

Corticoterapia e Comportamento Suicidário – um caso clínico Glucocorticoid Therapy and Suicidal Behavior – a case report

SANDRA SILVA⁽¹⁾, NUNO MADEIRA⁽²⁾

Resumo

Os corticosteroides são medicamentos muito usados no alívio de sinais e sintomas derivados de muitas doenças, incluindo as inflamatórias e autoimunes, e são os anti-inflamatórios/imunossuppressores mais frequentemente prescritos em todo o mundo. Contudo, os corticosteroides podem também induzir efeitos adversos significativos. Consequências neuropsiquiátricas graves, incluindo psicose, mania, depressão, delirium, compromisso cognitivo, suicídio e tentativa de suicídio têm sido reportadas. Estes efeitos adversos ocorrem em até 60% dos doentes sob corticoterapia. Ainda assim, a previsão de tais efeitos é difícil, e os riscos variam com a idade, género, posologia, antecedentes psiquiátricos e alguns marcadores biológicos.

Apresentamos um caso clínico de um doente sem antecedentes psiquiátricos, que faz uma tentativa de suicídio durante o tratamento com corticosteroides, e realizamos uma revisão da literatura usando a base de dados PubMed.

A educação, tanto dos doentes quanto das suas famílias, acerca destes eventos adversos, e o aumento do nível de alerta por parte dos médicos acerca da sua ocorrência, poderá facilitar uma monitorização mais rigorosa. Quando a redução da dose de corticoterapia não for suficiente para o controlo da sintomatologia, será importante o tratamento sintomático com psicotrópicos.

Palavras-chave:

“Corticosteroides”;
“Glucocorticoides”;
“Ideação Suicida”;
“Suicídio”

Recebido em
13-01-2016
Aprovado em
11-04-2016

⁽¹⁾ Médica Interna de Psiquiatria, Serviço de Psiquiatria – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

⁽²⁾ Assistente Hospitalar, Serviço de Psiquiatria – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Assistente Convidado, Serviço de Psicologia Médica – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Autor correspondente:

Sandra Silva
Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal
Telefone: 239 400 400
E-mail: sandraffgsilva@gmail.com

Abstract

Corticosteroids are widely used to relieve signs and symptoms arising from many diseases including inflammatory and autoimmune disorders, and they are the most commonly prescribed anti-inflammatory/immune-suppressant medications all around the world. However, corticosteroids also can induce significant adverse effects. Severe neuropsychiatric consequences including psychosis, mania, depression, delirium, cognitive impairment, suicide and suicide attempt have been reported. These adverse effects occur in up to 60% of patients taking corticosteroids. Although, prediction of such effects is difficult, and risks vary with age, gender, dosage, prior psychiatric history, and several biological markers.

We present a clinical case about a patient with no psychiatric history who makes a suicide attempt during the treatment with corticosteroids, and conduct a literature review by using PubMed database.

Key Words:

“Corticosteroids”;
“Glucocorticoids”;
“Suicidal Ideation”;
“Suicide”

Educating patients and their families about these adverse events and increasing physician's awareness about their occurrence could improve clinical monitoring. When a reduced dosage of glucocorticoids is not sufficient to control the symptomatology, symptomatic treatment with psychotropics can be imperative.

INTRODUÇÃO

Os corticosteroides são uma classe de medicamentos frequentemente prescrita, usada como imunossupressor e anti-inflamatório. Desde a sua introdução na prática clínica, em 1950, são utilizados no tratamento de múltiplas condições médicas, sejam elas do âmbito osteoarticular, alérgico, pulmonar, reumatológico, gastrointestinal, oftalmológico, dermatológico, assim como em doenças neoplásicas e na prevenção da rejeição de transplantes⁽¹⁾. Para além disso, são também frequentemente usados para prevenir efeitos adversos da quimioterapia sistémica tal como náuseas e vômitos⁽²⁾. Só nos Estados Unidos da América, anualmente, são realizadas cerca de 44,3 milhões de prescrições de glucocorticoides por via oral⁽¹⁾.

Os efeitos adversos sistémicos desta classe farmacológica, tal como diabetes, osteoporose, infeções, glaucoma ou cataratas, estão já bem documentados. Contudo, os efeitos adversos neuropsiquiátricos não têm sido tão extensivamente descritos⁽³⁾. Os dados à nossa disposição são atualmente de dois tipos: raros estudos quantitativos, prospetivos ou retrospectivos, apreciando na população geral a frequência e a natureza dos problemas psicológicos ou psiquiátricos induzidos pela corticoterapia, sendo os seus critérios diagnósticos, em regra, sumários; relatos de caso, qualitativamente mais precisos⁽⁴⁾.

Estudos retrospectivos indicam que as perturbações neuropsiquiátricas induzidas pela corticoterapia têm uma prevalência de 1 a 50% nos doentes tratados com estes fármacos⁽⁵⁾. Segundo Kusljic, este valor será superior, atingindo até 60%⁽⁶⁾. As perturbações mentais induzidas pelos corticosteroides são comuns, e os sintomas variam desde ansiedade e irritabilidade, a sintomas cognitivos, afetivos ou psicóticos, podendo inclusivamente surgir ideação suicida⁽⁷⁾. Segundo Fardet *et al*, os doentes sob corticoterapia têm um risco de suicídio, ou de tentativa de suicídio, cinco a sete vezes superior em comparação com população não tratada⁽⁵⁾.

Neste artigo, os autores descrevem um caso clínico de uma tentativa de suicídio grave num doente sem antecedentes psiquiátricos e recentemente medicado com metilprednisolona em doses elevadas, e apresentam uma revisão da literatura com base na PubMed.

CASO CLÍNICO

F., homem de 55 anos, casado e encarregado de construção civil, foi trazido ao Serviço de Urgência no contexto de intoxicação medicamentosa voluntária com 20 comprimidos de perindopril e 40 comprimidos de varfarina (perfazendo um total de 200 mg). Não havendo evidência de hemorragia ativa, realizou, ainda assim, vitamina K sob a forma endovenosa e

ficou sob vigilância na Unidade de Internamento de Curta Duração (UICD). Não se verificaram intercorrências durante a permanência nesta unidade e o doente foi transferido para o Serviço de Psiquiatria.

À observação, o doente apresentava ideação suicida desde há cerca de um mês, estruturada e com plano suicidário, apurando-se reação depressiva prolongada e insónia persistente, no contexto de queixas álgicas relativas a comorbilidades prévias, tendo sido apurados também fatores de stresse na esfera laboral.

Sem seguimento psiquiátrico prévio, apresentava como antecedentes médicos: dois enfartes lacunares, trombofilia, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, litíase renal e adenoma (incidentaloma) da glândula supra-renal.

À data encontrava-se medicado com varfarina 5 mg id, perindopril 10 mg id, amlodipina 10 mg id, metformina 850 mg 3id e pantoprazol 20 mg id. Por suspeita de artrite psoriática em estudo, estava medicado com corticosteroides há um mês e meio. Por má compreensão do esquema posológico, o doente terá tomado uma dose diária superior àquela que havido sido prescrita (48 mg/dia em vez das 32 mg/dia prescritas durante a primeira semana de tratamento, mantendo 32 mg/dia seguidamente até ao comportamento suicidário).

Trata-se de um doente com história familiar de suicídio consumado (pai, na sétima década de vida, por enforcamento, desconhecendo-se antecedentes psiquiátricos) e de tentativa de suicídio (irmão, por intoxicação medicamentosa voluntária, desconhecendo-se idade à data do sucedido, apurando-se antecedentes de depressão).

Ao longo do internamento, verificou-se uma evolução favorável em termos psicopatológicos, com melhoria a nível do humor e do sono, tendo tido alta clinicamente estabilizado, com humor eutímico e ritmos biológicos regularizados. Foi orientado para consulta externa de Psiquiatria, tendo ficado medicado com os seguintes psicofármacos: escitalopram 20 mg id, quetiapina 50 mg id e diazepam 10 mg id.

DISCUSSÃO

A incidência e o risco de comportamentos suicidários e de perturbações neuropsiquiátricas graves em pessoas tratadas com corticosteroides sistémicos são pouco conhecidos⁽⁵⁾.

Em 1972, o *Boston Collaborative Drug Study* reportou efeitos adversos neuropsiquiátricos em 1,3% dos doentes tratados com doses diárias iguais ou in-

feriores a 40 mg de prednisona; em 4,6% dos doentes tratados com doses diárias entre 40 a 80 mg de prednisona; e em 18,4% dos doentes tratados com doses superiores a 80 mg por dia de prednisona⁽⁸⁾. Efeitos neuropsiquiátricos após o uso prolongado ou suspensão destes fármacos têm sido também reportados em relatos de caso, contudo o risco de efeitos neuropsiquiátricos é superior com o uso de corticosteroides de longa ação (como a dexametasona, betametasona ou triancinolona) comparativamente com o uso de corticosteroides de ação curta (como a prednisona, prednisolona, metilprednisolona ou deflazacorte) no aparecimento, essencialmente, de depressão por suspensão de corticoides, *delirium*, confusão ou desorientação⁽¹⁾.

Segundo Naber *et al*, existe um curto espaço de tempo entre o início da corticoterapia e o início dos sintomas neuropsiquiátricos, referindo-se este aos 3 primeiros dias de tratamento⁽⁹⁾. Já Nishimura *et al* apontam o momento de surgimento dos sintomas até cerca dos 12,5 dias de tratamento⁽¹⁰⁾. De acordo com diversos estudos realizados, espera-se que 39% dos casos surjam na primeira semana de tratamento e 62% dentro de duas semanas do início do mesmo. De acordo com Hall *et al*, 86% dos doentes vão apresentar pelo menos um sintoma neuropsiquiátrico induzido por corticosteroides na semana seguinte à introdução dos mesmos⁽⁴⁾.

Estão descritos alguns fatores de risco para o aparecimento dos sintomas neuropsiquiátricos, são eles: dose diária e dose inicial de corticosteroides, antecedentes psiquiátricos, género e idade. Doses diárias superiores associam-se a maior risco. Para além disso, a dose diária com que é iniciado o tratamento é, também ela, preditiva de efeitos adversos neuropsiquiátricos. Segundo Fardet *et al*, a existência de antecedentes psiquiátricos está associada a um maior risco, contrariamente ao que havia sido encontrado em estudos anteriores, enquanto o tratamento prévio com corticosteroides está associado a um risco inferior⁽⁵⁾. Relativamente ao género, as mulheres têm um risco aumentado de desenvolver depressão, e um risco reduzido para o desenvolvimento de mania, *delirium*, confusão ou desorientação⁽⁵⁾. Nos doentes sob corticoterapia, o risco de depressão, mania, *delirium*, confusão e desorientação tem tendência a aumentar com a idade; já o contrário é observado para os comportamentos suicidários (mais frequentes em indivíduos entre os 18 e os 50 anos) e a perturbação de pânico (que foi mais observada nos indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e os 30 anos)

(5). Quando são considerados apenas os doentes que receberam múltiplos ciclos de corticoterapia, a história prévia de perturbação neuropsiquiátrica induzida pela corticoterapia, está associada a um risco superior de recorrência da mesma perturbação no tratamento subsequente, reduzindo a probabilidade de ser desenvolvida outra perturbação neuropsiquiátrica⁽⁵⁾.

Fardet *et al*, no seu estudo de coorte prospetivo publicado em 2012 envolvendo 372.696 doentes a realizar tratamento com corticosteroides, relataram a ocorrência de 19 suicídios consumados e 90 tentativas de suicídio⁽⁵⁾.

Matsumoto *et al* descreveram um caso de uma doente de 68 anos de idade que experienciava sintomas depressivos severos depois de ter realizado dois ciclos de tratamento com corticosteroides, durante a quimioterapia, que acaba por cometer suicídio. De acordo com os autores, as relações temporais e dose-resposta sugerem uma possível associação entre os sintomas depressivos e a corticoterapia⁽²⁾.

Chan *et al* reportaram, em 2009, um caso clínico de um jovem de 20 anos de idade, sem antecedentes psiquiátricos, que experienciava um início agudo de ideação suicida enquanto se encontrava a ser tratado com prednisona por meningite tuberculosa⁽⁷⁾. De acordo com a literatura prévia, a ideação suicida secundária a corticosteroides apenas havia sido reportada em associação com sintomas psicóticos e associada a estados de humor de mania ou depressão, que, no caso descrito por Chan *et al*, seriam inexistentes. O mecanismo subjacente a tal facto é ainda pouco claro, sendo sugerido por alguns autores que a perturbação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e a sua interferência com o *turnover* reduzido da serotonina pode desempenhar um papel na formação da ideação suicida⁽¹¹⁾.

Uva descreveu também um caso de uma mulher de 59 anos de idade, emocionalmente estável, que tenta o suicídio durante o tratamento com corticosteroides⁽¹²⁾.

Em 2011, Woo *et al* avaliaram a relação entre as taxas de suicídio nos Estados Unidos e as prescrições de fármacos para a rinite alérgica, ou seja, os corticosteroides intranasais e anti-histamínicos não sedativos, no período de 1999 a 2002. Curiosamente, o volume de prescrição de corticosteroides intranasais estava associado a um risco suicida mais baixo, comparativamente com o de anti-histamínicos, que se associava a um risco de suicídio ligeiramente maior. De notar que, segundo os autores, a possibilidade do uso concomitante de antidepressivos foi salvaguar-

dada e não afetava a relação em estudo. Este foi o primeiro estudo publicado relatando uma associação entre corticosteroides intranasais e uma taxa de suicídio reduzida, devendo, portanto, ser considerado preliminar e carecendo de investigação posterior mais aprofundada⁽¹³⁾.

Os corticosteroides sintéticos vieram revolucionar o tratamento de inúmeras condições médicas. Estes são, muitas das vezes, a única opção disponível para um tratamento eficaz em diversas doenças graves e potencialmente fatais. E note-se que, apesar da dimensão dos factos descritos ao longo do presente trabalho, são muitos os doentes que não experienciam qualquer efeito adverso neuropsiquiátrico⁽¹⁾. Ainda assim, é inegável que os sintomas neuropsiquiátricos estão entre os efeitos adversos mais perturbadores referidos pelos doentes.

A verdade é que não existem ainda muitos estudos disponíveis acerca da real incidência e fatores de risco predisponentes ao surgimento deste tipo de sintomas⁽⁵⁾. E apesar dos fatores de risco já referidos, não é atualmente possível prever quais os doentes que irão desenvolver estes efeitos durante um determinado ciclo de corticoterapia⁽¹⁾.

Uma monitorização apertada dos efeitos adversos neuropsiquiátricos, como alterações do humor, memória, pensamento ou comportamento, vai permitir que o medicamento seja atempadamente suspenso, ou que uma redução de dose seja ponderada, nos doentes que desenvolvam tais reações, sendo este o procedimento de primeira linha nestas situações⁽⁵⁾.

Evidências preliminares acerca dos medicamentos que podem ajudar a prevenir ou tratar sintomas neuropsiquiátricos induzidos pela corticoterapia derivam, essencialmente, de relatos de caso e de um número limitado de estudos clínicos, não existindo *guidelines* claras acerca deste tema. Esses estudos apontam para algumas recomendações, e, nomeadamente, no que respeita ao surgimento de sintomas depressivos, estes parecem melhorar com o uso de inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) ou de inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSNA), mas não de antidepressivos tricíclicos⁽¹⁾. Hall *et al* descreveram, inclusivamente, 4 casos de agravamento sintomático com o uso de antidepressivos tricíclicos⁽¹⁴⁾.

A prescrição de corticosteroides deve ser criteriosa, e, se necessária, por falta de outras opções terapêuticas mais seguras, a família do doente deverá ser alertada para o possível aparecimento de sintomas neuropsiquiátricos⁽⁵⁾.

Dada a potencial gravidade e custo dos efeitos adversos neuropsiquiátricos induzidos pela corticoterapia, novos estudos controlados para melhor caracterizar esta problemática e desenvolver estratégias de prevenção seriam bastante úteis. Para além disso, o avanço na área da farmacogenética poderá ser determinante na identificação de polimorfismos associados a um maior risco, apesar do tamanho das amostras ne-

cessárias para este tipo de estudo poder ser um desafio⁽¹⁵⁾.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos revisores sugestões e comentários que contribuíram para melhorar o artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. JUDD LL, SCHETTLER PM, BROWN ES, WOLKOWITZ OM, STERNBERG EM, BENDER BG *et al.* Adverse Consequences of Glucocorticoid Medication: Psychological, Cognitive, and Behavioral Effects. *Am J Psychiatry*. 2014; 171:1045-51.
2. MATSUMOTO Y, SHIMIZU K, KINOSHITA H, SHIMIZU C, UCHITOMI Y. Suicide Associated with Corticosteroid Use During Chemotherapy: Case Report. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40(2):174-6.
3. BROWN ES. Effects of Glucocorticoids on Mood, Memory, and the Hippocampus, Treatment and Preventive Therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1179:41-55.
4. RICOUX A, GUITTENY-COLLAS M, SAUVAGET A, DELVOT P, POTTIER P, HAMIDOU M *et al.* Troubles psychiatriques induits par la corticothérapie orale: mise au point sur la nature, l'incidence, les facteurs de risque et le traitement. *La Revue de Médecine Interne*. 2013; 34:293-302.
5. FARDET L, PETERSEN I, NAZARETH I. Suicidal Behavior and Severe Neuropsychiatric Disorders Following Glucocorticoid Therapy in Primary Care. *Am J Psychiatry*. 2012; 169:491-7.
6. KUSLJIC S, MANIAS E, GOGOS A. Corticosteroid-induced psychiatric disturbances: It is time for pharmacists to take notice. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2015 Jun 4; pii: S1551-7411(15)00116-3.
7. CHAN C, SHAW T. Suicidality induced by steroid treatment. *The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*. 2009; 43(5):484.
8. THE BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1972; 13:694-698.
9. NABER D, SAND P, HEIGL B. Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days's corticosteroid treatment. A prospective study. *Psychoneuroendocrinology*. 1996; 21:25-31.
10. NISHIMURA K, HARIGAI M, OMORI M, SATO E, HARA M. Blood-brain barrier damage as a risk factor for corticosteroid-induced psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. *Psychoneuroendocrinology*. 2008; 33:395-403.
11. BRAUNIG P, BLEISTEIN J, RAO ML. Suicidality and corticosteroid-induced psychosis. *Biol Psychiatry*. 1989; 26:209-210.
12. UVA JL. Corticosteroid-Induced Suicide Attempt. *Annals of Emergency Medicine*. 1996; 28:376-7.
13. WOO JM, GIBBONS RD, QIN P, KOMAROW H, KIM JB, ROGERS CA, *et al.* Suicide and prescription rates of intranasal corticosteroids and nonsedating antihistamines for allergic rhinitis: an ecological study. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(10):1423-8.
14. HALL RC, POPKIN MK, KIRKPATRICK B. Tricyclic exacerbation of steroid psychosis. *J Nerv Ment Dis*. 1978; 166:738-42.
15. KENNA HA, POON AW, ANGELES CP, KORAN LM. Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: Review with case report. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2011; 65:549-560.