

SAÚDE MENTAL

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

Edição XXX

Capítulo 62

EFEITOS ADVERSOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DOS CORTICOIDES NA PRÁTICA CLÍNICA

ISABELLE BANDIERA ZALESKI¹
LARA EDUARDA COSTA¹
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: Corticoides; Neuropsiquiatria; Efeitos Adversos.

DOI:

10.59290/0262222561

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Em decorrência de suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, os corticoides constituem uma classe de medicamentos amplamente utilizada no tratamento de diversas doenças, tanto em condições agudas, como a exacerbação da asma, quanto crônicas, como o lúpus eritematoso sistêmico (WARRINGTON; BOSTWICK, 2006).

Apesar dos inúmeros benefícios terapêuticos, seu uso pode estar associado a efeitos adversos neuropsiquiátricos, os quais têm recebido menor atenção na literatura quando comparados aos efeitos somáticos já bem estabelecidos, como ganho de peso, osteoporose e retenção de líquidos (NASEREDDIN *et al.*, 2024).

De acordo com uma meta-análise que incluiu 49 estudos realizados com populações heterogêneas, envolvendo diferentes tipos, doses e duração do uso de glicocorticoides, as proporções corresponderam a 22% para depressão, 11% para mania, 8% para ansiedade, 16% para delírio e 52% para alterações comportamentais, sendo que as associações mais expressivas com o uso de glicocorticoides foram observadas para depressão e mania (KONING *et al.*, 2024). Esses achados demonstram a magnitude das repercussões psiquiátricas relacionadas à corticoterapia e reforçam a importância de sua consideração na prática clínica.

Além da diversidade de manifestações, que podem abranger desde distúrbios de humor até transtornos psiquiátricos graves, como depressão, ansiedade, mania e psicose, diferentes fatores podem influenciar sua ocorrência. A literatura indica que a dose administrada pode interferir no desenvolvimento desses eventos, assim como o tempo de exposição constitui um aspecto relevante a ser considerado (NASEREDDIN *et al.*, 2024).

Ademais, o sexo parece exercer influência sobre esse risco, uma vez que estudos sugerem uma suscetibilidade ligeiramente maior entre as mulheres para o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos (WARRINGTON; BOSTWICK, 2006). Nesse sentido, a análise conjunta dessas variáveis pode contribuir para a compreensão das diferenças individuais na resposta à corticoterapia.

No que se refere aos mecanismos envolvidos no desenvolvimento de tais distúrbios, uma revisão narrativa examinou de que modo os corticosteroides exercem influência sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), o que pode acarretar um desequilíbrio nas respostas ao estresse e alterações nos níveis de neurotransmissores, especialmente dopamina, serotonina e glutamato. Essas mudanças podem estar vinculadas a anormalidades estruturais em áreas cerebrais-chave, por exemplo o hipocampo e a amígdala, que estão relacionadas a transtornos de humor, ansiedade, entre outros (NASEREDDIN *et al.*, 2024).

Assim, diante desse contexto, o conhecimento dos processos neurobiológicos envolvidos e das condições predisponentes é imprescindível para uma conduta clínica criteriosa e segura, visando à prevenção de desfechos psíquicos de maior gravidade durante a administração dos corticoides. Este capítulo tem como objetivo investigar os sintomas neuropsiquiátricos decorrentes da exposição aos corticosteroides, salientando os principais fatores de risco descritos em estudos prévios, as bases fisiopatológicas e as alternativas de manejo.

MÉTODO

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura sobre os efeitos neuropsiquiátricos associados à corticoterapia. A busca bibliográfica foi realizada a partir de descritores

e termos relacionados ao uso de corticosteroides e à ocorrência de manifestações psiquiátricas. Foram selecionadas publicações entre 2006 e 2026. Adicionalmente, foi incluído o estudo clássico do *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*, de 1972, em razão de sua relevância para a caracterização da relação entre a dose de corticosteroides e a ocorrência de reações psiquiátricas. Foram incluídas publicações relevantes para a caracterização do perfil e da frequência desses eventos, com ênfase em manifestações afetivas, psicóticas, cognitivas e comportamentais. Também foram consideradas evidências acerca da influência da dose, da duração e da temporalidade da exposição, dos fatores associados ao desenvolvimento desses efeitos e das populações de maior vulnerabilidade.

As evidências selecionadas foram organizadas de acordo com esses eixos temáticos, permitindo uma análise integrada dos aspectos clínicos relacionados à ocorrência e ao manejo dos efeitos neuropsiquiátricos da corticoterapia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Perfil e frequência das manifestações neuropsiquiátricas

Os efeitos neuropsiquiátricos associados ao uso de corticoides apresentam frequência variável entre os estudos, em razão das diferenças na dose utilizada, na duração do tratamento, na população avaliada, na via de administração e nos critérios empregados para identificar os sintomas (WARRINGTON; BOSTWICK, 2006; LEWIS; SMITH, 1983; KENNA *et al.*, 2011).

De modo geral, manifestações leves ou moderadas, como insônia, irritabilidade, ansiedade, labilidade emocional e alterações do humor, parecem ser mais frequentes do que quadros graves, embora a magnitude dessa diferença varie conforme o método de avaliação e o

contexto clínico (WARRINGTON; BOSTWICK, 2006; CIRIACO *et al.*, 2013).

Em revisões de pacientes tratados com glicocorticoides, os sintomas psiquiátricos globais foram estimados em aproximadamente 20% dos casos. Essa estimativa deve ser interpretada com cautela, pois os estudos apresentam heterogeneidade metodológica e nem sempre distinguem sintomas transitórios de transtornos clinicamente definidos. Quando considerados apenas eventos potencialmente graves, como mania, psicose, delirium ou depressão significativa, as proporções tendem a ser substancialmente menores, frequentemente em torno de 5% ou menos, embora os valores variem entre as séries. Essas estimativas também podem estar subestimadas quando os sintomas não são investigados de forma sistemática, são identificados apenas retrospectivamente ou são atribuídos à doença de base, à hospitalização ou a outras condições clínicas (WARRINGTON; BOSTWICK, 2006; LEWIS; SMITH, 1983; KENNA *et al.*, 2011; CIRIACO *et al.*, 2013).

Principais manifestações clínicas

Quando abordamos a sintomatologia que se exibe em manifestações neuropsiquiátricas associadas à corticoterapia, observamos um espectro clínico bastante diverso, que pode variar de alterações transitórias até o desenvolvimento de síndromes psiquiátricas clinicamente relevantes. Nesse contexto, destacam-se principalmente manifestações maníacas e hipomaníacas, episódios depressivos, sintomas psicóticos e quadros de delirium, que podem surgir em indivíduos sem diagnóstico psiquiátrico prévio ou representar exacerbação de condições preexistentes (KONING *et al.*, 2024; KUSUDO *et al.*, 2026).

Dentre as alterações do humor, manifestações do espectro maníaco apresentam particular

relevância, sobretudo no período inicial de exposição aos corticoides. Clinicamente, esses pacientes podem desenvolver humor persistentemente elevado ou irritável, aumento de energia e atividade, redução da necessidade de sono, aceleração do pensamento e da fala, impulsividade, desinibição e prejuízo de crítica, configurando quadros de hipomania ou mania conforme a intensidade e o comprometimento funcional.

Em revisão sistemática específica sobre o tema, De Bock e Sienaert (2024) identificaram a mania como uma manifestação importante associada à corticoterapia, particularmente diante de doses mais elevadas. Mais recentemente, Kusudo *et al.* (2026) observaram que, durante as primeiras oito semanas de tratamento, manifestações maníacas foram mais frequentes do que manifestações depressivas.

Além disso, sintomas psicóticos podem surgir de forma isolada ou associados a alterações importantes do humor. Delírios, alucinações e alterações da organização do pensamento constituem algumas das apresentações descritas, podendo ocorrer simultaneamente a quadros maníacos e dificultar a distinção inicial entre uma síndrome afetiva com sintomas psicóticos e um transtorno psicótico induzido pelo medicamento. Nesse sentido, Gostoli *et al.* (2025), ao avaliarem especificamente manifestações maníacas e psicóticas associadas aos corticoides, observaram frequente coexistência entre esses dois grupos de sintomas nos casos descritos na literatura. Apesar de sua relevância clínica, manifestações psicóticas parecem ser menos frequentes quando considerada a população global exposta aos corticoides, tendo sido estimadas em aproximadamente 2,4% dos usuários na meta-análise de Kusudo *et al.* (2026).

Quadros depressivos também representam manifestação importante da corticoterapia e não

devem ser compreendidos apenas como alterações inespecíficas do humor. Podem ocorrer perda de interesse ou prazer, redução de energia, alterações do sono e do apetite, prejuízo cognitivo, sentimentos de desesperança e, em apresentações graves, ideação suicida. A meta-análise de Koning *et al.* (2024) encontrou elevada frequência de sintomas depressivos entre usuários de glicocorticoides, além de escores significativamente maiores de depressão quando comparados a indivíduos não expostos. Kusudo *et al.* (2026) também identificaram maior intensidade de sintomas depressivos em usuários de corticoides, embora as manifestações maníacas tenham predominado quando analisado especificamente o período inicial do tratamento.

Em menor proporção, mas com importante repercussão clínica, a corticoterapia também tem sido relacionada ao desenvolvimento de delírium, caracterizado por alteração aguda e flutuante da atenção, consciência e cognição. Sua atribuição exclusiva aos corticoides exige cautela, especialmente porque muitos pacientes que recebem esses medicamentos apresentam doenças sistêmicas graves, infecções, alterações metabólicas ou utilizam outros fármacos capazes de contribuir para o quadro. Ainda assim, sua ocorrência foi documentada em estudos envolvendo usuários de glicocorticoides e deve ser considerada no diagnóstico diferencial diante do surgimento agudo de confusão e alteração comportamental (KONING *et al.*, 2024).

Relação com dose e duração do tratamento

Ao avaliarmos os fatores relacionados ao desenvolvimento de manifestações neuropsiquiátricas durante a corticoterapia, a dose utilizada parece representar um elemento consistente associado ao aumento do risco. Nesse sentido, dados clássicos do *Boston Collaborative*

Drug Surveillance Program (1972) demonstraram uma relação dose–resposta importante: reações psiquiátricas foram descritas em 1,3% dos pacientes que utilizavam até 40 mg/dia de prednisona, aumentando para 4,6% naqueles expostos a doses entre 41 e 80 mg/dia e para 18,4% quando utilizadas doses superiores a 80 mg/dia.

Naquilo que concerne especificamente às manifestações afetivas, estudos mais recentes reforçam essa associação. De Bock e Sienaert (2024), em revisão sistemática sobre mania induzida por corticoides, observaram que esses quadros foram descritos com maior frequência diante de doses superiores a 40 mg/dia de prednisona ou equivalente. De forma semelhante, Gostoli *et al.* (2025) identificaram o uso de doses elevadas entre os fatores associados ao desenvolvimento de manifestações maníacas e psicóticas. Entretanto, a ocorrência desses eventos não se restringe às altas doses, tendo sido descritos episódios de mania, psicose e outras alterações psiquiátricas mesmo diante de exposições inferiores a 40 mg/dia. Dessa forma, esse valor deve ser interpretado como um marcador de aumento de risco, e não como um limite abaixo do qual a corticoterapia possa ser considerada isenta de efeitos neuropsiquiátricos.

A relação entre duração do tratamento e manifestações psiquiátricas, por outro lado, parece ser mais complexa. De forma geral, tratamentos agudos, especialmente quando associados a doses elevadas, têm sido relacionados predominantemente ao desenvolvimento de sintomas de ativação, hipomania e mania, enquanto exposições prolongadas foram historicamente associadas com maior frequência ao surgimento de manifestações depressivas (WARRINGTON; BOSTWICK, 2006). Mais recentemente, Kusudo *et al.* (2026) observaram que, durante as

primeiras oito semanas de corticoterapia, manifestações maníacas foram significativamente mais frequentes do que manifestações depressivas, reforçando a relevância da temporalidade na apresentação clínica.

Apesar disso, não se comprova, com os estudos dos quais dispomos até hoje, uma relação linear entre maior duração da exposição e maior risco de eventos neuropsiquiátricos. Na meta-análise de Kusudo *et al.* (2026), a dose diária mais elevada apresentou associação exploratória com maior intensidade de sintomas depressivos, enquanto a dose cumulativa e a duração do tratamento não demonstraram associação significativa. Esses achados contrastam parcialmente com estudos observacionais e relatos clínicos que relacionam tratamentos prolongados a maior vulnerabilidade, especialmente para manifestações depressivas e psicóticas, evidenciando a heterogeneidade da literatura disponível.

Temporalidade e evolução dos sintomas

Ao abordar a temporalidade de aparecimento dos sintomas neuropsiquiátricos associados à corticoterapia, observa-se que seu surgimento ocorre, de forma geral, de maneira relativamente precoce após o início do tratamento. Embora exista importante variabilidade entre os estudos e entre as diferentes apresentações clínicas, sintomas psiquiátricos são frequentemente descritos durante os primeiros dias ou semanas de exposição ao corticoide. Kusudo *et al.* (2026) destacam que essas manifestações costumam surgir nas primeiras uma a duas semanas após o início da terapia, enquanto Gostoli *et al.* (2025), ao avaliarem especificamente manifestações maníacas e psicóticas, observaram que esses quadros frequentemente se desenvolveram dentro de um intervalo de dias a semanas.

Nesse contexto, alterações do espectro maníaco parecem apresentar particular tendência ao surgimento precoce. A redução da necessidade de sono, aumento de energia, irritabilidade, aceleração do pensamento e alterações comportamentais podem anteceder a instalação de quadros mais estruturados de hipomania ou mania e, em alguns pacientes, coexistir com manifestações psicóticas. Essa característica reforça a importância da observação clínica especialmente nas primeiras semanas após o início da corticoterapia ou após modificações relevantes na dose, ainda que não seja possível estabelecer um intervalo temporal específico no qual o paciente possa ser considerado livre de risco (GOSTOLI *et al.*, 2025; KUSUDO *et al.*, 2026).

A evolução dos sintomas também apresenta importante variabilidade. De forma geral, a redução da dose ou a suspensão do corticoide, quando clinicamente possíveis, associam-se à melhora das manifestações neuropsiquiátricas. Entretanto, essa resolução não ocorre necessariamente de forma imediata. Revisões da literatura descrevem melhora da maioria dos pacientes ao longo das semanas subsequentes à modificação da corticoterapia, podendo algumas manifestações persistir por períodos mais prolongados. Além disso, o tempo necessário para resolução parece variar conforme a síndrome apresentada, com quadros psicóticos e de delírium podendo apresentar remissão relativamente mais rápida, enquanto episódios afetivos, particularmente maníacos ou depressivos, podem demandar algumas semanas para resolução completa (WARRINGTON; BOSTWICK, 2006; KENNA *et al.*, 2011).

Embora menos frequentemente descritas, manifestações psiquiátricas podem surgir durante a redução da dose ou após a suspensão do corticoide. Relatos de casos documentaram aparecimento de sintomas maníacos e psicóti-

cos após a retirada da medicação, demonstrando que a relação temporal não se restringe exclusivamente ao período de exposição ativa (GOSTOLI *et al.*, 2025). Nesses casos, torna-se particularmente importante estabelecer o diagnóstico diferencial com síndrome de retirada de glicocorticoides, insuficiência adrenal, alterações metabólicas e transtornos psiquiátricos primários.

Fatores associados ao desenvolvimento de eventos neuropsiquiátrico

A dose é o fator de risco mais consistentemente reproduzido. Os dados clássicos do Boston Collaborative Drug Surveillance Program mostraram incidência de reações psiquiátricas em torno de 1,3% com até 40 mg/dia de prednisona, cerca de 4,6% entre 41 e 80 mg/dia e superior a 18% acima de 80 mg/dia, sendo o limiar de 40 mg/dia convencionalmente adotado como ponto de inflexão do risco, ainda que eventos ocorram com doses menores. O tempo de exposição influencia o fenótipo: a maioria dos casos surge nas primeiras duas semanas, com predomínio de sintomas maníacos e psicóticos nos quadros agudos, enquanto o uso crônico associa-se mais a sintomas depressivos e prejuízo cognitivo. A história psiquiátrica prévia, ao contrário do que sugere a intuição clínica, não se mostrou preditor robusto, e sua ausência não deve gerar falsa segurança. Merecem atenção ainda a hipoalbuminemia, que eleva a fração livre do fármaco e sua disponibilidade no SNC (relevante no lúpus e na síndrome nefrótica), as interações com inibidores do CYP3A4 e a própria doença de base, importante confundidor diagnóstico.

Populações de maior vulnerabilidade

Ao avaliarmos as populações de maior vulnerabilidade ao desenvolvimento de manifestações neuropsiquiátricas associadas à corticoterapia, observa-se que a identificação prévia de

indivíduos de maior risco permanece limitada. Embora determinados fatores clínicos tenham sido relacionados à maior ocorrência desses eventos, nenhum deles permite prever de forma isolada quais pacientes irão desenvolver sintomas durante o tratamento. Nesse sentido, a susceptibilidade parece resultar da interação entre características individuais, histórico psiquiátrico, exposição ao medicamento e condições clínicas concomitantes.

Dentre os fatores relacionados ao paciente, a presença de transtorno psiquiátrico prévio apresenta particular relevância. Em grande estudo populacional envolvendo mais de um milhão de indivíduos expostos a glicocorticoides orais, Lagerberg *et al.* (2026) observaram que pacientes com histórico de transtornos psiquiátricos apresentavam taxas absolutas substancialmente maiores de novos eventos que exigiram atendimento psiquiátrico especializado. O tratamento com glicocorticoides esteve associado tanto ao surgimento quanto à recorrência de transtornos depressivos, bipolares e de ansiedade, reforçando a necessidade de maior vigilância nessa população. De forma semelhante, Fardet *et al.* (2012) identificaram histórico neuropsiquiátrico prévio como fator associado a maior risco de manifestações graves durante a corticoterapia.

Dentro desse grupo, pacientes com transtornos do humor merecem atenção particular. A capacidade dos corticoides de produzir sintomas de ativação, hipomania e mania torna especialmente relevante o acompanhamento de indivíduos com transtorno bipolar, nos quais a exposição pode estar relacionada à desestabilização de um quadro previamente controlado. No estudo de Lagerberg *et al.* (2026), o risco de eventos relacionados ao transtorno bipolar mostrou-se particularmente elevado nas primeiras semanas após o início do tratamento. Entretanto, a presença de diagnóstico psiquiátrico

prévio não deve ser considerada condição necessária para o desenvolvimento dessas manifestações, uma vez que episódios maníacos e psicóticos também são amplamente descritos em indivíduos sem história psiquiátrica conhecida (GOSTOLI *et al.*, 2025).

A idade também pode modificar o perfil de vulnerabilidade. Pacientes idosos apresentam maior carga de fatores predisponentes ao desenvolvimento de alterações cognitivas e delirium, incluindo comprometimento cognitivo prévio, polifarmácia, alterações metabólicas e maior frequência de doenças sistêmicas graves. Em estudo populacional anterior, Fardet *et al.* (2012) observaram maior risco de delirium, confusão e desorientação entre indivíduos de maior idade expostos a glicocorticoides.

A associação entre sexo e risco de manifestações psiquiátricas permanece menos definida. Gostoli *et al.* (2025) identificaram sexo feminino entre os fatores potencialmente relacionados à maior susceptibilidade ao desenvolvimento de manifestações maníacas e psicóticas. Entretanto, estudos populacionais mais recentes não demonstraram diferenças consistentes na magnitude da associação entre corticoterapia e eventos psiquiátricos quando homens e mulheres foram analisados separadamente (LAGERBERG *et al.*, 2026).

Crianças e adolescentes constituem outra população de interesse, especialmente pela possibilidade de manifestações comportamentais distintas daquelas observadas em adultos. Alterações de humor, irritabilidade, agressividade, ansiedade, distúrbios do sono e, mais raramente, manifestações psicóticas foram descritas durante o tratamento com corticoides. Entretanto, a literatura pediátrica permanece heterogênea e fortemente influenciada pela doença de base e pelo esquema terapêutico utilizado. Revisões específicas demonstram ocorrência de efeitos psiquiátricos tanto durante o tratamento

quanto após sua suspensão, mas ainda não permitem estabelecer fatores de risco individuais ou uma relação dose–resposta precisa nessa população (DROZDOWICZ; BOSTWICK, 2014).

Além das características demográficas e psiquiátricas, a doença clínica que determinou a utilização do corticoide deve ser considerada na avaliação de vulnerabilidade. Doenças autoimunes, inflamatórias, oncológicas ou neurológicas podem, por si próprias, produzir alterações neuropsiquiátricas, enquanto hospitalização, infecção, distúrbios metabólicos, privação do sono e uso concomitante de outros medicamentos podem aumentar a susceptibilidade ou atuar como explicações alternativas para os sintomas observados. Essa sobreposição torna particularmente difícil estabelecer causalidade em alguns pacientes e reforça a necessidade de avaliação clínica ampla antes de atribuir uma nova manifestação exclusivamente à corticoterapia.

Manejo dos efeitos adversos neuropsiquiátrico

O manejo dessas manifestações baseia-se principalmente em relatos e séries de casos, com poucos estudos controlados. A primeira conduta recomendada, quando viável, é a redução da dose ou suspensão do corticoide, preferencialmente com desmame gradual até níveis fisiológicos (~7,5 mg/dia de prednisona equivalente), já que reduções muito rápidas podem, por si só, precipitar sintomas psiquiátricos de retirada (KENNA *et al.*, 2011; JUDD *et al.*, 2014; WARRINGTON; BOSTWICK, 2006).

Quando a suspensão não é possível ou há quadro agudo grave, indica-se tratamento farmacológico sintomático. Antipsicóticos atípicos constituem primeira linha para sintomas maníacos, mistos ou psicóticos, com resposta geralmente em dias a duas semanas; estabilizadores de humor (lítio, valproato, carbamazepina, lamotrigina) também são eficazes nesses

quadros. Para depressão, os ISRS (fluoxetina, sertralina, fluvoxamina em baixa dose) são preferíveis aos tricíclicos, cujo uso é controverso por poderem piorar agitação e psicose. O delírium responde a haloperidol ou antipsicóticos atípicos, e casos psicóticos depressivos refratários podem se beneficiar de eletroconvulsoterapia (KENNA *et al.*, 2011; WARRINGTON; BOSTWICK, 2006).

A avaliação sistemática de risco de suicídio é essencial em todos os pacientes sintomáticos, dada a frequência relevante de ideação suicida, especialmente nos quadros psicóticos. Para pacientes com histórico de reação psiquiátrica grave que necessitem retratamento, estratégias profiláticas (lítio, gabapentina, lamotrigina associada a clonazepam, valproato) têm sido descritas, sem eficácia consistentemente comprovada (KENNA *et al.*, 2011; WARRINGTON; BOSTWICK, 2006).

O tempo de resolução varia conforme a síndrome: delírium melhora em poucos dias; psicose, em mais de uma semana; quadros afetivos (depressão, mania) podem levar até seis semanas após a suspensão (KENNA *et al.*, 2011; WARRINGTON; BOSTWICK, 2006). Educação do paciente e monitoramento clínico contínuo durante o tratamento e a retirada são fundamentais para o reconhecimento precoce dessas complicações (NASEREDDIN *et al.*, 2024).

Estratégias preventivas, monitoramento e detecção precoce

A educação do paciente e de seus familiares é considerada um pilar fundamental para a detecção precoce de complicações (JUDD *et al.*, 2014; NASEREDDIN *et al.*, 2024). Nesse sentido, é essencial informar sobre a possibilidade de ocorrência de efeitos colaterais mentais e sobre a rapidez com que esses sintomas podem surgir, frequentemente dentro das primeiras uma a duas semanas de tratamento. Orientar o paciente a relatar imediatamente alterações de

humor, sono ou comportamento possibilita intervenções precoces, antes que o quadro clínico se agrave (KENNA *et al.*, 2011).

Diante da imprevisibilidade dessas reações, todos os pacientes devem ser monitorados durante o início da terapia, nas mudanças de dose e no período de retirada dos corticoides. Esse acompanhamento deve incluir uma avaliação sistemática em cada consulta, na qual o médico questione ativamente a presença de sintomas como insônia, irritabilidade, euforia, depressão e dificuldades de concentração. A avaliação do risco de suicídio também deve ser realizada em cada encontro clínico, especialmente entre pacientes que apresentam sintomas afetivos ou psicóticos, considerando a frequência relevante de ideação suicida relatada, estimada entre 33% e 40% em alguns quadros. Além disso, diante de sinais de agitação, é importante considerar a redução de estímulos ambientais e a adoção de medidas de segurança que possam prevenir danos ao próprio paciente ou a terceiros (JUDD *et al.*, 2014; WARRINGTON; BOSTWICK, 2006; KENNA *et al.*, 2011).

Embora não existam preditores universais para o desenvolvimento de manifestações neuropsiquiátricas associadas ao uso de corticoides, a vigilância deve ser redobrada em populações consideradas de maior risco, como idosos, que apresentam maior vulnerabilidade a quadros de delirium e demência; mulheres, que podem apresentar maior risco de depressão; pacientes com histórico psiquiátrico prévio; e indivíduos que utilizam doses superiores a 40 mg/dia de prednisona ou equivalente. Também é necessário considerar o uso de corticoides por vias não sistêmicas, como as vias inalatória e tópica, uma vez que essas formas de administração também podem apresentar potencial para suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e produzir efeitos sobre o sistema nervoso central (KENNA *et al.*, 2011).

Para pacientes com histórico de reações neuropsiquiátricas graves que necessitem obrigatoriamente de novos ciclos de tratamento com corticoides, estratégias profiláticas podem ser consideradas (KENNA *et al.*, 2011). Entre essas estratégias, destaca-se o uso de estabilizadores do humor, sendo que o lítio demonstrou eficácia na prevenção de recorrências de mania e psicose em pequenos estudos e relatos de casos.

Outros medicamentos, como o valproato de sódio, a gabapentina e a lamotrigina, esta última por vezes associada ao clonazepam, também são descritos como possíveis opções preventivas. Além disso, medidas voltadas à proteção cognitiva vêm sendo investigadas, destacando-se o uso de memantina ou lamotrigina para atenuar possíveis efeitos deletérios dos corticoides sobre a memória declarativa. Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), a hipoalbuminemia também foi identificada como um possível fator de risco para psicose induzida por esteroides, sugerindo que esse biomarcador possa contribuir para a estratificação inicial do risco (JUDD *et al.*, 2014).

Dessa forma, a parceria contínua entre médicos, pacientes e familiares mostra-se indispensável para a segurança do tratamento e para a otimização dos desfechos terapêuticos. A educação em saúde, associada ao monitoramento sistemático dos sintomas e à identificação dos fatores de risco, possibilita reconhecer precocemente alterações comportamentais e manifestações neuropsiquiátricas, favorecendo intervenções oportunas e contribuindo para a prevenção do agravamento dos quadros psiquiátricos associados à corticoterapia.

CONCLUSÃO

A presente revisão evidencia que os corticosteroides, embora constituam medicamentos

de grande relevância terapêutica, estão associados a manifestações neuropsiquiátricas de frequência e gravidade variáveis, abrangendo desde alterações leves e transitórias, como insônia, irritabilidade, ansiedade, labilidade emocional e alterações do humor, até manifestações clinicamente graves, como mania, psicose, delirium, depressão significativa e comportamento suicida. A ocorrência desses eventos pode ser observada tanto em indivíduos com histórico psiquiátrico prévio quanto naqueles sem antecedentes conhecidos, o que demonstra a importância de não restringir a vigilância a uma população específica.

Entre os fatores relacionados ao tratamento, a dose mostrou-se o elemento de associação mais consistente com o aumento do risco, especialmente em doses superiores a 40 mg/dia de prednisona ou equivalente, embora manifestações neuropsiquiátricas também possam ocorrer em doses menores. A temporalidade igualmente se mostrou relevante, com maior frequência de sintomas nas primeiras semanas de exposição e predomínio de manifestações de ativação, maníacas e psicóticas nesse período, enquanto a relação entre duração da terapia e

risco permanece menos estabelecida. Características individuais, como idade avançada, histórico de transtornos psiquiátricos, condições clínicas concomitantes e fatores que alteram a disponibilidade do fármaco, podem contribuir para a vulnerabilidade, mas não permitem prever isoladamente quais pacientes desenvolverão eventos adversos.

Nesse contexto, o manejo deve ser individualizado e considerar, quando clinicamente possível, a redução ou suspensão da corticoterapia, associada ao tratamento específico das manifestações neuropsiquiátricas e à avaliação do risco de suicídio nos casos indicados. A educação do paciente e de seus familiares, aliada ao monitoramento sistemático durante o início do tratamento, mudanças de dose e retirada do medicamento, constitui estratégia fundamental para a identificação precoce e prevenção do agravamento dos sintomas.

Diante da heterogeneidade dos achados e da escassez de estudos controlados sobre prevenção e tratamento, novas pesquisas são necessárias para esclarecer os mecanismos envolvidos, identificar marcadores de maior vulnerabilidade e estabelecer estratégias mais eficazes e seguras para o manejo dessas complicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM - BCDSP. Drug-induced convulsions: report from Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Lancet*, v. 300, p. 677, 1972.
- CIRIACO, M. *et al.* Corticosteroid-related central nervous system side effects. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, v. 4, S94, 2013. doi: 10.4103/0976-500X.120975.
- 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.
- DROZDOWICZ, L.B.; BOSTWICK, J.M. Psychiatric adverse effects of pediatric corticosteroid use. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 89, p. 817, 2014. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.010.
- FARDET, L. *et al.* Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *British Journal of Dermatology*, v. 157, p. 142, 2007. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07950.x.
- 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.
- JUDD, L.L. *et al.* Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects. *American Journal of Psychiatry*, v. 171, p. 1045, 2014. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13091264.
- KENNA, H.A. *et al.* Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: review with case report. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 65, p. 549, 2011. doi: 10.1111/j.1440-1819.2011.02260.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.
- LAGERBERG, T. *et al.* Oral glucocorticoids and risk of psychiatric and suicidal behaviour outcomes: population-based cohort study. *British Journal of Psychiatry*, v. 229, p. 43, 2026. doi: 10.1192/bjp.2025.128.
- LEWIS, D.A.; SMITH, R.E. Steroid-induced psychiatric syndromes: a report of 14 cases and a review of the literature. *Journal of Affective Disorders*, v. 5, p. 319, 1983. doi: 10.1016/0165-0327(83)90022-8.
- NASEREDDIN, L. *et al.* Corticosteroid-induced psychiatric disorders: mechanisms, outcomes, and clinical implications. *Diseases*, v. 12, 2024. doi: 10.3390/diseases12120300.
- WARRINGTON, T.P.; BOSTWICK, J.M. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 81, p.1361, 2006. doi: 10.4065/81.10.1361.