, e Carroll (1998) mostraram que os níveis plasmáticos de cortisol estão altos e os níveis plasmáticos de dexametasona estão baixos em pacientes com diagnóstico de perturbação bipolar com episódios mistos, quando comparados àqueles com diagnóstico de perturbação bipolar em fase maníaca (14).

Existem também evidências que sugerem a existência de uma associação entre défices cognitivos específicos e concentrações elevadas de cortisol, tais como diminuição da memória verbal. Para Neylan et al. (2001), altas concentrações plasmáticas de corticoesteróides aumentam a vulnerabilidade cerebral aos efeitos adversos de crises convulsivas repetidas, fazendo com que sejam maiores os défices cognitivos associados à Terapia Electroconvulsiva em pacientes com depressão major que sejam também hipercortisolémicos (15).

Strickland et al. (2002) demonstraram que alguns pacientes com depressão realmente hipersecretam cortisol. No entanto, segundo o mesmo estudo, níveis elevados de cortisol após acontecimentos de vida stressantes não são necessariamente associados ao desenvolvimento de episódios depressivos major. Por outro lado, os episódios depressivos estudados na comunidade não estão geralmente associados ao aumento das concentrações de cortisol (16).

Harris et al. (2000) verificaram que não havia relação entre níveis aumentados de cortisol salivar e a ocorrência de eventos stressantes. Deste modo, níveis pré-mórbidos aumentados de cortisol e acontecimentos de vida stressantes seriam factores de risco independentes para o desenvolvimento de depressão major (17).

Já outro estudo, realizado por Goodyer, Herbert, Tamplin, e Althan (2000) com adolescentes, mostrou que a ocorrência de picos de concentração de cortisol matinal seriam um factor indicativo de alto risco de depressão, assim como picos de concentração de desidroepiandrosterona (DHEA) vespertinos. Porém, não houve relação entre os picos de concentração destas hormonas e stresse, sugerindo, como já citado em outros estudos, que esses factores teriam uma acção independente (18).

A plasticidade neuronal no hipocampo é altamente influenciada pela libertação de glicocorticóides, numa situação de stress, e ocasionalmente pela desregulação dos seus níveis durante o episódio depressivo, sugerindo que níveis elevados de concentração de corticosterona diminuem a conectividade cerebral (19).

Para Ridder et al (2005), uma redução no número de receptores de glicocorticóides em cobaias com depleção dos receptores de glicocorticóides parece ser uma das causas para a manifestação de sintomas depressivos. No entanto colocam-se novas questões: a redução de receptores de glicocorticóides será uma consequência ou uma causa da depressão? Valerá a pena também referir que o modelo proposto por este autor está de acordo com as características clínicas da doença depressiva, o que significa que uma perturbação ambiental é necessária para evidenciar o comportamento depressivo e a disfunção do eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-renal. Isto será consistente com a observação de que parentes em primeiro grau assintomáticos de doentes deprimidos demonstram algum grau de disfunção do eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-renal, sugerindo uma mudança de base estrutural ou funcional que aumenta a susceptibilidade para a depressão (20, 21).

Pacientes saudáveis com história familiar considerável de depressão apresentaram resultados anormais para o teste de estimulação combinada dexametasona-CRH (quando comparados pacientes deprimidos e controlos) e mantiveram os mesmos resultados por um período até quatro anos. Segundo Modell et al. (1998) sugere-se uma relação entre resultados anormais do teste de estimulação combinada dexametasona-CRH e vulnerabilidade para a depressão (22).

Demonstrou-se que as cobaias que tinham receptores de glicocorticóides diminuídos tinham também um decréscimo de BDNF (factor de crescimento neuronal), redução que pode ser critica na patogénese da depressão. Esta mudança descrita da concentração de BDNF tem particular interesse porque, embora existam alterações nos receptores glicocorticóides na depressão, provavelmente não

são os únicos mecanismos para a manifestação de distúrbios depressivos, como nos é sugerido pela prevalência dos casos de depressão sem hipercortisolemia. Alterações nos factores de crescimento, como o BDNF ou neurotransmissores, que levam a alterações estruturais e da função sináptica, como neurogénese alterada, foram propostas como estando na base de sintomas depressivos. Isto não nega o valor das alterações dos receptores de glicocorticóides, mas poderá contribuir para a descoberta de outros factores envolvidos no aparecimento dos sintomas depressivos (21).

Estudos recentes demonstraram que os receptores de glicocorticóides poderão também estar aumentados em doentes com perturbação do stress pós-traumático quando comparados com doentes bipolares, esquizofrénicos e com perturbação de pânico. Poder-se-á também encontrar um desequilíbrio entre os receptores de glicocorticóides e mineralocorticóides em pacientes deprimidos, ou seja, aumento da actividade dos receptores mineralocorticóides e diminuição da actividade dos receptores glicocorticóides (23).

Num estudo conduzido por de De Vries, Van Roon, e Duiverman (2008), concluiu-se que os problemas comportamentais (hiperactividade ou agressividade) em crianças com asma provavelmente ocorriam naquelas que eram mais susceptíveis (em parte devido à sua condição crónica que lhes afectava a vida normal) e não são devidas à administração de corticoesteróides, tão comum neste tipo de patologia. No entanto efeitos adversos psíquicos foram descritos anteriormente por Hederos (2004) – num grupo de sessenta crianças, em que nove (15%) evidenciavam maior hiperactividade e agressividade após uma dose relativamente alta de budesonido. Também na revisão de Stuart, Segal, e Keady (2005), oito crianças foram descritas com efeitos psíquicos adversos como hiperactividade ou insónia (24, 25, 26).

Num estudo de Nishimura, Harigai, Omori, Sato, e Hara (2008), concluiu-se que danos na barreira hemato-encefálica em doentes com lúpus eritematoso sistémico poderão ser considerados um factor de risco para problemas psiquiátricos induzidos por corticoesteróides. A diátese dopaminérgica poderá estar na base do aparecimento deste tipo de problemas psiquiátricos em doentes com lúpus eritematoso sistémico. Esta doença induz defeitos nas vias nigroestriadas e mesolímbicas dopaminérgicas e os corticoesteróides parecem aumentar a função dopaminérgica, causando assim alterações psiquiátricas (27).

A administração de glicocorticóides a pacientes com função suprarrenal normal produz, habitualmente, uma leve elevação do humor, às vezes euforia, irritabilidade, aumento da actividade motora, insónia e, numa percentagem menor, psicose, em contraste com as alterações psíquicas secundárias a uma hipersecreção de corticoesteróides endógenos, onde a depressão é a perturbação mais comum (3, 5, 9).

O uso de corticóides está associado a sintomas como mania e psicose (alucinações e delírios); a sua administração prolongada pode estar mais associada a sintomas depressivos, enquanto a utilização aguda pode estar mais associada a sintomas maníacos. Os sintomas psiquiátricos normalmente aparecem nas duas primeiras semanas de tratamento e incluem mania, depressão, labilidade afectiva e psicose. No entanto, podem persistir até à 20ª semana, sendo muito raros após esse período. A intensidade dos sintomas e seu curso longitudinal são directamente proporcionais à dose, e vários estudos não encontraram sintomatologia com baixas doses de corticoesteróides (28).

Segundo Warrington e Bostwick (2006), os efeitos adversos mais comuns a curto prazo na terapia com corticoesteróides são a euforia e a hipomania (29).

Existe uma grande variabilidade na resposta individual aos corticoesteróides, verificando-se em situações clínicas aparentemente semelhantes e para uma mesma posologia, diferenças evidentes na eficácia terapêutica bem como na incidência de acções adversas. Determinantes génicos poderão estar na base de algumas destas diferenças (1).

As posologias e o tempo de tratamento necessário para afectar o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal não é fácil de determinar. Para doses de glicocorticóide equivalentes a 20-30mg de prednisolona, utilizando por período superior a 5 dias, pode já haver modificação da resposta normal. Se a posologia for pouco acima do “limiar biológico” (7,5 a 10mg de prednisolona), calcula-se que seja necessário um mês de tratamento para que se verifiquem repercussões. As alterações da regulação endógena do cortisol podem persistir até cerca de um ano após a suspensão da terapêutica e são, como é óbvio, quase sempre latentes, sem qualquer expressão clínica, a menos que se verifique agudamente uma solicitação intensa (politraumatismo, grande cirurgia, septicemia, agravamento da doença de base) (1).

Riscos potenciais individuais, como presença de história prévia de doença psiquiátrica, uma doença sistémica ou uso prévio de corticoesteróides, necessitam ainda de estudos mais conclusivos, sendo no entanto necessário dar atenção especial à prescrição de fármacos glicocorticóides a pacientes com história de doença psiquiátrica prévia (5, 30).

Doentes medicados com corticóides por longos períodos poderão evidenciar ocasionalmente alguns sintomas cognitivos graves com *delirium*. No entanto, o que ocorre mais frequentemente são as perturbações mnésicas mediadas pelo hipocampo, como no caso da memória verbal. Essas alterações podem estar relacionadas com a atrofia hipocampal produzida pelos glicocorticóides (31).

Nos tratamentos a longo prazo poderão também verificar-se sintomas de privação, levando a uma síndrome de abstinência de glicocorticóides caracterizada por anorexia, cansaço, depressão, mania, *delirium* e até despersonalização (5).

Os sintomas psiquiátricos causados por medicamentos com glicocorticóides podem ser resolvidos inicialmente (frequentemente com sucesso) pela redução ou descontinuidade do fármaco (28).

Estes doentes com episódios de mania poderão ser tratados só com antipsicóticos ou associados a estabilizadores de humor (preferencialmente carbamazepina e valproato). O ácido valpróico, a lamotrigina, a gabapentina e os antipsicóticos de primeira e segunda geração são também utilizados no tratamento dos sintomas psiquiátricos. Episódios depressivos poderão ser efectivamente tratados com antidepressivos (incluindo os tricíclicos) (5, 28).

Conclusão

Problemas psiquiátricos pré-existentes podem ser exacerbados pelo tratamento com corticoesteróides. No entanto, mudanças de humor, euforia, depressão e ideação suicida poderão ocorrer em pessoas previamente estáveis.

As “Psicoses esteróides” (mania, alucinações e delírios) e o abuso de corticoesteróides devido ao seu efeito eufórico e de dependência, foram também observados e descritos na literatura (32). Sintomas de privação poderão ser observados em doentes com administração aguda e crónica de glicocorticóides, incluindo a depressão e a fadiga. Vários estudos indicam que o seu uso crónico

condiciona atrofia cerebral, especialmente ao nível do hipocampo. Perturbações do afecto e do comportamento poderão estar presentes em cerca de 50% dos pacientes. Sapolsky et al. (2000) argumentam que o dano cerebral, especialmente no hipocampo, pode ser induzido pela exposição directa de corticoesteróides (alterações na estrutura das terminações sinápticas, diminuição das ramificações dendríticas, perda neuronal e inibição da regeneração neuronal).

Anormalidades na função do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, assim como a desregulação do sistema serotoninérgico (5-HT) também estão envolvidas nas alterações psiquiátricas causadas pelo aumento dos níveis de glicocorticóides. Há que prestar particular atenção ao receptor 5-HT_{1A} – a supressão da expressão deste receptor mediada pelos corticoesteróides poderá ter um importante papel na patofisiologia da depressão.

A secreção aumentada de cortisol causada por eventos mais ou menos stressantes pode contribuir para o desenvolvimento de problemas depressivos em indivíduos vulneráveis (3, 5, 33).

Referências

1. Teixeira, AA. Hormona adrenocorticotrópica e corticoesteróides. In: Guimarães S, Moura D, Soares Da Silva P, editors. *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*, 5ª Edição. Porto. Porto Editora;2006. p. 567-573.
2. Fietta P, Fietta P, Delsante G. Central nervous system effects of natural and synthetic glucocorticoids. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2009;63:613-622.
3. Sher, L. Combined Dexamethasone Suppression-Corticotropin-Releasing Hormone Stimulation Test in Studies of Depression, Alcoholism and Suicidal Behavior. *The Scientific World Journal* 2006;6:1398–1404.
4. Lanfumey L, Mongeau R, Cohen-Salmon C, Hamon M. Corticosteroid–serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2008;32:1174–1184.
5. Alheira FV, Brasil M. The role of glucocorticoids in mood symptoms modulation: a review. *Rev. Psiquiatr. RS.* 2005;27(2):177-186.
6. Linkowski P. Neuroendocrine profiles in mood disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2003;6:191–197.
7. Cowen PJ . Cortisol, serotonin and depression - all stressed out? *British Journal of Psychiatry* 2002;180:99-100.
8. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids - mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci.* 1999;22:410 – 416.
9. Schuder SE. Stress-induced hypocortisolemia diagnosed as psychiatric disorders responsive to hydrocortisone replacement. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005;1057:466–478.
10. Wolkowitz OM, Reus V. Treatment of depression with antiglucocorticoid drugs. *Psychosomatic Medicine* 1999;61:698–711.
11. Friess E, Schmid D, Modell S, Brunner H, Lauer CJ, Holsboer F, Ising M. Dex-CRH-test response and sleep in depressed patients and healthy controls with and without vulnerability for affective disorders. *Journal of Psychiatric Research* 2008;42:1154 – 1162.

12. Oshima A, Miyano H, Yamashita S, Owashi T, Suzuki S, Sakano Y, Higuchi T. Psychological, autonomic and neuroendocrine responses to acute stressors in the combined dexamethasone/CRH test- a study in healthy subjects. *Journal of Psychiatric Research* 2001;35:95–104.
13. Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes R, Holsboer F. Prediction of Medium-Term Outcome by Cortisol Response to the Combined Dexamethasone-CRH Test in Patients With Remitted Depression. *Am J Psychiatry* 1999;156:949-951.
14. Cassidy F, Ritchie J, Carroll B. Plasma dexamethasone concentration and cortisol response during manic episodes. *Biol Psychiatry* 1998;43:747-754.
15. Neylan TC, Canick JD, Hall SE, Reus VI, Sapolsky RM, Wolkowitz M. Cortisol levels predict cognitive impairment induced by electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 2001;50:331–336.
16. Strickland PL, Deakin JF, Percival C, Dixon J, Gater RA, Goldberg DP. Bio-social origins of depression in the community. *British Journal of Psychiatry* 2002;180:168-173.
17. Harris TO, Borsanyi S, Messari S, Stanford K, Cleary SE, Shiers HM, Brown GW, Herbert J. Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women. *British Journal of Psychiatry* 2000;177:505-510.
18. Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A, Altham PME. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *British Journal of Psychiatry* 2000;177:499-504.
19. Reid I, Stewart CA. New perspectives on the pathophysiology of depressive disorder. *British Journal of Psychiatry* 2001;178:299-303.
20. Ridder S, Chourbaji S, Hellweg R. et al. Mice with genetically altered glucocorticoid receptor expression show altered sensitivity for stress-induced depressive reactions. *J.Neurosci.* 2005;25(26):6243-6250.
21. Neigh GN, Nemeroff CB. Reduced glucocorticoid receptors: consequence or cause of depression? *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17(4):124-125.

22. Modell S, Lauer CJ, Schreiber W, Huber J, Krieg J, Holsboer F. Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuropsychopharmacology*, 1998;18(4):253-262.
23. Young EA, Lopez JF, Murphy-Wineberg V, Watson SJ, Akil H. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:24-28.
24. De Vries TW, Van Roon EN, Duiverman EJ. Inhaled corticosteroids do not affect behaviour. *Acta Paediatr*. 2008;97(6):786-9.
25. Hederos CA. Neuropsychologic changes and inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:451-2.
26. Stuart FA, Segal TY, Keady S. Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2005;90:500-6.
27. Nishimura K, Harigai M, Omori M, Sato E, Hara M. Blood-brain barrier damage as a risk factor for corticosteroid-induced psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33(3):395-403.
28. Wada K, Yamada N, Sato T. et al. Corticosteroid-Induced Psychotic and Mood Disorders. *Psychosomatics* 2001;42:461-466.
29. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric Adverse Effects of Corticosteroids. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(10):1361-1367.
30. Schäcke H, Döcke W, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology & Therapeutics* 2002;96:23-43.
31. Brown ES, Rush AJ, McEwen BS. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:474-84.
32. Sirois, F. Steroid psychosis: a review. *General Hospital Psychiatry* 2003;25:27-33
33. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatry disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:925-35.