

SAÚDE MENTAL

Desafios da Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e
Cuidado na Sociedade Moderna

Edição XXX

Capítulo 61

CORTICOTERAPIA EM PACIENTES COM TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR: RISCOS PSIQUIÁTRICOS E PREVENÇÃO

ISABELLE BANDIERA ZALESKI¹
LARA EDUARDA COSTA¹
LUÍS EDUARDO DALTOÉ DA SILVA¹
MÁRCIO CRUVINEL BARBOSA DE MACÊDO¹
MARIANA GIFFONI KREY¹
MARIANA MONT'SERRAT FUSO PRUDENTE¹
ROBERTA DE OLIVEIRA TORRES¹

¹Discente – Escola de Medicina da PUCRS.

Palavras-chave: Corticoterapia; Transtorno do Humor Bipolar; Riscos Psiquiátricos.

DOI:

10.59290/0062239011

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

O transtorno de humor bipolar (THB) é uma condição psiquiátrica crônica, caracterizada pela alternância entre episódios de mania ou hipomania e depressão, com prevalência global estimada em torno de 2% ao longo da vida, segundo dados do *World Mental Health Survey Initiative* (NIERENBERG *et al.*, 2023; CARVALHO *et al.*, 2020).

Estudos mostram que o transtorno bipolar tipo I apresenta prevalência global de 0,6-1,0%, enquanto o tipo II varia entre 0,4-1,1%, sendo responsável por importante carga de incapacidade, ocupando a 17ª posição entre as PRINCIPAIS causas de incapacidade no mundo. Trata-se, portanto, de uma condição prevalente, de início precoce, predominantemente entre a adolescência e o início da idade adulta, e de curso recorrente, que exige manejo clínico continuado e frequentemente multidisciplinar (NIERENBERG *et al.*, 2023; MCINTYRE *et al.*, 2020; CARVALHO *et al.*, 2020).

Assim como a população geral, esses pacientes estão sujeitos a uma ampla gama de comorbidades clínicas (inflamatórias, autoimunes, alérgicas e respiratórias) que frequentemente demandam o uso de corticosteroides, uma das classes farmacológicas mais prescritas na prática médica. Os corticoides desempenham papel central no controle de exacerbações agudas e doenças crônicas, sendo amplamente reconhecidos por sua eficácia anti-inflamatória e imunossupressora, ainda que acompanhados de repercussões metabólicas relevantes, como hiperglicemia, osteoporose, ganho de peso e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Entretanto, o uso de corticosteroides não é isento de riscos neuropsiquiátricos. A literatura demonstra que essas repercussões são frequentes e clinicamente relevantes: uma metanálise

recente identificou proporções de 22% para depressão, 11% para mania, 8% para ansiedade, 16% para delirium e até 52% para alterações comportamentais em usuários de glicocorticóides sintéticos (KONING *et al.*, 2024). Outra revisão sistemática com mais de 3,7 milhões de pacientes confirmou essa associação, evidenciando que sintomas maníacos predominam sobre os depressivos na fase aguda do tratamento nas primeiras oito semanas de uso, ao passo que sintomas psicóticos, embora menos frequentes, ocorrem em cerca de 2,4% dos usuários (KUSUDO *et al.*, 2026).

A incidência global de sintomas psiquiátricos induzidos por corticoides varia amplamente, entre 5% e 20%, a depender da dose, da duração da terapia e da vulnerabilidade individual do paciente (HUSAIN; AHMAD, 2026). Essa vulnerabilidade não se distribui de forma homogênea na população. Estudos apontam que sexo feminino, idade avançada e, sobretudo, história prévia de doença psiquiátrica constituem fatores de risco consistentes para o desenvolvimento de efeitos neuropsiquiátricos relacionados à corticoterapia. Nos pacientes com transtorno bipolar especificamente, essa relação assume contornos ainda mais preocupantes: a exposição a corticosteroides pode atuar como gatilho para descompensação do quadro de base, precipitando episódios maníacos, estados mistos e, em casos mais graves, sintomas psicóticos, mesmo em indivíduos previamente estáveis do ponto de vista do humor (FEUERSTEIN *et al.*, 2025).

Diante desse cenário, o manejo da corticoterapia em pacientes com transtorno de humor bipolar não pode ser conduzido da mesma forma que na população geral, sob pena de comprometer a estabilidade clínica psiquiátrica já alcançada com o tratamento de base. A ausência de protocolos amplamente disseminados para avaliação prévia, monitoramento precoce e

ajuste individualizado de dose e tempo de exposição representa uma lacuna relevante na prática clínica, sobretudo considerando que os efeitos neuropsiquiátricos, embora reversíveis na maioria dos casos após a suspensão do corticoide, com resolução em mais de 90% dos pacientes dentro de seis semanas, podem, no intervalo, produzir desfechos clínicos graves, como hospitalizações, risco de suicídio e prejuízo funcional (FEURSTEIN *et al.*, 2025).

Assim, torna-se essencial que o profissional de saúde compreenda os mecanismos neurobiológicos envolvidos na indução de sintomas maníacos e psicóticos por corticosteroides, bem como os fatores de risco associados e as estratégias de prevenção disponíveis, de modo a subsidiar decisões terapêuticas mais seguras. Este capítulo tem como objetivo investigar os riscos psiquiátricos associados ao uso de corticosteroides em pacientes com transtorno bipolar, com foco na indução de sintomas maníacos e psicóticos, discutindo os mecanismos neurobiológicos subjacentes, os principais fatores de risco identificados na literatura e as estratégias de prevenção e monitoramento clínico aplicáveis a essa população específica.

MÉTODO

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura sobre os riscos psiquiátricos associados à corticoterapia em pacientes com transtorno bipolar. Foram utilizadas revisões da literatura, revisões sistemáticas e meta-análises relevantes para o tema.

A seleção incluiu estudos sobre transtorno bipolar e evidências acerca dos efeitos neuropsiquiátricos associados ao uso de corticosteroides. Nesse contexto, foram abordados o desenvolvimento e a exacerbação de sintomas psiquiátricos durante a corticoterapia, assim como os fatores relacionados à ocorrência desses

eventos e ao seu curso clínico. Além disso, foram consideradas evidências sobre estratégias de prevenção, monitoramento e manejo.

Por fim, os achados foram analisados de forma descritiva e integrados em uma síntese narrativa, com enfoque nas particularidades do uso de corticosteroides em pacientes com transtorno bipolar.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Manifestações psiquiátricas associadas à corticoterapia

Os corticosteroides são amplamente utilizados no contexto médico devido às suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, que auxiliam no tratamento de condições autoimunes e inflamatórias diversas. Seu uso está associado a efeitos colaterais físicos bem conhecidos e amplamente descritos na literatura, decorrentes da interferência dessas moléculas no metabolismo de lipídios e proteínas, na saúde óssea e cartilaginosa, no sistema cardiovascular, no tecido hematopoiético e em fatores reprodutivos. Há cerca de seis décadas, iniciou-se também um processo sistemático de avaliação dos eventos adversos neuropsiquiátricos associados a essas medicações, descrevendo-se sintomatologias diversas e heterogêneas: alterações afetivas, quadros psicóticos, disfunção cognitiva e demência reversível, sendo a última também chamada na literatura de “síndrome da demência esteroide” (NIERENBERG *et al.*, 2023).

Eventos neuropsiquiátricos graves, os quais incluem suicídio ou tentativa de suicídio, psicose, mania, depressão, transtorno de pânico e *delirium*/confusão/desorientação, ocorrem em incidência de 15,7 por 100 pessoas-ano considerando todos os cursos de corticoterapia, e 22,2 por 100 pessoas-ano no primeiro curso (NIERENBERG *et al.*, 2023). Reações leves a moderadas (irritabilidade, ansiedade, insônia e

labilidade do humor) são mais frequentes, acometendo cerca de 28% dos pacientes, enquanto reações graves ocorrem em cerca de 6% (MCINTYRE *et al.*, 2020). Uma metanálise reunindo 49 estudos estimou proporções de 22% para depressão, 11% para mania, 8% para ansiedade e 16% para delirium; alterações comportamentais foram estimadas em 52%, sendo esta última análise realizada especificamente em população pediátrica (KONING *et al.*, 2024).

Quanto ao mecanismo, esses fármacos sintéticos atuam sobre sistemas receptores também envolvidos na ação dos glicocorticoides endógenos, podendo exercer efeitos ao nível do sistema nervoso central. A capacidade de acesso ao SNC varia conforme a molécula, a dose, as características farmacocinéticas e a via de administração, não sendo adequado pressupor penetração semelhante pela barreira hematoencefálica em todas as situações. Apesar disso, observa-se relação consistente entre maiores doses de corticosteroides e maior ocorrência de eventos neuropsiquiátricos, embora a dose, isoladamente, não permita prever de forma confiável o tipo ou a gravidade das manifestações. Entre as regiões particularmente relacionadas aos efeitos dos glicocorticoides estão o córtex pré-frontal, o hipocampo e a amígdala; relacionando esses localizadores com suas respectivas funções, compreende-se a interferência em sono, apetite, memória, cognição e regulação emocional, todas questões vinculadas à saúde psíquica (NIERENBERG *et al.*, 2023; MCINTYRE *et al.*, 2020).

Quanto aos sintomas que se destacam por serem mais comumente manifestados, deve-se ressaltar principalmente aqueles de componente afetivo. Durante exposições agudas, manifestações maníacas e hipomaníacas ganham particular importância, enquanto tratamentos

prolongados têm sido mais frequentemente associados a sintomas depressivos (MCINTYRE *et al.*, 2020). Dados mais recentes também apontam que, durante a fase aguda da corticoterapia, sintomas maníacos podem ocorrer com maior frequência do que sintomas depressivos, embora a heterogeneidade dos estudos ainda limite generalizações mais específicas quanto à apresentação clínica.

O comportamento suicida também constitui desfecho relevante: em grande estudo populacional utilizando o banco THIN, a exposição a glicocorticoides orais associou-se a risco aproximadamente sete vezes maior de suicídio ou tentativa grave quando comparada a pacientes com a mesma doença de base não expostos à medicação. Esse risco, entretanto, não deve ser atribuído especificamente a doses baixas ou a exposições prolongadas, tendo sido associado também a fatores como idade, dose e antecedentes psiquiátricos. Somando-se a esses sintomas, observa-se que o *delirium* também pode ocorrer durante o uso de glicocorticoides, com manifestações que incluem paranoia, confusão e desorientação (NIERENBERG *et al.*, 2023).

Corticoterapia e desestabilização do transtorno bipolar

A fisiopatologia do transtorno bipolar ainda não é completamente elucidada, porém acredita-se que a desregulação do humor envolva alterações em diferentes sistemas neurobiológicos, incluindo a neurotransmissão dopaminérgica e serotoninérgica. Nesse contexto, é válido ressaltar que os corticosteroides podem influenciar vários sistemas de neurotransmissores, como os de serotonina, dopamina, norepinefrina e glutamato. A interação entre esses neurotransmissores é bastante complexa e pode haver variações entre os indivíduos, porém a literatura sugere que os corticoides são capazes de

reduzir os níveis de serotonina ou a sensibilidade aos seus receptores, modificar as vias da dopamina, contribuindo para alterações de humor, influenciar os níveis de norepinefrina, podendo colaborar para episódios maníacos ou depressivos, e aumentar os níveis de glutamato, afetando a excitabilidade. Dessa forma, eles são considerados fatores que podem desencadear quadros de mania em pacientes previamente diagnosticados com o transtorno bipolar. Como exemplo, pode-se citar o caso de uma paciente que, em terapia para o distúrbio, ao iniciar tratamento com altas doses de dexametasona e prednisolona para câncer de mama, desenvolveu sintomas maníacos agudos (NASERED-DIN *et al.*, 2024).

Na desestabilização do transtorno de humor bipolar, deve ser lembrada, primeiramente, a capacidade dos corticoides de induzir quadros de mania secundária, tornando plausível e ainda mais lógica uma proposta de desestabilização quando já existem registros de indução de quadros novos. Quando se aborda o surgimento desses sintomas, doses maiores estão associadas a maior incidência de eventos psiquiátricos; entretanto, manifestações de mania e/ou psicose também podem ocorrer em doses menores, e a dose utilizada não permite predizer adequadamente a gravidade, o momento de início ou a duração dos sintomas (NIERENBERG *et al.*, 2023; MCINTYRE *et al.*, 2020).

Comparando principalmente os sintomas de humor de mania e hipomania, uma revisão sistemática específica sobre mania induzida por corticosteroides identificou, entre 38 relatos de caso avaliados, mania em 32 casos (84,2%) e hipomania em seis (15,8%). Esses percentuais, entretanto, dizem respeito a relatos previamente selecionados por apresentarem mania ou hipomania e, portanto, não representam a prevalência dessas manifestações entre todos os usuários de corticosteroides. Além disso, observa-se

coexistência importante entre mania e sintomas psicóticos: 64,7% dos relatos de caso e 33,3% dos estudos quantitativos revisados descreveram ambas as manifestações, sendo que, em aproximadamente dois terços dos casos clínicos com essa associação, os sintomas psicóticos eram congruentes com o humor (HUSAIN; AHMAD, 2026).

Em pacientes com transtorno bipolar preexistente, a presença de bipolaridade deve ser considerada na escolha do tratamento dos sintomas afetivos que eventualmente surjam durante a corticoterapia. Na presença de sintomas depressivos, estabilizadores de humor, como lítio, valproato, carbamazepina e lamotrigina, devem ser priorizados em relação ao uso isolado de antidepressivos, buscando reduzir o risco de virada para estados maníacos ou mistos (NIERENBERG *et al.*, 2023).

Curiosamente, há relatos paradoxais na literatura: em um caso de paciente com esclerose múltipla e transtorno bipolar comórbido, sintomas maníacos preexistentes chegaram a melhorar durante pulsoterapia com metilprednisolona. Outros relatos em pacientes com esclerose múltipla também descreveram melhora semelhante, embora nem todos apresentassem transtorno bipolar. Exceções que sugerem que fatores individuais, como a doença de base e a história psiquiátrica prévia, podem modular a resposta. Ainda assim, a literatura registra predominantemente indução ou piora de sintomas maníacos associados ao uso de corticoides, inclusive em pacientes sem história psiquiátrica prévia (HUSAIN; AHMAD, 2026).

Fatores de risco para eventos psiquiátricos

Ao avaliar fatores de risco para o desenvolvimento de eventos psiquiátricos na exposição a corticoides, percebe-se que os estudos não atingem um consenso fixo e bem estabelecido.

Primeiramente, a idade surge como fator relevante, ainda que controverso. Alguns estudos apontam indivíduos idosos como mais vulneráveis, associando essa vulnerabilidade a alterações cerebrais decorrentes da senescência, entre as quais se incluem a redução da neuroplasticidade e a presença de condições neurológicas comórbidas (HUSAIN; AHMAD, 2026). Por outro lado, outros autores afirmam que nenhuma faixa etária específica parece estar sob maior risco, sendo que uma revisão clássica de 79 casos encontrou idade média de apenas 39,6 anos entre os pacientes acometidos (MCINTYRE *et al.*, 2020), de modo que o tema permanece sem consenso na literatura.

Dados mais recentes reforçam essa necessidade de cautela: uma metanálise de 2026 encontrou associação exploratória entre maior idade e maior gravidade de sintomas depressivos, mas não estabeleceu a idade como preditor geral das diferentes manifestações psiquiátricas induzidas por corticosteroides. Além disso, destacam-se os pacientes com doenças autoimunes como uma população particularmente vulnerável, na medida em que frequentemente necessitam de corticoterapia. Em crianças com asma, frequentemente tratadas com corticoides inalados, foi observada uma associação com maior risco de desenvolvimento de transtorno bipolar. Assim, esses achados sinalizam a existência de grupos potencialmente mais suscetíveis, apesar de as evidências ainda permanecerem insuficientes para estabelecer um perfil de risco bem definido (NASEREDDIN *et al.*, 2024).

Quanto ao sexo, alguns estudos sugeriram maior susceptibilidade de mulheres a sintomas psicóticos (HUSAIN; AHMAD, 2026); por outro lado, dados do banco de registros THIN, do Reino Unido, mostraram um vínculo importante do sexo com o tipo de desfecho: mulheres apresentaram maior risco de depressão, enquanto homens apresentaram maior risco de

mania e de delirium/confusão/desorientação (NIERENBERG *et al.*, 2023). Uma metanálise recente, por sua vez, não identificou associação significativa entre sexo e ocorrência de sintomas na análise de moderadores, reforçando que esse fator permanece controverso.

Na análise de condições psiquiátricas subjacentes, estudos epidemiológicos mais recentes identificaram maior risco de eventos neuropsiquiátricos, incluindo mania, em pacientes com história psiquiátrica prévia (NIERENBERG *et al.*, 2023). Esses achados contrastam com revisões clássicas, nas quais nem a presença de transtorno psiquiátrico anterior nem a ocorrência de reações em cursos prévios de corticosteroides apresentavam valor preditivo consistente (MCINTYRE *et al.*, 2020). Essa conclusão, entretanto, deriva de literatura mais antiga e de menor escala, enquanto dados epidemiológicos posteriores, provenientes de grandes bancos populacionais, apontam para uma associação entre antecedentes psiquiátricos e maior risco durante novas exposições.

No estudo THIN, observou-se que história prévia de transtorno neuropsiquiátrico associou-se a maior risco de novos eventos. Entre pacientes submetidos a múltiplos cursos de glicocorticoides, ter apresentado previamente determinado transtorno neuropsiquiátrico durante a exposição associou-se a um aumento de aproximadamente 32% no risco de recorrência do mesmo evento em um curso subsequente (HR 1,32; IC95% 1,00–1,74). Relatos de reexposição também demonstram que sintomas podem reaparecer mesmo em doses inferiores às previamente utilizadas. Além disso, a tolerância anterior a doses mais elevadas não demonstrou caráter protetor: há descrição de desenvolvimento de mania após reintrodução de prednisona em dose inferior àquela previamente tolerada sem manifestações neuropsiquiátricas (KUSUDO *et al.*, 2026). Dessa forma, tolerância prévia ao

corticosteroide não deve ser interpretada como indicativo de segurança em exposições futuras.

Por fim, a duração da corticoterapia também tem sido investigada como possível fator de risco, embora os resultados sejam menos consistentes do que aqueles relacionados à dose. Estudos em pacientes submetidos a tratamentos prolongados descrevem persistência ou recorrência de manifestações psiquiátricas mesmo após redução ou cessação da medicação (HUSAIN; AHMAD, 2026). Entretanto, não é possível estabelecer 28 dias como um limiar comprovado de aumento do risco: o estudo frequentemente citado nessa discussão incluiu exclusivamente pacientes que já utilizavam corticosteroides orais por mais de 28 dias, não realizando comparação com exposições mais curtas. Além disso, uma metanálise de 2026 não encontrou associação estatisticamente significativa entre duração do tratamento ou dose cumulativa e os desfechos avaliados em sua meta-regressão, embora os próprios autores classifiquem essas análises de moderadores como exploratórias.

Em contrapartida, uma revisão narrativa de 2024 relata que a exposição prolongada pode constituir um fator de risco, haja vista que pode induzir episódios maníacos ou hipomaníacos, além de favorecer a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), contribuindo para a instabilidade do humor (NASEREDDIN *et al.*, 2024). Uma metanálise demonstrou que o transtorno bipolar está associado a um grau de hiperatividade do eixo HHA, principalmente na fase maníaca, mas que pode estar presente também na remissão (MURRI *et al.*, 2016). Diante disso, embora a duração da corticoterapia não apresente associação bem estabelecida com a ocorrência de eventos psiquiátricos, a exposição prolongada pode adquirir mais relevância em indivíduos com transtorno bipolar, considerando as alterações do eixo HHA já relacionadas a essa condição.

A dose diária, por outro lado, apresenta associação mais consistente com a incidência dos eventos. O clássico estudo do *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* encontrou incidência de reações psiquiátricas de 1,3% entre pacientes recebendo até 40 mg/dia de prednisona, 4,6% entre 41 e 80 mg/dia e 18,4% entre aqueles recebendo doses superiores a 80 mg/dia. Ainda assim, a dose não parece prever de maneira confiável o momento de início, o tipo, a gravidade ou a duração dos. Uma revisão recente sugere que, geralmente, essas manifestações aparecem em um período de 3 a 4 dias após o início da corticoterapia e regredem em até uma semana após a interrupção do uso. Assim, embora doses mais elevadas aumentem a probabilidade de ocorrência de eventos neuropsiquiátricos, manifestações clinicamente relevantes permanecem possíveis mesmo em doses menores (NIERENBERG *et al.*, 2023; MCINTYRE *et al.*, 2020; NASEREDDIN *et al.*, 2024).

Temporalidade e curso clínico das manifestações

De forma geral, o uso de corticosteroides está associado ao desenvolvimento de sintomas afetivos, sobretudo quando utilizados em altas doses por curtos períodos. Apesar disso, sintomas depressivos e hipomaníacos também têm sido descritos em tratamentos prolongados, inclusive com doses mais baixas, demonstrando que a relação entre dose, duração da exposição e manifestação psiquiátrica não é absoluta. Além das alterações do humor, outras manifestações neuropsiquiátricas podem ocorrer durante a corticoterapia, incluindo a exacerbação de quadro de delírium pré-existente (GOSTOLI *et al.*, 2025).

Em uma revisão sistemática recente, Gostoli *et al.* (2025) observaram que, entre os estudos

constituídos por relatos e séries de casos, as manifestações psiquiátricas foram frequentemente associadas ao uso de prednisolona e metilprednisolona e tenderam a surgir dentro de dias a semanas após o início da corticoterapia. Em exposições de curta duração, sintomas maníacos e/ou psicóticos podem surgir já na primeira semana de tratamento. Entretanto, é fundamental ressaltar que a temporalidade mostrou-se bastante variável: enquanto alguns pacientes desenvolveram sintomas poucos dias após o início da medicação, outros apresentaram manifestações apenas semanas ou meses depois, inclusive após exposição inicialmente bem tolerada. Essa variabilidade reforça a provável influência concomitante e integrada de fatores individuais, condições clínicas subjacentes, dose utilizada e características da exposição na apresentação desses eventos.

Dados mais recentes reforçam a predominância de manifestações maniformes durante as fases iniciais da corticoterapia. Na metanálise de Kusudo *et al.* (2026), que definiu como fase aguda as primeiras oito semanas após o início do tratamento, sintomas maníacos foram significativamente mais frequentes que sintomas depressivos, com OR de 2,42 (IC95% 1,48–3,97). Nos estudos que relataram especificamente o momento de aparecimento das manifestações, os eventos ocorreram, de modo geral, dentro das primeiras semanas, incluindo descrições de início em média após 18,2 dias, dentro de 28 dias do início da terapia ou dentro de 21 dias após o início ou aumento da dose. Esses achados fortalecem a necessidade de maior vigilância principalmente no período inicial da exposição, sem que isso exclua a possibilidade de apresentações mais.

Quanto à apresentação clínica, nos relatos avaliados por Gostoli *et al.* (2025), observou-se associação frequente entre manifestações de

mania e psicose, sendo que, em aproximadamente dois terços dos casos nos quais ambas estavam presentes, os sintomas psicóticos eram congruentes com o humor. De forma semelhante, De Bock e Sienaert (2024), em uma revisão sistemática voltada especificamente à mania associada aos corticosteroides, identificaram mania em 32 dos 38 casos avaliados e hipomania em seis. Os próprios autores, entretanto, ressaltam que a ausência de critérios diagnósticos padronizados para mania induzida por corticosteroides limita a interpretação e a comparação desses achados entre os estudos. Dessa forma, mais do que representar estimativas de prevalência, esses dados demonstram a predominância de apresentações maniformes entre os casos publicados e a heterogeneidade clínica existente.

O curso dos sintomas também apresenta considerável variabilidade. Embora a redução da dose ou suspensão do corticosteroide possa ser acompanhada de melhora clínica, a retirada da medicação nem sempre é suficiente para resolução completa do quadro. Foram descritos casos nos quais sintomas maníacos e psicóticos persistiram por semanas ou meses após a interrupção da corticoterapia, tornando necessário tratamento prolongado com antipsicóticos e/ou estabilizadores do humor; em situações específicas, também foi empregada eletroconvulsoterapia (ECT) (GOSTOLI *et al.*, 2025). Assim, a resolução dos eventos psiquiátricos não necessariamente acompanha de forma imediata a retirada do agente desencadeante.

Além disso, a ocorrência de uma reação psiquiátrica não parece depender exclusivamente da primeira exposição ao corticosteroide. Há relatos de pacientes que toleraram inicialmente o tratamento, inclusive em doses elevadas, e desenvolveram manifestações psiquiátricas apenas após reintrodução da medicação ou em ciclos subsequentes. Pacientes que já haviam

apresentado um evento psiquiátrico associado aos corticosteroides demonstraram recorrência de sintomas em novas exposições, em alguns casos mesmo com doses inferiores às utilizadas anteriormente. Esses achados reforçam a importância da investigação de reações psiquiátricas prévias à corticoterapia e da manutenção do acompanhamento mesmo após a resolução do episódio inicial (GOSTOLI *et al.*, 2025).

Estratégias preventivas em pacientes com transtorno bipolar

Diante da possibilidade de desenvolvimento de manifestações psiquiátricas associadas ao uso de corticosteroides, a adoção de estratégias preventivas torna-se especialmente relevante em pacientes com transtorno bipolar. Apesar disso, ainda não existem protocolos bem estabelecidos que determinem uma abordagem profilática específica para esses pacientes, sendo grande parte das recomendações baseada na identificação de fatores de risco, redução da exposição quando clinicamente possível e acompanhamento próximo durante o tratamento. Nesse sentido, a presença de transtorno psiquiátrico prévio tem sido apontada em estudos recentes como possível fator de maior suscetibilidade ao desenvolvimento de manifestações maníacas e/ou psicóticas, embora os dados disponíveis ainda sejam heterogêneos (GOSTOLI *et al.*, 2025; HUSAIN; AHMAD, 2026).

Inicialmente, torna-se fundamental avaliar a condição psiquiátrica do paciente previamente à introdução do corticosteroide. Em pacientes com transtorno bipolar, deve-se considerar a estabilidade atual do quadro, presença de sintomas residuais, tratamento farmacológico em uso e, principalmente, história de episódios maníacos, hipomaníacos ou psicóticos associados a exposições anteriores a corticosteroides. Esse último aspecto apresenta particular importân-

cia, uma vez que existem descrições de recorrência das manifestações psiquiátricas após re-exposição aos fármacos. Dessa forma, pacientes que já apresentaram eventos psiquiátricos relacionados à corticoterapia constituem um grupo no qual uma nova exposição deve ser avaliada com maior cautela e acompanhada de forma mais próxima (GOSTOLI *et al.*, 2025; WEST; KENEDI, 2014).

Outro ponto importante relaciona-se à dose utilizada. Embora manifestações psiquiátricas possam ocorrer mesmo com doses menores, observa-se aumento do risco conforme a exposição a doses mais elevadas, sendo doses superiores a 40 mg/dia de equivalente de prednisona frequentemente associadas a maior ocorrência de eventos neuropsiquiátricos. Dessa forma, quando a condição clínica subjacente permitir, deve-se buscar a menor dose efetiva de corticosteroide pelo menor período necessário, evitando exposições sistêmicas elevadas ou prolongadas sem indicação clínica. Entretanto, a ocorrência de sintomas mesmo em doses menores impede que se estabeleça uma dose considerada completamente segura do ponto de vista psiquiátrico (WEST; KENEDI, 2014; DE BOCK; SIENAERT, 2024).

Além da avaliação médica, a orientação do próprio paciente e de seus familiares constitui parte importante da prevenção. Alterações de sono, principalmente redução da necessidade de dormir, aumento incomum de energia, irritabilidade, euforia, aceleração do pensamento, aumento da fala e modificações comportamentais devem ser reconhecidas como possíveis manifestações iniciais de desestabilização do humor. Nesse contexto, a participação de familiares ou pessoas próximas pode ser particularmente relevante, uma vez que alterações comportamentais iniciais nem sempre são percebidas pelo próprio paciente. A identificação precoce desses sintomas possibilita reavaliação da

corticoterapia e intervenção psiquiátrica antes da progressão para quadros maníacos ou psicóticos mais graves (WEST; KENEDI, 2014; HUSAIN; AHMAD, 2026).

No que diz respeito à prevenção farmacológica, os dados disponíveis são consideravelmente mais limitados. Não há, até o momento, evidência suficiente para recomendar a introdução profilática de estabilizadores do humor ou antipsicóticos em todos os pacientes com transtorno bipolar submetidos à corticoterapia. Alguns trabalhos sugerem possível benefício do lítio e da olanzapina, particularmente em pacientes com histórico de episódios maníacos ou psicóticos associados previamente ao uso de corticosteroides. West e Kenedi (2014), ao revisarem as estratégias preventivas disponíveis, apontaram essas medicações entre as alternativas com maior suporte na literatura, ressaltando, entretanto, a ausência de grandes ensaios clínicos randomizados que permitam estabelecer recomendações definitivas.

Dessa forma, a profilaxia farmacológica parece ter maior aplicabilidade em situações selecionadas, sobretudo diante de exposição inevitável aos corticosteroides em pacientes que já desenvolveram eventos psiquiátricos graves em tratamentos anteriores. Nesses casos, a escolha da estratégia deve considerar o tratamento já utilizado para o transtorno bipolar, as condições clínicas associadas e o perfil de efeitos adversos de cada medicação, preferencialmente por meio de decisão conjunta entre a equipe responsável pela condição de base e a psiquiatria. Mais do que a introdução sistemática de uma nova medicação, portanto, as estratégias preventivas parecem fundamentar-se na identificação prévia do risco, manutenção da estabilidade do transtorno bipolar, redução da exposição ao corticosteroide quando possível, educação do paciente e familiares e monitoramento próximo durante o tratamento.

Monitoramento e detecção precoce

Considerando a variabilidade no tempo de aparecimento e na intensidade das manifestações psiquiátricas associadas aos corticosteroides, o monitoramento desses pacientes deve ocorrer de maneira longitudinal, com particular atenção às primeiras semanas após o início do tratamento. Esse cuidado torna-se ainda mais relevante em indivíduos com transtorno bipolar, nos quais alterações inicialmente discretas do humor, sono e comportamento podem representar o início de um processo de desestabilização. Dados recentes demonstram predominância de manifestações maniformes durante a fase aguda da corticoterapia, definida como as primeiras oito semanas após o início da exposição, reforçando a importância de maior vigilância durante esse período (KUSUDO *et al.*, 2026).

Para que essas modificações possam ser adequadamente reconhecidas, torna-se importante estabelecer previamente o estado clínico basal do paciente. Nesse sentido, a avaliação deve considerar não apenas a presença ou ausência de um episódio de humor estabelecido, mas também características habituais de sono, nível de energia, atividade, padrão de fala, irritabilidade e comportamento. A comparação longitudinal dessas características permite identificar mudanças que, isoladamente, poderiam ser interpretadas como pouco significativas. Essa avaliação parece particularmente relevante em pacientes com transtorno bipolar, uma vez que manifestações iniciais de mania ou hipomania podem se apresentar de maneira progressiva e anteceder quadros de maior gravidade.

Dentre as manifestações que podem aparecer precocemente, destacam-se elevação do humor, euforia leve, redução da percepção de fadiga e alterações do sono. Com a progressão do quadro, podem surgir expansividade, maior atividade, labilidade, insônia, fuga de ideias e

comprometimento do julgamento, podendo posteriormente associar-se a sintomas psicóticos. Apesar de modelos de estadiamento dessas manifestações terem sido propostos, sua aplicabilidade aos regimes atuais de corticoterapia ainda necessita de maior validação. Ainda assim, a identificação dessas alterações prodrômicas pode contribuir para uma intervenção antes da progressão para episódios maníacos ou psicóticos de maior intensidade (GOSTOLI *et al.*, 2025).

Além da avaliação clínica, instrumentos padronizados podem auxiliar no reconhecimento e acompanhamento da progressão dos sintomas. Gostoli *et al.* (2025) ressaltam a utilidade de avaliações repetidas e de medidas sensíveis às mudanças clínicas ao longo do tratamento, incluindo instrumentos preenchidos pelo próprio paciente. Estudos prévios utilizaram, por exemplo, a *Young Mania Rating Scale* (YMRS) para avaliação de sintomas maníacos e o *Mood Disorders Questionnaire* (MDQ) para investigação de sintomas hipomaníacos. Em pacientes submetidos a altas doses de corticosteroides por condições neurológicas, Lotan *et al.* (2016) observaram aumento transitório dos escores da YMRS imediatamente após o tratamento, com retorno aos valores basais após um mês. De maneira semelhante, Morrow *et al.* (2015), ao realizarem avaliações antes da corticoterapia, três dias após o tratamento e posteriormente em um mês, observaram aumento de sintomas hipomaníacos em 38,2% dos participantes após a exposição a altas doses de corticosteroides. Entre as alterações relatadas estavam aumento de energia, aceleração da fala e redução da necessidade de sono.

Apesar da utilidade desses instrumentos, sua aplicação não substitui a avaliação clínica, devendo funcionar como ferramenta complementar para documentar mudanças em relação ao estado basal e acompanhar sua evolução.

Além disso, diante da possibilidade de prejuízo da crítica durante episódios de hipomania, mania ou psicose, informações obtidas com familiares ou pessoas próximas podem contribuir para a percepção de modificações comportamentais que não sejam espontaneamente relatadas pelo próprio paciente. Dessa forma, o monitoramento deve incluir tanto a investigação direta de sintomas quanto a avaliação de alterações funcionais e comportamentais ao longo da exposição ao corticosteroide (GOSTOLI *et al.*, 2025).

Por fim, a vigilância não deve necessariamente ser encerrada com a redução ou suspensão da corticoterapia. Embora as manifestações ocorram mais frequentemente durante as primeiras semanas, foram descritos sintomas que persistiram após a retirada do medicamento e, em alguns casos, que se iniciaram durante a redução da dose ou após sua interrupção. Dessa maneira, especialmente em pacientes com transtorno bipolar ou com história prévia de manifestações psiquiátricas relacionadas aos corticosteroides, o acompanhamento deve se estender para além do período de exposição, permitindo reconhecer tanto sintomas de início tardio quanto a persistência daqueles previamente desenvolvidos (GOSTOLI *et al.*, 2025).

Manejo dos eventos psiquiátricos associados aos corticosteroides

Até o momento, ainda não existe uma abordagem terapêutica padronizada para gerenciar o transtorno bipolar induzido pelo uso de corticosteroides. No entanto, estabilizadores de humor e antipsicóticos têm demonstrado resultados favoráveis no manejo da mania vinculada a tais fármacos. Por outro lado, a associação entre estabilizadores de humor e antidepressivos parece não oferecer tantas vantagens. Nesse contexto, é imprescindível salientar que o reconhecimento e a intervenção precoce, juntamente ao

monitoramento cauteloso do uso de corticoides em pacientes já previamente diagnosticados com transtorno bipolar.

CONCLUSÃO

A literatura confirma que, embora indispensáveis no manejo de condições inflamatórias, autoimunes, respiratórias e oncológicas, os corticosteroides apresentam risco relevante de eventos neuropsiquiátricos, como: alterações do humor, ansiedade, depressão, mania, sintomas psicóticos, delirium e, em casos graves, ideação ou comportamento suicida; efeitos que não devem ser considerados incomuns (KONING *et al.*, 2024; HUSAIN & AHMAD, 2026; FEUERSTEIN *et al.*, 2025).

No transtorno de humor bipolar (THB), essa questão é ainda mais relevante: os corticosteroides frequentemente atuam como gatilho de desestabilização do humor, precipitando mania, estados mistos ou psicose mesmo em pacientes estáveis (FEUERSTEIN *et al.*, 2025). A revisão de Kusudo *et al.* (2026), com 73 estudos e mais de 3,7 milhões de indivíduos, identificou predomínio de sintomas maníacos sobre depressivos na fase aguda (primeiras oito semanas), com metanálises apontando 22% de depressão, 11% de mania, 8% de ansiedade e 2,4% de sintomas psicóticos. Os sintomas depressivos, por sua vez, predominam em exposições prolongadas ou no desmame (KONING *et al.*, 2023; KUSUDO *et al.*, 2026).

Os mecanismos envolvidos incluem desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, alterações na neurotransmissão (dopamina, glutamato) e modificações estruturais em hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal, resultando da interação entre fatores farmacológicos e vulnerabilidade individual. Doses elevadas

(sobretudo acima de 40 mg/dia de prednisona), antecedentes psiquiátricos (fator de risco primordial), idade avançada e velocidade de titulação aumentam a vulnerabilidade, ainda que sem consenso quanto a sexo, duração e dose cumulativa, o que impede prever quem desenvolverá manifestações psiquiátricas (KONING *et al.*, 2024; KUSUDO *et al.*, 2026; HUSAIN; AHMAD, 2026; MCINTYRE *et al.*, 2020).

A prevenção é central no manejo desses pacientes: triagem prévia do histórico psiquiátrico (KONING *et al.*, 2023); monitoramento intensificado nos primeiros 10 a 20 dias (KUSUDO *et al.*, 2026); e uso da menor dose eficaz pelo menor tempo, priorizando formulações de baixa absorção sistêmica, como a budesonida (HUSAIN; AHMAD, 2026; FEUERSTEIN *et al.*, 2025). Quando manifestações surgem, o manejo deve ser individualizado e integrado entre equipes clínica e de saúde mental, priorizando redução ou suspensão do corticosteroide sem interrupção abrupta, ou, quando sua manutenção é necessária, associação com estabilizadores do humor (lítio, valproato) ou antipsicóticos de segunda geração (HUSAIN; AHMAD, 2026; MCINTYRE *et al.*, 2020).

Prevenir não significa restringir indiscriminadamente o uso desses fármacos, mas ponderar benefícios e riscos à saúde mental. Embora reversíveis na maioria dos casos, o impacto funcional e riscos como o comportamento suicida justificam protocolos mais rígidos (FEUERSTEIN *et al.*, 2025; KONING *et al.*, 2023). Persistem lacunas quanto a marcadores preditivos e protocolos específicos, limitadas pela heterogeneidade e predominância de estudos observacionais, cabendo, até que surjam evidências mais robustas, uma abordagem individualizada, preventiva e multidisciplinar para pacientes bipolares em corticoterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CARVALHO, A.F. *et al.* Bipolar disorder. *New England Journal of Medicine*, v. 383, p. 58, 2020. doi: 10.1056/NEJMr1906193.
- DE BOCK, M. & SIENAERT, P. Corticosteroids and mania: a systematic review. *World Journal of Biological Psychiatry*, v. 25, p. 161, 2024. doi: 10.1080/15622975.2024.2312572.
- FEUERSTEIN, J. *et al.* Appropriate use and complications of corticosteroids in inflammatory bowel disease: a comprehensive review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 23, p. 2068, 2025. doi: 10.1016/j.cgh.2025.05.019.
- GOSTOLI, S. *et al.* Corticosteroid-induced manic and/or psychotic symptoms: a systematic review. *Frontiers in Pharmacology*, v. 16, 2025. doi: 10.3389/fphar.2025.1628765.
- HUSAIN, A. & AHMAD, F. Corticosteroid-induced neuropsychiatric manifestations: from pathophysiology to management. *Psychopharmacology*, 2026. doi: 10.1007/s00213-026-07084-x.
- KONING, A.C.A.M. *et al.* Neuropsychiatric adverse effects of synthetic glucocorticoids: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 109, p. 1442, 2024. doi: 10.1210/clinem/dgad701.
- KUSUDO, K. *et al.* Psychiatric symptoms associated with corticosteroid use: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*, v. 40, p. 1101, 2026. doi: 10.1007/s40263-026-01298-5.
- LOTAN, I. *et al.* Psychiatric side effects of acute high-dose corticosteroid therapy in neurological conditions. *International Clinical Psychopharmacology*, v. 31, p. 224, 2016. doi: 10.1097/YIC.000000000000122.
- MCINTYRE, R.S. *et al.* Bipolar disorders. *Lancet*, v. 396, p. 1841, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31544-0.
- MORROW, S.A. *et al.* Depression and hypomania symptoms are associated with high dose corticosteroids treatment for MS relapses. *Journal of Affective Disorders*, v. 187, p. 142, 2015. doi: 10.1016/j.jad.2015.08.040.
- MURRI, M.B. *et al.* The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, v. 63, p. 327, 2016. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.014.
- NASEREDDIN, L. *et al.* Corticosteroid-induced psychiatric disorders: mechanisms, outcomes, and clinical implications. *Diseases*, v. 12, 2024. doi: 10.3390/diseases12120300.
- NIERENBERG, A.A. *et al.* Diagnosis and treatment of bipolar disorder: a review. *JAMA*, v. 330, p. 1370, 2023. doi: 10.1001/jama.2023.18588.
- WEST, S. & KENEDI, C. Strategies to prevent the neuropsychiatric side-effects of corticosteroids: a case report and review of the literature. *Current Opinion in Organ Transplantation*, v. 19, p. 201, 2014. doi: 10.1097/MOT.0000000000000065.