

O papel dos glicocorticóides na expressão dos sintomas de humor – uma revisão

Flávio Valdozende Alheira*
Marco Antônio Alves Brasil**

INTRODUÇÃO

A principal função do córtex supra-renal consiste em produzir hormônios glicocorticóides e mineralocorticóides, dos quais o cortisol e a aldosterona são, respectivamente, os de maior importância no ser humano. São responsáveis por regular os carboidratos e as funções hemodinâmicas, sendo essenciais à vida, sobretudo em situações de estresse¹. O córtex supra-renal ocupa cerca de 90% da glândula e circunda a medula de localização central, responsável pela produção de catecolaminas. É dividido em três zonas: glomerular, que produz aldosterona; reticular; e fasciculada – as duas últimas ocupam cerca de 75% da glândula e são responsáveis pela produção do cortisol e androgênios¹.

O eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HHSR) corresponde a um sistema regulador que integra funções endócrinas e neurológicas. As células neurosecretoras do núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo secretam o fator de liberação da corticotropina (CRF) e a arginina vasopressina (AVP) na microcirculação porta da hipófise. Na adeno-hipófise, ou hipófise anterior, elas estimulam a liberação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). Este último promove, no córtex supra-renal, a liberação do cortisol. O cortisol é o produto final do HHSR e tem funções centrais e periféricas mediadas via dois tipos de receptores específicos, pelo menos: o tipo 1, ou receptor mineralocorticóide (MR), primeiramente descrito por McEwen et al.², de alta afinidade; e o tipo 2, ou receptor glicocorticóide (GR), de baixa afinidade. Os receptores tipo 1 possuem alta afinidade pela corticosterona no rato e são encontrados em grandes concentrações em neurônios límbicos extra-hipotalâmicos do complexo septo-hipocampal, enquanto que, na hipófise, são encontrados em menor concentração. Também têm alta afinidade pela aldosterona

* Psiquiatra pelo Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB-UFRJ), Rio de Janeiro, RJ; aluno do estágio probatório do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental (Propsam), IPUB-UFRJ, Rio de Janeiro, RJ.

** Psiquiatra, professor adjunto da faculdade de Medicina da UFRJ, Rio de Janeiro, RJ.

e, por isso, foram denominados receptores mineralocorticóides por Beaumont & Fanestil³. Os receptores tipo 2 possuem alta afinidade por glicocorticóides sintéticos, como a dexametasona e RU28362, e baixa afinidade por glicocorticóides endógenos^{4,5}.

MÉTODOS

O levantamento bibliográfico foi realizado através dos indexadores Medline e Bireme no período de 1993 a 2003 em inglês, francês e espanhol, utilizando-se o cruzamento das seguintes palavras-chave: cortisol, corticosteróides, depressão, transtorno bipolar e psicose. Foram incluídos artigos originais (35) e de revisão (22) e excluídos relatos de caso.

Regulação do eixo HHSR

Segundo McQuade & Young⁶ e Muller et al.⁷, praticamente todos os neurotransmissores afetam a liberação de CRF, que é o principal estimulante da liberação de ACTH. A AVP estimula menos intensamente, porém potencializa o efeito do CRF. As células secretoras do NPV recebem estímulos de várias regiões cerebrais, e as monoaminas, como a serotonina (5HT), a noradrenalina (NA) e a acetilcolina (Ach), além dos aminoácidos estimulantes e inibidores, estão envolvidos na regulação da liberação do CRF⁶. Além desses reguladores extrínsecos, um mecanismo autorregulador intrínseco também está envolvido: o cortisol endógeno, através da ligação aos receptores glicocorticóides no eixo HHSR e no hipocampo, inibe a atividade do eixo HHSR⁶. As ações dos receptores MR e GR ainda não são totalmente esclarecidas, porém, possivelmente, os receptores MR atuam sobre o cortisol basal e em baixas concentrações, enquanto que os receptores GR atuam nas concentrações durante o ritmo circadiano e de estresse⁶.

Mecanismos básicos das ações dos esteróides

Cowen⁸ aponta que os corticosteróides podem interferir nas funções cerebrais basicamente através de dois mecanismos: interagindo com o genoma e interagindo com as membranas celulares. Os corticosteróides atravessam livremente as membranas celulares e, em neurônios que contêm receptores citoplasmáticos esteróide-específicos, o complexo esteróide-receptor (CER) penetra no

núcleo celular. Então, o CER se liga a cromatina e regula a transcrição de genes específicos. Esses eventos moleculares possivelmente são importantes para se compreender os efeitos sobre o comportamento exercidos pelos esteróides, já que neurônios que contêm receptores esteróide-específicos encontram-se largamente concentrados no hipocampo, área septal e amígdala – partes do cérebro intimamente envolvidas no comportamento, humor, aprendizado e memória⁸.

Os eventos moleculares incluem alterações nos níveis das enzimas tirosina hidroxilase, triptofano hidroxilase, monoamina oxidase, dopamina-beta-hidroxilase e feniletanolamina-N-metiltransferase, que controlam a atividade das aminas, e alterações nos níveis de compilação do RNAm para somatostatina, CRF, ACTH, betaendorfina e proteínas G⁹. Os esteróides também alteram a atividade pré e pós-sináptica, modificando as concentrações de receptores serotoninérgicos 5HT1A e adrenérgicos alfa-2 e beta-2⁹. Ainda segundo Cowen⁸, algumas dessas ações podem neutralizar os efeitos de drogas antidepressoras nos receptores betadrenérgicos. Por outro lado, não há, até o presente momento, por conta de uma literatura escassa e contraditória, conhecimento de como os corticosteróides exercem efeitos nos receptores serotoninérgicos¹⁰.

Os efeitos dos corticosteróides nos receptores 5HT podem desempenhar um importante papel nas funções vegetativas e afetivas: em experimentos com animais de laboratório¹¹, percebeu-se que animais cronicamente estressados apresentavam um nível elevado de corticosteróides circulantes, diminuição dos níveis de ARNm de 5HT1A e predominância de comportamentos depressivos, como menor locomoção, redução da atitude exploratória e anorexia. Entretanto, após 5 a 7 dias de exposição contínua ao estresse, observou-se uma normalização da atividade dos receptores 5HT1A, assim como no comportamento, e essa resposta adaptativa foi interrompida pela administração repetida de corticosterona, mas facilitada pela administração de droga antiglicocorticóide¹¹. Esses achados podem sugerir um efeito antidepressivo dos medicamentos antiglicocorticóides⁹.

Além dos mecanismos de interação no genoma, vistos anteriormente, há mecanismos de interação com as membranas celulares, alterando a condução de íons e a interação

com receptores de membrana (por exemplo, receptores do GABA)⁹.

Respostas ao estresse mediadas pelos glicocorticóides

A principal resposta endócrina ao estresse vista no ser humano e em animais é a ativação do eixo HHSR¹². Os resultados dessa ativação são essenciais à sobrevivência, uma vez que animais adrenalectomizados expostos a estressores aos quais normalmente sobreviveriam podem ter um desfecho fatal¹³.

Sapolsky et al.¹⁴ dividem a resposta ao estresse em dois momentos, que chamam de ondas (*waves*). A primeira onda, que ocorre segundos após a situação de estresse, aumenta a secreção de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) do sistema nervoso simpático, a secreção de CRF na circulação porta e, aproximadamente 10 segundos mais tarde, a secreção de ACTH. Além disso, diminui a liberação de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e, conseqüentemente, diminui a secreção hipofisária de gonadotrofinas, assim como a liberação de hormônio do crescimento (GH) e de glucagon no pâncreas. No caso de um evento hemorrágico, essa primeira onda também promove uma liberação maciça de AVP da hipófise e de renina dos rins.

A segunda onda envolve os hormônios esteróides: após alguns minutos, a secreção de glicocorticóides é estimulada, e a secreção de hormônios esteróides gonadais declina¹⁴.

As ações dos glicocorticóides, ainda segundo Sapolsky et al.¹⁴, também são divididas em classes **moduladoras** (permissivas, supressivas e estimulantes) e **preparativas**. As ações **moduladoras permissivas** são exercidas pelos glicocorticóides presentes antes do evento estressor e preparam os mecanismos de defesa pelos quais um organismo responde ao estresse. Suas conseqüências são manifestadas durante as primeiras respostas ao estresse e ocorrem independentemente de haver ou não aumento da concentração de glicocorticóides estresse-induzida. As ações **moduladoras supressivas** são atribuídas ao aumento da concentração de glicocorticóides induzida pelo estresse, que, por isso, acontece uma hora ou mais após o início do evento estressor. Esse relativo atraso na ação dos glicocorticóides retém as respostas de defesa ativadas pelo estresse, evitando resposta excessiva. As **moduladoras estimulantes** são,

também, atribuídas ao aumento da concentração de glicocorticóides induzida pelo estresse e intensificam os efeitos das respostas hormonais ocorridas durante a primeira onda; por essa razão, são opostas às supressivas. Finalmente, as respostas **preparativas** são aquelas que não interferem na resposta imediata ao estresse, porém modulam a resposta do organismo a um estressor subsequente¹⁴.

Embora altos níveis de glicocorticóides sejam essenciais numa reação aguda ao estresse, níveis cronicamente elevados podem ter efeitos negativos significativos na atividade funcional do cérebro¹³.

Disfunções no eixo HHSR e sintomas psiquiátricos

No final da década de 50, Board observou que o nível basal do cortisol plasmático em pacientes com depressão era maior que em controles saudáveis¹⁵. Esse achado foi corroborado por Gibbons¹⁶, que acrescentou que os níveis plasmáticos de cortisol durante a remissão de um episódio depressivo eram menores do que durante a fase aguda da doença. Estudos da atividade do eixo HHSR evidenciaram, em pacientes deprimidos, aumento da resposta do cortisol à estimulação com ACTH, resposta diminuída do cortisol à hipoglicemia, resposta diminuída do ACTH à estimulação com CRF e resistência à supressão do cortisol pela dexametasona (utilizando-se o teste de supressão com dexametasona, que ainda sugeriu haver, possivelmente, relação entre não-pressão e gravidade da depressão)¹⁷.

Murphy¹⁷, Musselman & Nemeroff¹⁸ e Zobel et al.¹⁹ evidenciaram que grandes concentrações de CRF e AVP no líquido cefalorraquidiano (LCR), não somente por estimular a secreção de ACTH e corticosteróides, provocam mudanças de comportamento e autonômicas relacionadas à depressão. Além disso, segundo Zobel et al.¹⁹, há relação entre hipercortisolemia e aumento da concentração de CRF no LCR em pacientes deprimidos, o que sugere que há uma deregulação no *feedback* negativo realizado pelo cortisol endógeno.

Segundo Murphy¹⁷, o teste de supressão com a dexametasona (TSD) mensura a integridade funcional do mecanismo de *feedback* negativo mediado pelos receptores GR. Desta maneira, a atividade supressora da liberação de cortisol do glicocorticóide sintético

dexametasona funciona como um indicador aproximado do funcionamento dos receptores GR. A não-supressão da liberação de cortisol após o TSD em pacientes deprimidos e bipolares sugere uma anormalidade dos receptores GR nessas doenças¹⁷. Para Yehuda et al.²⁰, parece haver uma redução no número de receptores GR em pacientes deprimidos e um aumento desse número em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático quando comparados a pacientes bipolares, com transtorno de pânico e esquizofrênicos. Além disso, há um desequilíbrio entre os receptores GR e MR em pacientes deprimidos, ou seja, diminuição da atividade dos receptores GR e aumento da atividade dos receptores MR²¹. Alvarez et al.²² encontraram resposta anormal no TSD em pacientes com depressão maior quando comparados a pacientes esquizofrênicos e a controles saudáveis. Para Stefos²³ e Nelson & Davis²⁴, a depressão psicótica é o subtipo mais associado à hipercortisolemia e à não-supressão do cortisol após o TSD. Van Wijnendaele et al.²⁵ encontraram resultados anormais no TSD em cerca de 50% dos 130 pacientes em estudo sobre anormalidades biológicas em pacientes deprimidos.

A metodologia do TSD tem sido criticada por não levar em conta o papel regulador do CRF, e essas modificações resultaram em um teste combinado com dexametasona e CRF (DEX/CRF)⁶, que, segundo Holsboer et al.²⁶, é o melhor instrumento disponível para identificar anormalidades do eixo HHSR em pacientes psiquiátricos. A resposta do cortisol ao teste combinado pode servir como indicador do prognóstico em médio prazo após um episódio depressivo: a não-supressão ao teste combinado reflete maior risco de recaída para os pacientes num período de 6 meses do que a baixa resposta¹⁹. Pacientes saudáveis com história familiar importante de depressão apresentaram resultados anormais para o teste combinado DEX/CRF (resultados de pacientes deprimidos e controles) e mantiveram os mesmos resultados por até 4 anos, sugerindo, segundo Modell et al.²⁷, uma relação entre resultados anormais do teste DXM/CRF e vulnerabilidade para a depressão^{27,28}.

Além disso, a normalização desses testes após a remissão dos sintomas de humor sugere que o restabelecimento das funções do receptor GR está relacionado ao mecanismo de ação de drogas utilizadas para o tratamento dos transtornos do humor^{10,26}. Segundo

Wolkowitz & Reus⁹, a hipercortisolemia (basal ou em resposta ao TSD) é evidente em pacientes com depressão maior e tem sido relacionada a diversas alterações comportamentais, como distúrbios do sono, lassidão, diminuição da atenção, diminuição da libido, distúrbios psicomotores, ansiedade e ideação suicida. No entanto, ainda segundo Wolkowitz & Reus⁹, há dificuldades para interpretar esses dados, pois os estudos analisados demonstram que nem todos os pacientes deprimidos são hipercortisolêmicos e nem todo paciente hipercortisolêmico apresenta depressão. Os glicocorticóides e CRF interagem aumentando sintomas como medo, angústia e ansiedade antecipatória a uma adversidade, e é razoável considerar que alterações hormonais múltiplas contribuam para a apresentação clínica da depressão maior⁹.

Cassidy et al.²⁹ mostraram que os níveis plasmáticos de dexametasona estão baixos e os níveis plasmáticos de cortisol estão altos em pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar tipo misto quando comparados àqueles com diagnóstico de transtorno bipolar tipo maníaco.

Pacientes com distímia que obtiveram boa resposta à fluoxetina apresentaram uma maior concentração de cortisol após o TSD em comparação com aqueles que não apresentaram a mesma resposta, porém esses resultados ainda não são suficientes para se afirmar que a hipercortisolemia seja um indicador de boa resposta de pacientes distímicos a antidepressores³⁰.

Há também evidências sugerindo uma associação entre concentrações elevadas de cortisol e déficits cognitivos específicos, tais como diminuição da memória verbal^{31,32}. Para Neylan et al.³², altas concentrações plasmáticas de corticosteróides aumentam a vulnerabilidade cerebral aos efeitos adversos de crises convulsivas repetidas, fazendo com que sejam maiores os déficits cognitivos associados à ECT em pacientes com depressão maior que são hipercortisolêmicos. Joyce et al.³³ demonstraram que os níveis plasmáticos de cortisol são maiores em pacientes deprimidos em comparação a controles saudáveis, assim como em pacientes deprimidos com sintomas melancólicos quando comparados àqueles sem sintomas melancólicos. Nesse mesmo trabalho, os autores não encontraram associação entre hipercortisolemia e traços de temperamento do tipo *reward dependence*, sendo essa associação relacionada a sintomas disfóricos –

ou seja, a hipersecreção de cortisol em pacientes deprimidos está muito mais dependente do estado clínico do que a traços de temperamento dos pacientes³³.

Por outro lado, Strickland et al.³⁴ demonstraram que algumas pacientes com depressão realmente hipersecretam cortisol. Entretanto, segundo o mesmo estudo, níveis elevados de cortisol após eventos estressantes não são necessariamente associados ao desenvolvimento de episódios depressivos maiores, e episódios depressivos na comunidade não são associados ao aumento das concentrações de cortisol³⁴. Outro achado interessante desse estudo³⁴ se refere ao fato de que mulheres com depressão apresentam resposta elevada da prolactina à dexfenfluramina, sugerindo aumento, e não diminuição, da atividade serotoninérgica neuroendócrina.

A resposta da prolactina à dexfenfluramina é mediada pelos receptores 5HT_{2c}, o que sugere um aumento da atividade serotoninérgica via esses receptores. Uma possível explicação para esse fato é que pacientes deprimidos apresentem baixas concentrações de triptofano, diminuindo a serotonina disponível e causando uma resposta adaptativa dos receptores 5HT_{2c} (*upregulation*)⁸.

Harris et al.³⁵ verificaram que não havia relação entre a ocorrência de eventos estressantes e níveis aumentados de cortisol salivar; com isso, níveis pré-mórbidos aumentados de cortisol e eventos estressantes seriam fatores de risco independentes para o desenvolvimento de depressão maior.

Já outro estudo, realizado por Goodyear et al.³¹ com adolescentes, mostrou que a ocorrência de picos de concentração no cortisol matinal é um fator indicativo de alto risco de depressão, assim como picos de concentração de desidroepiandrosterona (DHEA) vespertinos. Porém, não houve relação entre os picos de concentração desses hormônios e eventos estressantes, sugerindo, como já citado em outros estudos, que esses fatores teriam uma ação independente.

Para Sapolsky³⁶, além das disfunções hormonais no eixo HHSR, parece haver, também, alterações morfológicas cerebrais após estresse prolongado ou exposição prolongada a glicocorticóides. A síndrome de Cushing, o episódio depressivo grave e duradouro e o transtorno de estresse pós-traumático após trauma de combate podem estar associados a mudanças morfológicas no

sistema nervoso central (SNC), como atrofia hipocampal predominantemente esquerda^{36,37}.

Os glicocorticóides liberados durante o estresse e ocasionalmente desregulados durante o episódio depressivo têm um importante efeito sobre a plasticidade neuronal no hipocampo, sugerindo que níveis elevados de concentração de corticosterona (principal hormônio do estresse em roedores) diminuem a conectividade cerebral³⁸. A possibilidade de a diminuição do volume e da atividade desses neurônios estar relacionada à depressão tem sido sustentada por estudos utilizando imagens que demonstram atrofia dessas estruturas cerebrais³⁹. Christensen et al.⁴⁰ concluíram que alterações no eixo HHSR são um achado comum em pacientes com transtornos do humor, porém não conseguiram estabelecer se as alterações são relacionadas apenas ao episódio agudo ou ao transtorno propriamente dito. Segundo Bhagwagar et al.⁴¹, disfunções no eixo HHSR com altas concentrações séricas de cortisol parecem ser características de quadros agudos de depressão maior; entretanto, não está claro por que essas alterações estão presentes em pacientes com remissão sintomática total, já que o cortisol salivar apresenta altas concentrações nesses pacientes.

Sintomas psiquiátricos durante terapia glicocorticóide

Nos últimos 50 anos, os corticosteróides têm sido amplamente usados e prescritos para uma série de doenças sistêmicas^{42,43}. Em contraste com as alterações psíquicas secundárias a uma hipersecreção de corticosteróides endógenos, onde a depressão é mais comum, a administração de glicocorticóides a pacientes com função suprarrenal normal produz, habitualmente, uma leve elevação do humor, às vezes euforia, irritabilidade, aumento da atividade motora, insônia e, numa percentagem menor, psicose^{17,44}.

Para Brow et al.³⁷, Patten & Neutel⁴², Sirois⁴³ e Wada et al.⁴⁴, sintomas como mania, depressão e psicose (alucinações e delírios) são associados ao uso de corticóides, e sua administração prolongada pode estar mais associada a sintomas depressivos, enquanto que a utilização aguda pode estar mais associada a sintomas maníacos⁴⁵.

Os sintomas psiquiátricos normalmente aparecem nas 2 primeiras semanas de tratamento e incluem mania, depressão, labilidade afetiva e psicose. No entanto, podem

parecer até a 20ª semana, sendo muito raros após esse período^{44,46}. A intensidade dos sintomas e seu curso longitudinal são diretamente proporcionais à dose, e três estudos não encontraram sintomatologia com baixas doses de corticosteróides^{44,46,47}. Segundo Rouchel et al.⁴⁸, menos de 2% dos pacientes que receberam doses menores do que 40 mg/dia de prednisona desenvolveram sintomas psiquiátricos, comparados com 4 a 6% dos que receberam de 41 a 80 mg/dia e 18,4% dos que receberam mais de 80 mg/dia. Riscos potenciais individuais, como presença de doença sistêmica, história prévia de doença psiquiátrica ou uso prévio de corticosteróides, ainda necessitam de estudos mais conclusivos, porém é necessário ter cautela ao prescrever drogas glicocorticóides a pacientes com história de doença psiquiátrica^{42,46,47}. Segundo Chau & Mok⁴⁹, hipoalbuminemia parece ser um indicativo de maior probabilidade de aparecimento de sintomas psicóticos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que utilizam drogas glicocorticóides.

Os sintomas cognitivos produzidos por corticóides em pacientes utilizando essas drogas por longo período incluem, ocasionalmente, déficit grave com *delirium*, porém o que ocorre mais freqüentemente são os distúrbios mnêmicos mediados pelo hipocampo, como a memória verbal. Essas alterações podem estar relacionadas à atrofia hipocampal produzida pelos glicocorticóides^{37,50}. Alterações ou déficits cognitivos são freqüentemente revertidos com a interrupção do tratamento³⁷.

Os sintomas de retirada têm sido descritos basicamente com tratamentos de longo prazo, levando a uma síndrome de abstinência de glicocorticóides caracterizada por cansaço, anorexia, depressão, mania, *delirium* e até despersonalização⁴³. Há relatos de distúrbios psiquiátricos durante a mudança de droga glicocorticóide sistêmica para de inalação³⁷. Os sintomas psiquiátricos normalmente melhoram ou desaparecem com a reposição da droga; além disso, o uso de antidepressores tricíclicos parece contribuir para a melhora do cansaço e da depressão durante a retirada do glicocorticóide³⁷. Dados de dois estudos^{6,37} com animais demonstram que os tricíclicos têm a habilidade de aumentar a produção de RNAm de receptores glicocorticóides.

Os sintomas psiquiátricos causados por drogas glicocorticóides podem ser resolvidos inicialmente com a redução ou a descontinuidade da droga⁴⁵. Portanto, esta deve ser, quando possível, a estratégia de

primeira escolha³⁷. No entanto, alguns pacientes necessitam de tratamento crônico com corticóides, e, por isso, deve-se considerar opções farmacológicas: o lítio é utilizado na profilaxia dos sintomas psicóticos, assim como no seu tratamento^{44,45}. As desvantagens de sua utilização se encontram no fato de que várias doenças tratadas com corticóides, como síndromes nefróticas e lúpus, provocam disfunção renal, o que, além das mudanças no balanço de sódio provocadas pelos próprios corticóides, pode aumentar as chances de intoxicação por lítio^{43,44}.

O ácido valpróico, a lamotrigina, a gabapentina, os antipsicóticos de primeira e segunda geração e a carbamazepina são também utilizados no tratamento dos sintomas psiquiátricos. Esta última, no entanto, diminui as concentrações plasmáticas de prednisolona⁴⁷.

Os antidepressores tricíclicos, não obstante serem úteis no tratamento dos sintomas psiquiátricos da síndrome de retirada de glicocorticóides, estão associados à piora da agitação e da psicose, além de produzirem pouca resposta em pacientes deprimidos em uso de corticóides³⁷. Os antidepressores inibidores da recaptura da serotonina têm se mostrado eficazes no tratamento da depressão induzida por corticóides⁴³. A olanzapina em baixas doses (2,5 mg/dia) produziu bom efeito em pacientes asmáticos em uso crônico de prednisolona com alterações graves do humor e ideação suicida³⁷. Embora a olanzapina e a risperidona venham sendo utilizadas, o uso dessas drogas parece limitar-se a quadros subagudos⁴³.

O haloperidol permanece sendo o neuroléptico mais utilizado para controlar a maioria das reações psíquicas produzidas por corticóides, pois possui versatilidade no modo de administração (oral, intramuscular, intravenoso), facilitando o ajuste a situações clínicas agudas e subagudas⁴³. Uma boa resposta terapêutica com baixas doses de haloperidol é uma característica dos transtornos psicóticos induzidos por corticosteróides⁴⁴. As desvantagens do haloperidol em relação aos antipsicóticos de segunda geração são os efeitos extrapiramidais, como distonia e discinesia tardia³⁷.

Novos tratamentos

Uma das estratégias utilizadas para antagonizar os efeitos da hipercortisolemia com algum sucesso é a utilização do esteróide

adrenal DHEA⁶. Segundo Wolkowitz et al.⁵¹, a DHEA é o mais abundante corticosteróide circulante em humanos. Porém, seu papel fisiológico, assim como o de seu principal metabólito, o DHEA-S, permanece incerto. Além de servir de precursor da testosterona e do estrogênio (ambos com efeitos sobre o humor), parece estar envolvido na regulação do humor e na sensação de bem-estar, possuindo, ainda, propriedades antiglicocorticóides, antagonizando certos efeitos do cortisol e aumentando os níveis de serotonina em algumas regiões cerebrais. Os efeitos colaterais relatados são pele oleosa, acne e, menos freqüentemente, hirsutismo e voz grave⁵⁰.

Os altos níveis de concentração do cortisol podem ser reduzidos farmacologicamente utilizando-se drogas que inibem a síntese de esteróides; algumas drogas dessa classe têm sido usadas com algum sucesso: cetoconazol, aminoglutetimida e metirapona⁶.

Wolkowitz et al.⁵² demonstraram que o uso de cetoconazol está associado à melhora dos sintomas depressivos apenas em pacientes hipercortisolêmicos (n = 8), e não em eucortisolêmicos (n = 12). Esses dados sugerem que pacientes com níveis elevados de cortisol respondem melhor ao tratamento com cetoconazol do que pacientes com níveis normais de cortisol⁵². Embora, nesse mesmo estudo, o autor tenha encontrado melhor resultado terapêutico em pacientes hipercortisolêmicos, não houve redução significativa nos níveis de cortisol durante a terapia com cetoconazol. Esse achado levanta a questão de se os efeitos antidepressivos estão ou não relacionados também a outros esteróides adrenais⁵³.

Em um estudo com duração de 4 semanas⁵³, com pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar tipo I ou tipo II (n = 6), com idades entre 18 e 65 anos, tratados com cetoconazol, não foi encontrada redução do cortisol plasmático em nenhum dos pacientes, nem durante nem ao final do estudo. Esse achado é coincidente com o de Wolkowitz et al.⁵². No entanto, nenhum dos pacientes apresentava níveis de cortisol elevado no momento inicial, e eles obtiveram melhora clínica com o cetoconazol, o que difere dos achados de Wolkowitz et al.⁵².

Infelizmente, um dos principais fatores limitadores do uso terapêutico dos agentes inibidores da síntese de cortisol é o alto índice de efeitos colaterais, que incluem, segundo Wolkowitz & Reus⁹:

- **cetoconazol**: náusea, diarreia, irregularidade menstrual, desconforto abdominal, cefaléia, aumento transitório de transaminases e, menos freqüentemente, vômitos, sedação, diminuição da libido, ginecomastia e impotência (ambas reversíveis);
- **metirapona**: náusea, cefaléia, sedação e *rash*;
- **aminoglutetimida**: sonolência, tontura, febre, cefaléia e, menos freqüentemente, bócio, hipertireoidismo, colestase, supressão de medula óssea e deficiência de aldosterona.

Efeitos adversos ocorrem em cerca de dois terços dos pacientes tratados com aminoglutetimida.

Estudos pré-clínicos indicam que antagonistas dos receptores CRF poderão ser utilizados em condições clínicas relacionadas à hiperatividade do eixo HHSR, particularmente os transtornos de ansiedade⁶. Uma significativa redução dos sintomas depressivos e ansiosos foi observada com a utilização do antagonista dos receptores CRF tipo1 R121919 (doses entre 5 e 80 mg/dia), em um estudo aberto com 24 pacientes, durante 30 dias, com diagnóstico de depressão maior segundo o DSM-IV⁵⁴.

Para Arana⁵⁵, uma outra estratégia para diminuir o cortisol circulante é a ativação do mecanismo de *feedback* negativo mediado pelos receptores GR, que regula os níveis de cortisol: pequenas doses de dexametasona (3 a 4 mg diárias por 4 dias). Nessas doses, a dexametasona não atravessa barreira hematoencefálica e, conseqüentemente, os receptores GR centrais são poupados de seu efeito glicocorticóide, ocorrendo ativação apenas dos receptores GR no nível da hipófise, levando a uma diminuição dos níveis de cortisol circulante⁵⁵. Se o tratamento com a dexametasona realmente age diminuindo o cortisol endógeno, pode-se correlacionar sua eficácia com a resposta de pacientes ao TSD⁶. Algumas das vantagens da utilização desse agonista dos receptores GR são: resposta rápida, reduzindo a morbidade; baixo risco de suicídio com superdose de dexametasona; ausência de toxicidade ou efeitos colaterais com baixas doses; e pouco tempo de tratamento⁵⁵.

Por outro lado, o uso de antagonistas dos receptores GR também tem sido estudado e parece demonstrar efeitos antidepressivos, pois bloquearia os efeitos deletérios provocados pelo aumento do cortisol circulante

e porque produziria uma *upregulation* desses receptores^{6,53,56}. Um pequeno estudo controlado duplo-cego⁵⁶ realizado com pacientes com depressão psicótica utilizando a mifepristona (RU 486 – antagonista dos receptores de progesterona que, em altas doses, bloqueia os receptores GR), mostrou que os efeitos sobre os sintomas psicóticos foram clinicamente mais significativos do que a redução dos sintomas depressivos. Após a administração do RU 486, os níveis de cortisol aumentaram, devido à redução do mecanismo de *feedback* negativo, sendo normalizados subsequente. Essa recomposição das funções normais do eixo HHSR pode estar relacionada à melhora clínica⁵⁶.

Alguns novos antagonistas seletivos dos receptores GR (ORG 34850, ORG 34116 e ORG 34517) estão sendo desenvolvidos, porém alguns deles não apresentam eficácia na *upregulation* desses receptores⁵⁷.

CONCLUSÃO

A relação entre o uso de drogas glicocorticóides e o surgimento de sintomas psiquiátricos já é bem documentada, porém ainda serão necessários mais estudos para se determinar uma clara relação entre alterações do eixo HHSR e transtornos psiquiátricos.

Parece que alterações do eixo HHSR estão associadas a alterações do humor, déficits cognitivos e sintomas psicóticos. Conseqüentemente, muitas pesquisas estão sendo realizadas com o objetivo de estudar possíveis estratégias terapêuticas com mecanismos que atuem na regulação das disfunções hormonais produzidas por essas alterações, sendo os efeitos da hiperkortisolemia o foco principal dos estudos.

A redução da dose de corticóide ainda é o tratamento de primeira escolha para transtornos psiquiátricos secundários a essas drogas. No entanto, alguns pacientes que necessitam de uso crônico de corticóides demandam a utilização de medicações psiquiátricas como antipsicóticos, antidepressores e estabilizadores do humor, dependendo da sintomatologia apresentada. Os antidepressores tricíclicos somente são indicados no tratamento da depressão causada por retirada de glicocorticóides, pois podem provocar agitação e psicose, além de produzir pouca resposta em pacientes deprimidos em uso de corticóides.

Alguns estudos têm sido feitos utilizando drogas antagonistas da síntese de

glicocorticóides, como cetoconazol, metirapona e aminoglutetimida; antagonistas dos receptores CRF (R121919); glicocorticóides (dexametasona em baixas doses); e antagonistas dos receptores GR (RU 486, ORG 34850, ORG 34116 e ORG 34517). Porém, ainda serão necessários mais estudos para se determinar a eficácia e a segurança desses tratamentos.

REFERÊNCIAS

1. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC. Tratado de medicina interna. 19.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. v.2.
2. McEwen BS, Davis PG, Parsons B, Pfaff DW. The brain as a target for steroid hormone action. *Annu Rev Neurosci.* 1992;2:65-112.
3. Beaumont K, Fanestil DD. Characterization of rat brain aldosterone receptors reveals high affinity for corticosterone. *Endocrinology.* 1983;113:2043-51.
4. Reu JM, De Kloet ER. Anatomical resolution of two types of corticosterone receptor sites in rat brain with in vitro autoradiography and computerized image analysis. *J Steroid Biochem.* 1986;24:269-72.
5. Sutano W, De Kloet ER. Species-specificity of corticosteroid receptors in hamster and rat brains. *Endocrinology.* 1987;121:1405-11.
6. McQuade R, Young AH. Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *Br J Psychiatry.* 2000;177:390-5.
7. Muller MB, Holsboer F, Keck ME. Genetic modification of corticosteroid receptor signaling: novel insights into pathophysiology and treatment strategies of human affective disorders. *Neuropeptides.* 2002;36(2-3):117-31.
8. Cowen PJ. Cortisol, serotonin and depression: all stressed out? *Br J Psychiatry.* 2002;180:99-100.
9. Wolkowitz OM, Reus VI. Treatment of depression with antigluco-corticoid drugs. *Psychosom Med.* 1999;61:698-711.
10. Chaouloff F. Regulation of 5-HT receptors by corticosteroids: where do we stand? *Fundam Clin Pharmacol.* 1995;9(3):219-33.
11. Kennett GA, Dickinson SL, Curzon G. Central serotonergic responses and behavioral adaptation to repeated immobilization: the effect of the corticosterone synthesis inhibitor metyrapone. *Eur J Pharmacol.* 1995;119:143-52.
12. Axelrod J, Reisine TD. Stress hormones: their interaction and regulation. *Science.* 1984;224:452-9.
13. Dinan TC. Glucocorticoids and the genesis of depression illness. A psychological model. *Br J Psychiatry.* 1994;164:265-371.
14. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoid influence stress response? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev.* 2000;21:55-89.
15. Michael RP, Gibbons JL. Interrelationships between the endocrine system and neuropsychiatry. *Int Rev Neurobiol.* 1963;5:243-302.
16. Gibbons JL. Cortisol secretion rate in depressive illness. *Am J Psychiatry.* 1964;10:572-5.
17. Murphy BE. Steroids and depression. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991;5:537-59.
18. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry Suppl.* 1996;30:123-8.

19. Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes RM, 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;156:949-51.
20. Yehuda R, Boisoneau D, Mason JW, Giller EL. Glucocorticoid receptor number and cortisol excretion in mood, anxiety, and psychotic disorders. *Biol Psychiatry*. 1993;34(1-2):18-25.
21. Young EA, Lopes JF, Weinberg VM, Watson SJ, Akil H. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:24-8.
22. Alvarez CC, Duval F, Mokrani MC, Croq MA, Macher JP. Respuestas de tres ejes neuroendocrinos en pacientes depresivos y esquizofrénicos. *Rev Chil Neuropsiquiatr*. 1993;31(3):285-91.
23. Stefos G. Neuroendocrine tests and sleep EEG anomalies in psychotic depression. *Acta Psychiatr Belg*. 1993;93:311-21.
24. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1497-503.
25. Van Wijnendaele R, Hubain P, Dramaix M, Mendlewicz J, Linkowski P. Influence of depressive history on biological parameters in major depression. *Encephale*. 2002;28(1):51-8.
26. Holsboer F, Grasser A, Friess E, Wiedemann K. Steroid effects on central neurons and implications for psychiatry and neurological disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;30(746):345-59.
27. Modell S, Lauer CJ, Schreiber W, Huber J, Krieg JC, Holsboer F. Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18(4):253-62.
28. Hosboer F, Lauer CJ, Schreiber W, Krieg JC. Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology*. 1995;62(4):340-7.
29. Cassidy F, Ritchie JC, Carrol BJ. Plasma dexamethasone concentration and cortisol response during manic episodes. *Biol Psychiatry*. 1998;43:747-54.
30. Ravindran AV, Bialik RJ, Lapierre YD. Primary early onset dysthymia, biochemical correlates of the therapeutic response to fluoxetine: platelet monoamine oxidase and the dexamethasone suppression test. *J Affect Disord*. 1994;31:111-7.
31. Goodyear LM, Herbert J, Tampling A, Altham PME. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *Br J Psychiatry*. 2000;177:499-504.
32. Neylan TC, Canick JD, Hall SE, Reus VI, Sapolsky RM, Wolkowitz OM. Cortisol levels predict cognitive impairment induced by electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*. 2001;50(5):331-6.
33. Joyce PR, Mulder RT, Cloninger CR. Temperament and hypercortisolemia in depression. *Am J Psychiatry*. 1994;151(2):195-8.
34. Strickland PL, Deakin JFW, Percival C, Dixon J, Gater RA, Goldberg DP. Bio-social origins of depression in the community. *Br J Psychiatry*. 2002;180:168-3.
35. Harris TO, Borsanyi S, Messari S, Stanford K, Cleary SE, Shiers HM, et al. Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women. *Br J Psychiatry*. 2000;177:505-10.
36. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatry disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:925-35.
37. Brown ES, Khan AD, Nejtek VA. The psychiatry side effects of corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83:495-504.
38. Reid IC, Stewart CA. New perspectives on the pathophysiology of depressive disorders. *Br J Psychiatry*. 2001;178:299-303.
39. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:597-606.
40. Christenden MV, Kessing LV. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in major affective disorder: a review. *Nord J Psychiatry*. 2001;55(5):359-63.
41. Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression. *Am J Psychiatry*. 2003;160(10):1890-1.
42. Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. *Drug Saf*. 2000;22(2):11-22.
43. Sirois F. Steroids psychosis: a review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25:27-33.
44. Wada K, Yamada N, Sato T, Suzuki H, Miki M, Lee Y, et al. Corticosteroid-induced psychosis on mood disorders. *Psychosomatics*. 2001;42(6):461-6.
45. Wada K, Yamada N, Suzuki H, Lee Y, Kuroda S. Recurrent cases of corticosteroid-induced mood disorder: clinical characteristics and treatment. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:261-7.
46. Brown ES, Suppes T. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harv Rev Psychiatry*. 1998;5(5):239-46.
47. Perantie DC, Brown ES. Corticosteroid, immune suppression, and psychosis. *Curr Psychiatry Rep*. 2002;4:171-6.
48. Rouchel AM, Pounos R, Tierney JG. In: Rundell Jr, Wise MG, eds. *Textbook of consultation-liaison psychiatry*. Washington: American Psychiatry Press; 1994. p.310-45.
49. Chau SY, Mok CC. Factors predictive of corticosteroid psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2003;61(1):104-7.
50. Brown ES, Rush AJ, McEwen BS. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(4):474-84.
51. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler BA, Nelson N, Friedland M, Brizendine L, et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry*. 1999;156:646-9.
52. Wolkowitz OM, Reus VI, Chan T, Manfredi F, Raum W, Johnson R, et al. Antiglucocorticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1070-4.
53. Brown ES, Bobadilla L, Rush AJ. Ketoconazole in bipolar patients with depressive symptoms: a case series and literature review. *Bipolar Disorder*. 2001;3:23-9.
54. Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, et al. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res*. 2000;34:171-81.
55. Arana GW, Santos AB, Laraia MT, McLeod-Bryant S, Beale MD, Rames LJ, et al. Dexamethasone for the treatment of depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Psychiatry*. 1995;152(2):265-7.
56. Belanoff JK, Flores BK, Kalezham M, Sund B, Schatzberg AF. Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:516-21.
57. Bachmann CG, Linthorst ACE, Reul JMHM. Effect of chronic administration of selective glucocorticoid receptor antagonist ORG 34850, ORG 34116, ORG34517 on the rat hypothalamic pituitary-adrenocortical axis. *Eur Neuropsychopharmacology*. 1999;9:P1102.

RESUMO

O objetivo desta revisão é verificar, na literatura, uma relação entre níveis plasmáticos aumentados de corticosteróides e sintomas psiquiátricos, identificar as manifestações clínicas mais comuns e os tratamentos propostos. Alterações no eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal levando a hipercortisolemia estariam associadas a distúrbios do humor, sobretudo depressão, enquanto que o uso de drogas glicocorticóides estaria relacionado ao aparecimento de sintomas psiquiátricos, como mania, depressão, labilidade afetiva e psicose. O levantamento bibliográfico foi realizado através dos indexadores Medline e Bireme no período de 1993 a 2003, em inglês, francês e espanhol, utilizando-se o cruzamento das seguintes palavras-chave: cortisol, corticosteróides, depressão, transtorno bipolar e psicose. Foram incluídos artigos originais (33) e de revisão (22) e excluídos relatos de caso. Alguns estudos sugerem que altas concentrações plasmáticas de cortisol, em longo prazo, podem levar à depressão, propondo que a utilização de drogas antiglicocorticóides teria efeito antidepressivo. Outros estudos, por outro lado, indicam não haver associação entre hipercortisolemia e episódios depressivos.

Descritores: Cortisol, corticosteróides, depressão, transtorno bipolar e psicose.

ABSTRACT

The objective of this study was to make a literature review on associations between high plasma levels of corticosteroids and psychiatric symptoms, as well as to identify the most common clinical manifestations and treatments suggested. Hipercortisolemia resulting from alterations in the HPA axis would be associated with mood disorders, especially depression, whereas the use of glucocorticoid drugs would be related to the occurrence of psychiatric symptoms such as mania, depression, affective lability and psychosis. The review was performed via Medline and Bireme indexes, and articles published in English, French and Spanish between 1993 and 2003 were included. The following keywords were used: cortisol, corticosteroids, depression, bipolar disorder and psychosis. Original (33) and review (22) articles were included in the review; case reports were excluded. Some studies suggest that long-term high plasma cortisol concentrations may cause depression, and that the use of

antigluocorticoid drugs would have an antidepressant effect. On the other hand, other studies do not show association between hypercortisolemia and depressive episodes.

Keywords: Cortisol, corticosteroids, depression, bipolar disorder and psychosis.

Title: The role of glucocorticoids in the modulation of mood symptoms – a review

RESUMEN

El objetivo de esta revisión es verificar en la literatura una relación entre niveles plasmáticos aumentados de corticosteróides y síntomas psiquiátricos, identificando las manifestaciones clínicas mas comunes y los tratamientos propuestos. Alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-supra-renal (HHSR) llevando a una hipercortisolemia estarían asociadas a disturbios del humor, sobretudo depresión, mientras el uso de drogas glicocorticóides estaría relacionado al aparecimiento de síntomas psiquiátricos como: manía, depresión, labilidad afectiva e psicosis. El levantamiento bibliográfico fue realizado a partir de los indexadores MEDLINE y BIREME en el período de 1993 a 2003 en ingles, francés y español, utilizando el entrecruce de las palabras clave: cortisol, corticosteróides, depresión, trastorno bipolar e psicosis. Fueron incluidos artículos originales (33) y de revisión (22) y excluidos relatos de caso. Algunos estudios sugieren que altas concentraciones plasmáticas de cortisol, a largo plazo, pueden llevar a una depresión, proponiendo que la utilización de drogas antiglicocorticóides tendría un efecto antidepressivo. Otros, por otro lado, indican no haber asociación entre hipercortisolemia e episodios decisivos.

Palabras clave: Cortisol, corticosteróides, depresión, trastorno bipolar e psicosis.

Título: El rol de los glicocorticóides en la expresión de los síntomas de humor – una revisión

Correspondência:

Dr. Flávio Valdozende Alheira
Rua Embaixador Carlos Taylor 95, bloco 3, apto 403
– Gávea
Rio de Janeiro – RJ
Fones: (21) 2274-8126 / 2266-3133 / 9414-6438
E-mail: flavioalheira@cremerj.com.br

Copyright © Revista de Psiquiatria
do Rio Grande do Sul – SPRS