

A relação entre a farmacoterapia com glicocorticoides e a ocorrência de transtornos psiquiátricos: uma revisão da literatura

The relationship between glucocorticoid pharmacotherapy and the occurrence of psychiatric disorders: a review of the literature

Isabela Salemi BORSA¹, José Gustavo Padrão TAVARES², Rafael Guzella de CARVALHO³, Flávia de Sousa GEHRKE^{4,5}, Francisco Sandro Menezes RODRIGUES^{1,6}.

(1) Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo – SP, Brasil.

(2) Faculdade Pitágoras, Teixeira de Freitas – BA, Brasil.

(3) Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo – SP, Brasil.

(4) Centro Universitário FMABC, Santo André – SP, Brasil.

(5) Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo – SP, Brasil.

(6) Departamento de Cardiologia e Farmacologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo – SP, Brasil.

Autor correspondente:

Francisco Sandro Menezes Rodrigues (sandromrodrigues@hotmail.com)

Rua Pedro de Toledo, 583, 8º andar, Farmácia da CCDI, Vila Clementino,

São Paulo – SP. CEP: 04039-031. Brasil.

Telefone: +55 11 55764848 – VOIP: 2166.

Recebido: 29/10/2021

Revisado: 11/02/2022

Aceito: 21/03/2022

Editor de Seção:

Dra. Janaina Sena de Souza

Afiliação do Editor:

Universidade da Califórnia
San Diego (UCSD), EUA.

Conflitos de interesses: Os autores deste artigo declaram que não possuem conflito de interesse de ordem financeiro, pessoal, político, acadêmico ou comercial.

Resumo

Introdução: O uso de glicocorticoides na prática clínica é muito comum, uma vez que esses fármacos são utilizados para o tratamento de diversas doenças devido ao fato de tais fármacos possuírem inúmeras ações farmacológicas e, por isso, serem usados para diversas indicações clínicas. No entanto, é importante destacar que a utilização de GC pode causar importantes reações adversas, dentre as quais podemos destacar a ocorrência de sinais e sintomas relacionados a transtornos psiquiátricos, sintomas que modificam de maneira importante o comportamento e a vida social do paciente. Assim, faz-se necessário tanto uma análise criteriosa e técnica por parte do profissional prescritor em relação aos possíveis sinais e sintomas psiquiátricos que podem surgir em decorrência da farmacoterapia com glicocorticoides quanto uma vigilância contínua e atenta por parte da família do paciente.

Objetivo: Realizar uma vasta revisão da literatura sobre a relação entre o surgimento de sintomas psiquiátricos decorrentes do tratamento com glicocorticoides. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão da literatura com foco na síntese de evidências. A busca por referencial foi realizada através da utilização da ferramenta computacional denominada Publish or Perish, que leva em consideração o fator de impacto e índice h dos estudos disponíveis em todas as bases de dados, tomando por base a ferramenta de busca Google Acadêmico. **Conclusão:** Foi possível observar que há uma relação entre níveis de glicocorticoides plasmáticos e o surgimento de sintomas psiquiátricos.

Palavras-chave: Glicocorticoides, transtornos de humor, ansiedade, depressão, transtornos psiquiátricos.

Abstract

Introduction: The use of glucocorticoids in clinical practice is very common, since these drugs are used for the treatment of several diseases because such drugs have numerous pharmacological actions and, therefore, are used for different clinical indications. However, it is important to highlight that the use of GC can cause important adverse reactions, among which we can highlight the occurrence of signs and symptoms related to psychiatric disorders, symptoms that significantly modify the behavior and social life of the patient. Thus, it is necessary both a careful and technical analysis by the prescribing professional in relation to the possible psychiatric signs and symptoms that may arise because of pharmacotherapy with glucocorticoids, as well as a continuous and attentive surveillance by the patient's family. **Objective:** To carry out an extensive review of the literature on the relationship between the emergence of psychiatric symptoms resulting from treatment with glucocorticoids. **Methodology:** This is a literature review focusing on evidence synthesis. The reference search was performed using the computational tool called Publish or Perish, which considers the impact factor and h index of the studies available in all databases, based on the Google Scholar search tool. **Conclusion:** It was possible to observe that there is a relationship between plasma glucocorticoid levels and the emergence of psychiatric symptoms.

Keywords: Glucocorticoids, mood disorders, anxiety, depression, psychiatric disorders.

1 Introdução

Os anti-inflamatórios esteroidais ou hormonais, os glicocorticoides (GC) constituem uma classe de fármacos que possuem efeitos anti-inflamatório e imunossupressor e que, rotineiramente, são prescritos pelos profissionais médicos para o tratamento de diversas doenças, dentre as quais podemos destacar as doenças osteoarticulares, reumatológicas, oftalmológicas, de hipersensibilidade, doenças neoplásicas, na prevenção de rejeição de transplantes e prevenção de efeitos adversos da quimioterapia sistêmica (MATSUMOTO et al., 2010). Fisiologicamente, o cortisol (hidrocortisona), hormônio esteroide produzido no córtex da glândula suprarrenal, é o protótipo para síntese de análogos que promovem efeitos anti-inflamatório e imunossupressor (HILLIER, 2007). Os GC atuam e modulam diversos processos bioquímicos, fisiológicos, patológicos e farmacológicos como, por exemplo, resposta imunológica, modulação da inflamação, metabolismo dos carboidratos, metabolismo dos lipídeos, metabolismo das proteínas, expressão genica, propriedades citotóxicas, metabolismo ósseo, regulação hidroeletrólítica, resposta ao estresse e modulação de comportamento (LU et al., 2021; TEIXEIRA, 2006).

A secreção do cortisol é controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR) através da liberação de substâncias químicas que estimulam ou diminuem a secreção deste hormônio por feedback negativo. O processo de secreção de cortisol se inicia pela liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), na corrente sanguínea, o qual é produzido por células hipotalâmicas, hormônio este que faz com que células corticotróficas da hipófise anterior (adeno-hipófise) secretem o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), na corrente sanguínea. Após chegar ao sangue, o ACTH é levado até as glândulas suprarrenais, onde estimula a produção e secreção do cortisol (WEBSTER & STERNBERG, 2004). Vale a pena ressaltar que tumores na hipófise ou tratamentos farmacológicos prolongados causam aumentos importantes dos níveis plasmáticos de corticosteroides, os quais interferem e alteram inúmeros processos metabólicos no organismo do paciente como, por exemplo, diminuição da atividade do eixo hipotálamo-hipófise anterior-suprarrenais (ANACKER et al., 2011) e alterações importantes de humor e comportamento do paciente como, por exemplo,

ocorrência de euforia, depressão, irritabilidade, agitação e tendência ao suicídio.

2 Objetivo

Essa revisão bibliográfica tem como objetivo analisar a literatura acerca das alterações psiquiátricas decorrentes do uso de glicocorticoides.

3 Métodos

Trata-se de um estudo baseado no método de revisão da literatura com síntese de evidências. A delimitação do tema considerou, primeiramente, o uso farmacoterapêutico de glicocorticoides e, posteriormente, as alterações psiquiátricas decorrentes da utilização de glicocorticoides, abordando especialmente o tratamento farmacológico e os sinais e sintomas psiquiátricos observados. O problema de pesquisa foi sintetizado na linguagem de indexação documental a partir dos seguintes descritores, no idioma português, inglês e espanhol. Estes descritores foram combinados utilizando o operador booleano AND: “glicocorticoides AND alterações psiquiátricas”, “glucocorticoids AND psychiatric changes”. A busca foi realizada através da utilização de uma ferramenta computacional denominada Publish or Perish (www.harzing.com), que se utiliza do buscador Google Acadêmico para vasculhar as bases de dados de acordo.

4 Discussão

4.1. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal (Eixo HHSR)

O eixo HHSR é um sistema de extrema importância que promove a regulação da secreção de cortisol, hormônio este que modula diversas funções endócrinas e neurológicas no organismo humano. Através da liberação das substâncias químicas CRH e ACTH por células hipotalâmicas do núcleo paraventricular e hipófise anterior, respectivamente, ocorre o estímulo das glândulas suprarrenais, que por sua vez, aumentam a secreção de cortisol. O CRH atua na hipófise anterior, onde promove a estimulação da liberação de ACTH, que ao chegar às glândulas suprarrenais aumenta a produção e liberação do cortisol, no sangue (ALHEIRA & BRASIL, 2005; SHER, 2006; LANFUMEY et al., 2008; FIETTA et al., 2009).

Sendo a principal substância responsável pela estimulação da liberação de ACTH, o CRH pode ter a sua liberação alterada por diversas substâncias químicas, dentre as quais podemos destacar os neurotransmissores. No que se refere a secreção do CRH e da arginina vasopressina (AVP), ressalta-se que as principais células secretoras dessas substâncias na microcirculação porta da hipófise estão localizadas no núcleo paraventricular (NPV) e podem ter a sua função modificada por estímulos produzidos por neurônios localizados em diversas áreas cerebrais (SAPOLSKY et al., 2000). Apesar de não possuir um efeito estimulador significativo na secreção de ACTH, a AVP potencializa a ação do CRH nos corticotrofos. As amins biogênicas como, por exemplo, serotonina (5HT), noradrenalina e acetilcolina, assim como os aminoácidos podem atuar promovendo modulação na liberação do CRH (SAPOLSKY et al., 2000). Ademais, o cortisol endógeno exerce um mecanismo autorregulador intrínseco, inibindo a atividade do eixo HHSR através da ligação aos receptores glicocorticoides localizados nesse eixo (MCQUADE & YOUNG, 2000). O cortisol é produzido no córtex das glândulas suprarrenais a partir da estimulação causada pelo HHSR e, além disso, o cortisol exerce inúmeras funções centrais e periféricas a partir da ativação dos receptores da aldosterona (receptor mineralocorticoide, MR) e dos receptores de glicocorticoide (GR), que possuem alta afinidade por glicocorticoides sintéticos como, por exemplo, a dexametasona, mas que possui uma menor afinidade por glicocorticoides endógenos (REU & DE KLOET, 1986; SUTANO & DE KLOET, 1987; SAPOLSKY et al., 2000; MCQUADE & YOUNG, 2000).

O cortisol tem função importante nos mecanismos de várias partes do corpo como, por exemplo, ele inibe, secundariamente, a secreção de CRH e ACTH através do feedback negativo, embora possa aumentar a liberação de CRH na amígdala. A regulação desse feedback se dá através dos receptores GR de baixa afinidade (amplamente encontrados no SNC) e de alta afinidade (MR), encontrados na região hipocampal (ALHEIRA & BRASIL, 2005; SHER, 2006; LANFUMEY et al., 2008; FIETTA et al., 2009).

O estresse, ritmo circadiano e os níveis sanguíneos de cortisol influenciam a liberação de CRH pelo hipotálamo. Normalmente, a secreção dos corticosteroides ocorre de forma pulsátil e diurna, ocorrendo em média 10 surtos secretores ao dia, sendo menos intensa durante a noite e

depois de adormecer. O principal surto de secreção de cortisol ocorre antes do despertar e é responsável por metade da secreção diária total (TAKAHASHI et al., 2008). Há também uma relação direta entre o núcleo supraquiasmático e a glândula suprarrenal através de fibras de nervos simpáticos. Isso torna a glândula mais sensível à estimulação de corticotrofina durante a manhã, adicionalmente ao padrão de liberação pulsátil circadiano de cortisol ao longo do dia (LINKOWSKI, 2003; SHER, 2006; LANFUMEY et al., 2008).

4.1.1 Sintomas psiquiátricos relacionados ao desvio do eixo HHSR

No final da década 1950, foi detectado que a concentração plasmática basal do cortisol em pacientes diagnosticados com depressão era consideravelmente superior à concentração de indivíduos saudáveis (MICHAEL & GIBBONS, 1963). Esses dados foram corroborados pela substancial diminuição dos níveis plasmáticos de cortisol nos pacientes que apresentaram diminuição da intensidade da depressão após a realização do tratamento e melhora considerável do quadro clínico quando comparado à fase aguda da doença, fato este relacionado à estimulação com ACTH, resistência à supressão do cortisol pela dexametasona e resposta rebaixada do cortisol à hipoglicemia e do ACTH à estimulação com CRF (GIBBONS, 1964; MURPHY, 1991).

Segundo estudiosos, altas concentrações de CRH e AVP no líquido cefalorraquidiano (LCR) foram relacionadas a mudanças de comportamento e à depressão (GREGORIO et al., 2022; VAN WIJNENDAELE et al., 2002). Acreditava-se que a hipercortisolemia associada ao aumento da concentração do CRH no LCR em pacientes deprimidos, seja um indicativo de disfunção no mecanismo de regulação na produção fisiológica do cortisol endógeno. Entretanto, esses dados são de difícil análise, pois nem todos os pacientes deprimidos apresentam elevação do nível de cortisol e nem todos hipercortisolêmicos apresenta depressão (HOLSBOER et al., 1994; VAN WIJNENDAELE et al., 2002).

Após a realização de um teste utilizado para a avaliação da atuação do mecanismo de regulação por retroalimentação negativa promovida pelos receptores GR, denominado de teste de supressão pela dexametasona (TSD), o qual possibilita a verificação do funcionamento do

feedback negativo responsável pela diminuição da liberação de cortisol em pacientes deprimidos, sugerindo o adequado funcionamento desta via, ou seja, dos receptores GR nestes pacientes. Van Wijnendale et al. (2002) analisaram resultados anormais no TSD em cerca de 50% dos 130 pacientes em estudo sobre anormalidades biológicas em pacientes deprimidos.

Devido a inúmeras críticas relacionadas à metodologia utilizada durante a realização do TSD houve uma modificação que combinou o uso da dexametasona e CRH para se avaliar o papel regulador do CRH (DEX/CRH) (MCQUADE & YOUNG, 2000), que é importante para a detecção de disfunções no funcionamento do eixo HHSR em pacientes acometidos por transtornos psiquiátricos (HOLSBOER et al., 1994). Vale a pena destacarmos que há um risco aumentado de ocorrência de transtornos psiquiátricos em pacientes saudáveis, mas que possuem na família um histórico de depressão e com alteração no funcionamento de eixo HHSR detectada através o teste combinado DEX/CRH (MODELL et al., 1998). A normalização dos parâmetros fisiológicos a partir da realização desses testes observada, posteriormente, após a remissão do quadro clínico e dos sinais e sintomas do paciente deprimido indica que o retorno da atividade do receptor GR pode estar relacionado aos mecanismos de ação de fármacos antidepressivos utilizados durante o tratamento do paciente (CHAOULOFF, 1995; HOLSBOER et al., 1994).

É notável que pacientes com depressão maior apresentam alterações de humor como ideação suicida, distúrbios de ansiedade ou do sono. Isso pode ser explicado através da interação dos glicocorticoides e CRF que aumentam sintomas como medo, angústia e ansiedade, além de diversas alterações hormonais que podem piorar com o quadro (MODELL et al., 1998). Além disso, existem evidências que relacionam as altas concentrações plasmáticas de cortisol com o aparecimento de disfunções cognitivas como, por exemplo, a diminuição de atenção e de memória (GOODYEAR et al., 2000; NEYLAN et al., 2001). Elevados níveis plasmáticos de corticosteroides aumentam substancialmente o risco da ocorrência de crises convulsivas frequentes e repetidas, o que tende a intensificar as disfunções cognitivas em pacientes com depressão e que apresentam elevados níveis plasmáticos de cortisol (NEYLAN et al., 2001).

Goodyear et al. (2000) demonstraram que existe uma relação entre os picos de concentração de cortisol durante a manhã com o aumento do risco do surgimento de depressão em adolescentes e, além disso, picos vespertinos de deidroepiandrosterona também elevam o risco de depressão nesses pacientes, sendo no entanto, fatores independentes.

De acordo com Sapolsky (2000), além das disfunções hormonais no eixo HHSR, evidências sugerem que ocorram alterações morfofuncionais em várias regiões do cérebro após a ocorrência de eventos que geram estresse duradouro, assim como acontece quando há uma exposição prolongada a glicocorticoides, que quando liberados no decorrer do evento estressante e/ou durante o quadro clínico da depressão exerce um efeito relevante sobre a neuroplasticidade observada no hipocampo, sugerindo que elevadas concentrações de cortisona sejam capazes de reduzir a conectividade cerebral (HODGES et al., 2022; REID & STEWART, 2001). CHRISTENDEN & KESSING, 2001, mostraram que modificações causadas no eixo HHSR são comumente observadas em pacientes apresentando quadro depressivo associado a alterações de humor, no entanto, os pesquisadores não conseguem concluir se as modificações detectadas no eixo HHSR são causadas por um único episódio agudo ou pelo quadro psiquiátrico por si. Diversos estudos realizados corroboram que há uma associação entre o surgimento de disfunções no eixo HHSR com altos níveis plasmáticos de cortisol, uma vez que tais características são comuns e se relacionam de forma evidente em pacientes que apresentam quadros intensos e agudos de depressão. Contudo, ainda não está esclarecido o motivo pelo qual pacientes com melhora importante dos sinais e sintomas costuma apresentar tais alterações (SAPOLSKY, 2000; BHAGWAGAR et al., 2003).

4.2 Sintomas psiquiátricos com o uso de glicocorticoides

Os corticosteroides sintéticos inovaram a terapêutica de diversas condições médicas. São, muitas vezes, a única opção disponível para um tratamento eficaz em doenças graves e é justo afirmar que, diferentemente do objetivo deste trabalho, são poucos os doentes que realmente apresentam efeitos adversos neuropsiquiátricos.

Dito isso, a administração de glicocorticoides em pacientes com a função suprarrenal normal gera, em alguns casos, uma certa alteração de humor. Euforia, irritabilidade,

aumento da atividade motora, insônia e, às vezes, psicose são alterações psíquicas secundárias em contraste com a depressão encontrada em pacientes com hipersecreção de corticosteroides endógenos (ALHEIRA & BRASIL, 2005; SHER, 2006; SCHUDER, 2005).

Para alguns estudiosos, sintomas como mania, depressão e psicose (alucinações e delírios) estão relacionados com a utilização de corticoides (WADA et al., 2001). Seu uso a longo prazo pode estar associado a sintomas depressivos, enquanto ao ser utilizado de forma aguda, pode estar mais associada a sintomas maníacos (WADA et al., 2000). Esses sintomas psiquiátricos geralmente surgem nas primeiras duas semanas de tratamento, porém podem surgir até a vigésima semana, sendo muito raros após esse período (WADA et al., 2001; BROWN & SUPPES, 1998). A intensidade dos efeitos colaterais é diretamente proporcional à dose e não encontraram sintomatologia com baixas doses de corticosteroides (BROWN & SUPPES, 1998; WADA et al., 2001; PERANTIE & BROWN, 2002). De acordo com um estudo, menos de 2% dos pacientes que receberam doses menores que 40 mg/dia de prednisona desenvolveram sintomas psiquiátricos, em comparação com 4 a 6% dos que receberam de 41 a 80 mg/dia e 18,4% dos que receberam mais de 80 mg/dia (ROUCHEL, 1994).

A dose e o tempo de uso deste fármaco necessário para alterar o eixo HHSR não é fácil de ser determinado. Para posologias equivalentes a 20-30mg de prednisolona, utilizando por um período superior a 5 dias, pode já haver modificação da resposta normal. Se for pouco acima do “limiar biológico” (7,5 a 10 mg de prednisolona), estima-se um mês de tratamento para que se verifiquem repercussões. As alterações da regulação endógena do cortisol podem continuar até um ano após a suspensão da terapia e são 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) (TEIXEIRA, 2006). Certas alterações produzidas pelos glicocorticoides, como atrofia hipocampal, podem estar relacionadas a perturbações amnésicas como, por exemplo, memória verbal ou, até mesmo, os sintomas cognitivos graves como delirium, evidenciados ocasionalmente (BROWN, 1999).

Observou-se também, em um estudo de caso clínico, o surgimento do comportamento suicidário em

pacientes sob altas doses de corticoterapia (ERRANTE et al., 2014). Homem, 55 anos, trazido ao Serviço de urgência por intoxicação medicamentosa voluntária com 20 comprimidos de perindopril e 40 comprimidos de varfarina. Depois de grande análise, o doente apresentava ideação suicida há cerca de um mês, estruturada com plano suicidário, apurando-se reação depressiva prolongada, insônia persistente e estresse laboral. À data encontrava-se medicado com corticosteroides há um mês e meio por suspeita de artrite psoriásica em estudo. Por má compreensão da prescrição, estava ingerindo uma dose diária superior àquela que havia sido prescrita (48 mg/dia em vez das 32 mg/dia seguidamente ao comportamento suicidário). O doente apresentava uma história familiar de suicídio consumado pelo pai e tentativa de suicídio pelo irmão.

Evidências preliminares acerca dos medicamentos que podem ajudar a prevenir ou tratar sintomas neuropsiquiátricos induzidos pela corticoterapia derivam de um número limitado de estudos clínicos, não existindo “*guidelines*” para esse tema. Esses estudos apontam para recomendações como o uso de inibidores da recaptção da serotonina (ISRS) ou inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN). Logo, foram administrados psicofármacos, ao pacientes, pertencentes às classes de antidepressivo inibidor da captação de serotonina (Escitalopram), antipsicótico de atípico (Quetiapina) e benzodiazepínico (Diazepam). Ao longo do período de internação e atualização da dose de glicocorticoide ingerida pelo paciente, verificou-se uma melhora do estado psicopatológico do doente e melhora a nível do humor e sono (FARDET et al., 2012).

4 Conclusão

A prescrição de corticosteroides deve ser feita de forma criteriosa e, caso ocorram sinais e sintomas psiquiátricos, estes podem ser resolvidos através da redução da dose ou com a descontinuidade do fármaco. Além disso, cabe ao profissional prescritor, no momento da prescrição de GC para pacientes com histórico de transtorno psiquiátrico, conversar com a família do paciente e alertá-la sobre a possibilidade de surgimento de sinais e sintomas como, por exemplo, delírios, alucinações, mudanças de comportamento, alterações significativas de humor.

5 Referências

- ALHEIRA, F. V.; BRASIL, M. The role of glucocorticoids in mood symptoms modulation: a review. **Rev. Psiquiatr**, v. 27, n. 2, p. 177-186, 2005.
- ANACKER, C. et al. The glucocorticoid receptor: Pivot of depression and of antidepressant treatment? **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 3, p. 415-425, 2011.
- BHAGWAGAR, Z. et al. Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression. **Am J Psychiatry**, v. 160, n. 10, p. 1890-1, 2003.
- BROWN, E. S. et al. Rush AJ, McEwen BS. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 21, p. 474-84, 1999.
- BROWN, E. S.; SUPPES, T. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. **Harv Rev Psychiatry**, v. 5, n. 5, p. 239-46, 1998.
- CHAOULOFF, F. Regulation of 5-HT receptors by corticosteroids: where do we stand? **Fundam Clin Pharmacol**, v. 9, p. 219-33, 1995.
- CHRISTENDEN, M. V.; KESSING, L. V. The hypothalamo-pituitary- adrenal axis in major affective disorder: a review. **Nord J Psychiatry**, v. 55, n. 5, p. 359-63, 2001.
- COWEN, P. J. Cortisol, serotonin and depression - all stressed out? **British Journal of Psychiatry**, v. 180, p. 99-100, 2002.
- Errante, P. R. et al. Mecanismo de ação e resistência ao uso de glicocorticoides. **Rev. Pesq. Inov. Farm**, v. 6, n. 2, p. 01-11, 2014
- FARDET, L. et al. Suicidal Behavior and Severe Neuropsychiatric Disorders Following Glucocorticoid Therapy in Primary Care. **Am J Psychiatry**, v. 169, p. 491-7, 2012.
- FIETTA, P. et al. Central nervous system effects of natural and synthetic glucocorticoids. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 63, p. 613-622, 2009.
- GIBBONS, J. L. Cortisol secretion rate in depressive illness. **Am J Psychiatry**, v. 10, p. 572-5, 1964.
- GOODYEAR, L. M. et al. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. **Br J Psychiatry**, v. 177, p. 499-504, 2000.
- GREGORIO T.; LORENZON F.; NIEBISCH F.; STOLTE R.C.K.; RAFACHO A.; JORGE DOS SANTOS G.; DE OLIVEIRA C. L.; LIMA F.B. Antidepressant-like activity of gestational administration of vitamin D is suppressed by prenatal overexposure to dexamethasone in female Wistar rats. **Physiol Behav**, v. 113765, 2022. Epub ahead of print.
- HILLIER, S. G. Diamonds are forever: The cortisone legacy. **J Endocrinol**, v. 195, n. 1, p. 1-6. 2007.
- HODGES T. E.; PURI T. A.; BLANKERS S. A.; QIU W.; GALEA L. A. M. Steroid hormones and hippocampal neurogenesis in the adult mammalian brain. **Vitam Horm**, v. 118, p. 129-170, 2022.
- HOLSBOER, F. et al. Steroid effects on central neurons and implications for psychiatry and neurological disorders. **Ann N Y Acad Sci**, v. 30, n. 746, p. 345-59, 1994.
- KENNETT, G. A. et al. Central serotonergic responses and behavioral adaptation to repeated immobilization: the effect of the corticosterone synthesis inhibitor metyrapone. **Eur J Pharmacol**, v. 119, p. 143-52, 1995.
- LANFUMEY, L. et al. Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 32, p. 1174-1184, 2008.
- LINKOWSKI, P. Neuroendocrine profiles in mood disorders. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 6, p. 191-197, 2003.
- LU, C. L.; REN, J.; MO, J. W.; FAN, J.; GUO, F.; CHEN, L. Y.; WEN, Y. L.; LI, S. J.; FANG, Y. Y.; WU, Z. F.; LI, Y. L.; GAO, T. M.; CAO, X. Glucocorticoid Receptor-Dependent Astrocytes Mediate Stress Vulnerability. **Biol Psychiatry**, v. S0006-3223, p. 01833-3, 2021
- MATSUMOTO, Y. et al. Suicide Associated with Corticosteroid Use During Chemotherapy: Case Report. **Jpn J Clin Oncol**, v. 40, n. 2, p. 174-6, 2010.
- MCQUADE, R.; YOUNG, A. H. Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. **Br J Psychiatry**, v. 177, p. 390-5, 2000
- MICHAEL, R. P.; GIBBONS, J. L. Interrelationships between the endocrine system and neuropsychiatry. **Int Rev Neurobiol**, v. 5, p. 243-302, 1963.
- MODELL, S. et al. Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 4, p. 253-62, 1998.
- MURPHY, B. E. Steroids and depression. **J Steroid Biochem Mol Biol**, v. 5, p. 537-59, 1991.
- NEYLAN, T. C. et al. Cortisol levels predict cognitive impairment induced by electroconvulsive therapy. **Biol Psychiatry**, v. 50, n. 5, 331-6, 2001.
- PERANTIE, D. C.; BROWN, E. S. Corticosteroid, immune suppression, and psychosis. **Curr Psychiatry Rep**, v. 4, p. 171-6, 2002.
- REID, I. C.; STEWART, C. A. New perspectives on the pathophysiology of depressive disorders. **Br J Psychiatry**, v. 178, p. 299-303, 2001.
- REU, J. M.; DE KLOET, E. R. Anatomical resolution of two types of corticosterone receptor sites in rat brain with in vitro autoradiography and computerized image analysis. **J Steroid Biochem**, v. 24, p. 269-72, 1986.
- ROUCHEL, A. M. et al. **Textbook of consultation-liaison psychiatry**. Washington: American Psychiatry Press, p.310-4, 1994.
- SAPOLSKY, R. M. et al. How do glucocorticoid influence stress response? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. **Endocr Rev**, v. 21, p. 55-89, 2000.

SAPOLSKY, R. M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatry disorders. **Arch Gen Psychiatry**, v. 57, p. 925-35, 2000.

SCHUDER, S. E. Stress-induced hypocortisolemia diagnosed as psychiatric disorders responsive to hydrocortisone replacement. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 1057, p. 466-478, 2005.

SHER, L. Combined Dexamethasone Suppression-Corticotropin-Releasing Hormone Stimulation Test in Studies of Depression, Alcoholism and Suicidal Behavior. **The Scientific World Journal**, v. 6, p. 1398-1404, 2006.

SUTANO, W.; DE KLOET, E. R. Species-specificity of corticosteroid receptors in hamster and rat brains. **Endocrinology**, v. 121, p. 1405-11, 1987

TAKAHASHI, J. S. et al. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. **Nat Rev Genet**, v. 9, n. 10, p. 764-775, 2008.

TEIXEIRA, A. A. Hormona adrenocorticotrófica 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.

VAN WIJNENDAELE, R. et al. Influence of depressive history on biological parameters in major depression. **Encephale**, v. 28, n. 1, p. 51-8, 2002.

WADA, K. et al. Corticosteroid-induced psychosis on mood disorders. **Psychosomatics**, v. 42, n. 6, p. 461-6, 2001.

WADA, K. et al. Recurrent cases of corticosteroid-induced mood disorder: clinical characteristics and treatment. **J Clin Psychiatry**, v. 61, p. 261-7, 2000.

WEBSTER J. I.; STERNBERG, E. M. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoids, and glucocorticoid receptors in toxic sequelae of exposure to bacterial and viral products. **J Endocrinol**, v. 181, p. 207-221, 2004.