

ÁDRISON MACHADO ORTEGA  
ALINE BURATTI  
JAQUELINE PEREIRA DA SILVA  
AMANDA TOLEDO RODRIGUES ANSELMO  
GILBERTO DE SOUZA JUNIOR  
CÁSSIA REGINA DA SILVA NEVES CUSTÓDIO  
VANIA CHRISTINA GAROFALO FIDALGO

# SONOLÊNCIA DIURNA EXCESSIVA EM ESTUDANTES DE MEDICINA EM UMA UNIVERSIDADE SITUADA NA REGIÃO DO ALTO TIETÊ

## EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS IN MEDICAL STUDENTS FROM A UNIVERSITY LOCATED IN THE ALTO TIETÊ REGION

### Resumo

**Introdução:** A rotina acadêmica dos estudantes de medicina pode interferir no ciclo sono-vigília, favorecendo a manifestação da sonolência diurna excessiva (SDE). Esta compromete a qualidade de vida e a capacidade de raciocínio, além de gerar fadiga e risco de acidentes. Tal fato remete à importância de aprofundar os estudos sobre o tema e sua prevalência entre estudantes do curso de medicina que possuem uma sobrecarga de atividades.

**Objetivo:** Verificar a frequência da SDE em acadêmicos do curso de medicina, bem como identificar a chance de ocorrência da sintomatologia da SDE em diferentes etapas do curso de graduação.

**Método:** Aplicação do Questionário de Fletcher & Lockett para avaliação dos distúrbios do sono nos alunos do primeiro ao quarto ano de medicina de uma instituição particular de ensino. O estudo foi transversal quantitativo, e os dados coletados foram analisados no programa R, versão 3.5.1 (R Core Team, 2018).

**Resultados:** A prevalência de sintomas pelo menos leve (escore acima de 1) foi verificada em 44% dos estudantes, e 6% apresentaram escore diário próximo a 2, correspondendo a um grau de acometimento moderado, expressando sinais da SDE, em especial as mulheres, que apresentam sintomatologia intensificada.

**Conclusão:** A sobrecarga de atividades ao longo do curso pode comprometer significativamente o ciclo sono-vigília, resultando no aparecimento de sintomas da SDE, que, uma vez identificados, devem servir para

promover ações que busquem prevenir e alertar os estudantes quanto aos seus riscos.

**Palavras-chave:** Sonolência, qualidade de vida, estudantes de medicina.

### Abstract

**Introduction:** The academic routine of medical students can interfere with their sleep-wake cycle and contribute to the development of excessive daytime sleepiness (EDS). This condition impairs the individual's quality of life and reasoning capacity, in addition to causing fatigue and risk of accidents. This fact points to the importance of expanding studies on the topic and investigating its prevalence among medical students, which often have an overload of activities.

**Objective:** To assess the frequency of EDS among undergraduate medical students, as well as to identify the chance of occurrence of EDS symptoms at different stages of the graduation course.

**Method:** The Fletcher and Lockett Questionnaire for the assessment of sleep disorders was applied to students attending years 1 to 4 at a private medical school. The study was cross-sectional and quantitative, and the data collected were analyzed using the R software version 3.5.1 (R Core Team, 2018).

**Results:** The prevalence of at least mild symptoms (score >1) was observed in 44% of the students, and 6% had a daily score close to 2, corresponding to a moderate degree of severity, showing signs of EDS, especially among women, who showed intensified symptoms.

ÁDRISON MACHADO ORTEGA<sup>1</sup>, ALINE BURATTI<sup>1</sup>, JAQUELINE PEREIRA DA SILVA<sup>1</sup>,  
AMANDA TOLEDO RODRIGUES ANSELMO<sup>1</sup>, GILBERTO DE SOUZA JUNIOR<sup>1</sup>,  
CÁSSIA REGINA DA SILVA NEVES CUSTÓDIO<sup>2</sup>, VANIA CHRISTINA GAROFALO FIDALGO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) de Medicina, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP. <sup>2</sup> Doutora em Ciências Básicas pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. Professora de Fisiologia, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP. <sup>3</sup> Médica assistente, Serviço de Neurologia e Neurocirurgia, Instituto de Neurologia e Neurocirurgia (INEC), Mogi das Cruzes, SP. Médica Neurologista e Neurocirurgiã, Santa Casa de Misericórdia de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP.

**Conclusion:** The overload of activities throughout the medical curriculum may significantly affect the students' sleep-wake cycle, resulting in the onset of EDS symptoms that, once identified, should be followed by actions to prevent them and to warn students about their risks.

**Keywords:** Somnolence, quality of life, medical students.

### INTRODUÇÃO

O sono é uma função biológica essencial à vida. Ele caracteriza-se como um estado comportamental que permite a restauração da energia física e cognitiva, como, por exemplo, a consolidação da memória e alterações fisiológicas que influenciam o desempenho físico, ocupacional, social e o processo de aprendizagem. Condições biológicas ou ambientais que modifiquem a qualidade do sono podem gerar a sonolência diurna excessiva (SDE), condição que se caracteriza pela propensão aumentada de dormir durante os períodos de vigília, resultando em lapsos de sono não intencionais que, conseqüentemente, prejudicam os processos fisiológicos, as atividades cotidianas e a qualidade de vida dos indivíduos<sup>1-6</sup>.

O ciclo sono-vigília é controlado pelo ritmo circadiano, que é originado pelos núcleos supraquiasmáticos (NSQ), associados à influência de fatores internos e externos que coordenam esses padrões gerados endogenamente em um período aproximado de 24 horas. Desse modo, fatores externos, como a presença ou ausência de luz, e fatores internos, como a produção de melatonina pela glândula pineal, podem influenciar significativamente esse padrão sono-vigília através de sinais que são transmitidos aos neurônios do NSQ. Sendo assim, indivíduos que atuam em atividades que exigem a mudança constante de horários de trabalho, principalmente naquelas que têm uma carga horária atribulada, como os profissionais de saúde e acadêmicos do curso de medicina, têm uma propensão a uma alteração do ciclo sono-vigília e a desenvolver a SDE<sup>7-11</sup>.

A rotina de estudos e atividades extracurriculares, a competitividade e o conseqüente estresse em busca de maior rendimento acadêmico são situações frequentes no cotidiano dos estudantes de medicina. Esses fatores podem interferir negativamente no ciclo sono-vigília, uma vez que os estudantes optam em

substituir as horas de sono por longos períodos de vigília, com objetivo de cumprir suas tarefas e atingir seus objetivos. Esse comportamento compromete drasticamente a quantidade e a qualidade do sono, por meio da fragmentação e da restrição, resultando em uma diminuição do desempenho na realização de atividades do cotidiano, devido à incapacidade do indivíduo de manter tanto a concentração como o domínio psicológico. Adicionalmente, pode-se observar nesses indivíduos outras alterações que podem impactar o seu convívio social, como alterações no humor, além de maior ocorrência de outras patologias frequentes nessa população, sendo elas a depressão e a síndrome de *burnout*<sup>1,5,11-14</sup>.

Nota-se que a SDE promove uma redução da capacidade de raciocínio e de respostas psicomotoras que, acompanhada à fadiga, pode gerar acidentes no trabalho ou no trânsito, pois a qualidade do sono está ligada à plasticidade cerebral. Nessas condições, o equilíbrio na liberação de vários neurotransmissores, como a serotonina e a dopamina, encontra-se comprometido. Essa maior tendência a riscos pode aumentar a ocorrência de erros na prática médica, o que poderia tornar-se um problema de saúde pública, uma vez que envolve tanto a saúde do paciente como a do estudante de medicina e de médicos já formados<sup>1,10,11,15,16</sup>.

Sendo assim, a análise da SDE no estudante de medicina durante as suas atividades acadêmicas e sociais torna-se importante, pois o comprometimento da função biológica do sono pode ter um impacto negativo na qualidade de vida desses indivíduos, considerando o fato de que, em longo prazo, torna-se prejudicial para a saúde do profissional e, conseqüentemente, pode afetar a capacidade de cuidado aos pacientes. Diante desses fatores, este estudo visa investigar a frequência da SDE em acadêmicos do curso de medicina, bem como identificar a chance de ocorrência da sintomatologia da SDE em diferentes etapas do curso de graduação<sup>11,12,17-19</sup>.

### MÉTODO

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), sob o protocolo CAAE nº 78874317.0.0000.5497 e parecer nº 2.298.042. Antes da participação da pesquisa, os voluntários receberam todas as informações

ÁDRISON MACHADO ORTEGA  
ALINE BURATTI  
JAQUELINE PEREIRA DA SILVA  
AMANDA TOLEDO RODRIGUES ANSELMO  
GILBERTO DE SOUZA JUNIOR  
CÁSSIA REGINA DA SILVA NEVES CUSTÓDIO  
VANIA CHRISTINA GAROFALO FIDALGO

relacionadas ao objetivo do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A pesquisa foi realizada na UMC, uma instituição particular de ensino, e aplicada aos alunos do curso de medicina regularmente matriculados entre o primeiro e o quarto ano, somando um total de 360 alunos. A população foi calculada com intervalo de confiança de 95%, sendo utilizada uma amostragem aleatória simples e com erro de 5%, resultando numa população mínima de 187. No total, 189 alunos participaram da pesquisa como voluntários (52,5% de adesão). O Questionário de Fletcher & Lockett<sup>20</sup>, apresentado como Apêndice ao presente artigo, foi utilizado para avaliação da sintomatologia da SDE, por meio dos seguintes dados psicométricos: sonolência diurna (questões 1-9); ronco e apneia (15-18 e 21); sono (questões 12, 14, 19 e 20); queixas associadas (questões 10, 11, 13, 22, 23, 24 e 25)<sup>20</sup>. O estudo abrange amplos aspectos do sono e, por si só, é uma ferramenta poderosa, e é por isso que já foram descritas diversas adaptações na literatura e utilizadas em estudos brasileiros<sup>21-23</sup>.

O estudo realizado foi descritivo e de corte transversal quantitativo. Os questionários foram aplicados em dias diferentes em cada turma e respondidos em sala de aula pelos alunos presentes.

A seleção dos participantes deste estudo compreendeu o seguinte critério de inclusão: estudantes graduandos do primeiro ao quarto ano do curso de medicina da UMC, tendo sido excluídos os estudantes graduandos do quinto e do sexto ano, por participarem dos estágios no internato, realizados em diversos locais de acesso indisponível.

A coleta de dados foi realizada por cinco pesquisadores, no período de dezembro de 2017 a junho de 2018, sendo que a duração do preenchimento de cada questionário durou em média 5 minutos.

Todos os dados coletados foram armazenados e analisados no programa R, versão 3.5.1 (R Core Team, 2018). Variáveis demográficas e clínicas dos pacientes foram submetidas a uma análise descritiva para a caracterização da população de estudo. A variável escore foi obtida a partir do Questionário de Fletcher & Lockett<sup>20</sup>, composto de 25 questões sobre a sintomatologia da SDE. Foram atribuídas notas às respostas das questões: nota 0 para a resposta nunca,

1 para muito raro, 2 ocasionalmente, 3 frequentemente. As notas são atribuídas a uma variável R, cujo valor inicial é 0; ao final, esta conterà a somatória da pontuação total das questões. Após atribuir todas as respostas das 25 questões à variável R, esta então é dividida pela variável H, cujo valor inicial é de 25; contudo, a cada resposta não aplicável do questionário, subtrai-se o valor 1 da variável H. Ao final, divide-se R por H e obtém-se um escore sintomatológico de SDE, criando assim um algoritmo, discriminado abaixo para facilitar o entendimento.

#### Algoritmo

1. Criar duas variáveis: R de valor 0 e H de valor 25.
2. Analisar a resposta da questão 1.
3. Se a resposta for nunca, então  $R + 0$ .
4. Se a resposta for muito raro, então  $R + 1$ .
5. Se a resposta for ocasionalmente, então  $R + 2$ .
6. Se a resposta for frequentemente, então  $R + 3$ .
7. Se a resposta for não aplicável, então  $H - 1$ .
8. Repetir passos de 2 a 7 para as questões 2 a 25.
9. Dividir R por H.
10. Obter o escore de acometimento.

Quanto mais o escore estiver próximo a 3, mais acometidos pela sintomatologia; quanto mais próximo de 0, menos acometidos; portanto, o escore varia de 0 a 3 e tende a demonstrar o acometimento da SDE pelos pacientes.

#### Escore

0. Nenhum acometimento.
1. Acometimento leve.
2. Acometimento intermediário.
3. Acometimento severo.

A partir dos dados obtidos na variável escore, sendo esta contínua e visando evitar a aleatoriedade e anormalidade da distribuição dos resultados, os dados do escore foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk. A partir desses dados, foi obtido um gráfico de densidade e probabilidade de distribuição, cujo objetivo baseia-se em confrontar a hipótese de nulidade [a média não difere de uma média teórica sob distribuição normal ( $\mu_{\text{dados}} = \mu_{\text{normal}}$ )] com a alternativa [a média difere de uma média teórica sob distribuição normal ( $\mu_{\text{dados}}$

**ÁDRISON MACHADO ORTEGA<sup>1</sup>, ALINE BURATTI<sup>1</sup>, JAQUELINE PEREIRA DA SILVA<sup>1</sup>,  
AMANDA TOLEDO RODRIGUES ANSELMO<sup>1</sup>, GILBERTO DE SOUZA JUNIOR<sup>1</sup>,  
CÁSSIA REGINA DA SILVA NEVES CUSTÓDIO<sup>2</sup>, VANIA CHRISTINA GAROFALO FIDALGO<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmico[a] de Medicina, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP. <sup>2</sup> Doutora em Ciências Básicas pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. Professora de Fisiologia, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP. <sup>3</sup> Médica assistente, Serviço de Neurologia e Neurocirurgia, Instituto de Neurologia e Neurocirurgia (INEC), Mogi das Cruzes, SP. Médica Neurologista e Neurocirurgiã, Santa Casa de Misericórdia de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP.

≠  $\mu$ normal]). Utilizando a mesma ferramenta, a variável idade também foi testada, a fim de comprovar que o estudo é específico para a faixa etária dos alunos de medicina e, portanto, possui distribuição específica dos universitários.

As variáveis qualitativas ordinais (ano em que o aluno está cursando) e nominais (sexo, etnia e estado civil) foram utilizadas como preditoras no modelo matemático para descrever os escores relacionados ao distúrbio do sono (SDE). Face aos tipos de variáveis explicadas anteriormente, foi escolhida a abordagem de análise por meio de modelos lineares generalizados. Como a variável dependente escore apresentou distribuição normal, utilizou-se a família gaussiana e identidade como função de ligação. Com esses pressupostos, foram testados modelos diferentes e escolhido o mais ajustado por meio do critério de Akaike (AIC).

Escolheu-se o modelo composto por quatro parâmetros, devido ao menor valor de AIC observado, comparando-se com os demais. Foi encontrado que o gênero dos participantes interferiu significativamente no escore de SDE nos alunos de medicina. Realizou-se então o teste de Tukey para comprovar a diferença dos escores obtidos em estudantes dos sexos masculino e feminino.

Vislumbrando a possibilidade de encontrar diferenças nos escores de SDE entre os períodos dos alunos de medicina da UMC, realizou-se uma análise de inferenciais não paramétricos de risco, com o objetivo de determinar a *odds ratio* (OR) para alunos com escore superior a 1 (acometimento leve) e assim tentar identificar em quais períodos os alunos estão mais susceptíveis ou têm maior probabilidade de desenvolver SDE.

**RESULTADOS**

Entre os 360 alunos que compõem o primeiro, segundo, terceiro e quarto anos do curso de medicina, 189 alunos se voluntariaram para responder o questionário. A distribuição dos mesmos ocorreu da seguinte forma: 24,9% (n = 47) homens e 75,1% (n = 142) mulheres, sendo a maioria de raça branca. Além disso, 97,1% (n = 185) da amostra são solteiros, sendo que 34,4% (n = 65) estão no primeiro ano, 16,4% (n = 31) no segundo ano, 26,5% (n = 50) no terceiro ano e 22,8% (n = 43) estão no quarto ano. A média das idades é de 22,35 [desvio padrão (DP) = 2,84] anos, e a idade máxima e mínima são de 35 e 18 anos, respectivamente (Tabela 2).

A partir das respostas obtidas no Questionário de Fletcher & Lockett<sup>20</sup>, verificou-se que em relação às atividades de lazer, 37% (n = 70) dos alunos ocasionalmente cochilam assistindo TV ou no cinema, e 31,2 % (n = 59) ocasionalmente cochilam durante a leitura de jornais, revistas ou livros.

Ao conversar com alguém pessoalmente ou no telefone, 74,6% (n = 140) nunca cochilaram; 52,4% não ficaram sonolentos no tráfego ou ao dirigir automóveis (n = 99) ou mesmo cochilaram nos semáforos, sendo que 78,3% (n = 148) nunca se envolveram em acidentes de carro por causa da sonolência. No que se refere à realização de trabalhos habituais, 33,7% (n = 64) relataram que nunca cochilaram em lugares públicos. No quesito psíquico, 41,3% (n = 78) ocasionalmente ficam sonolentos quando estão inativos ou chateados, enquanto que 47,6% (n = 90) ocasionalmente chegaram a cochilar quando precisavam ficar acordados.

Em relação a sintomas e aspectos físicos, 38,6% (n = 73) referem que muito raramente acordam pela manhã com

**Tabela 1** - Seleção de modelos lineares generalizados (GLM) com melhor ajuste aos dados verificados por meio do critério de Akaike (AIC)

Modelos	Nº parâmetros	AIC
$X \sim N(\mu_0 + \mu_1P + \mu_2I + \mu_3E + \mu_4S + \mu_1C + \mu_1P * \mu_4S + \mu_1I * \mu_4S, \sigma_0)$	9	132,73
$X \sim N(\mu_0 + \mu_3E + \mu_4S + \mu_1P * \mu_4S, \sigma_0)$	5	127,17
$X \sim N(\mu_0 + \mu_1P + \mu_2I + \mu_4S + \mu_1P * \mu_4S, \sigma_0)$	6	126,65
$X \sim N(\mu_0 + \mu_4S + \mu_1P * \mu_4S, \sigma_0)$	4	124,7

AIC = critério de Akaike; P = período; I = idade; E = estado civil; S = sexo; C = etnia.

ÁDRISON MACHADO ORTEGA  
 ALINE BURATTI  
 JAQUELINE PEREIRA DA SILVA  
 AMANDA TOLEDO RODRIGUES ANSELMO  
 GILBERTO DE SOUZA JUNIOR  
 CÁSSIA REGINA DA SILVA NEVES CUSTÓDIO  
 VANIA CHRISTINA GAROFALO FIDALGO

dor de cabeça; 74% (n = 140) nunca tiveram episódios de sonambulismo; 33,8% (n = 64) muito raramente não se lembram das tarefas feitas; 33,8% (n = 64) ocasionalmente tiveram sonhos um pouco antes de dormir ou acordar; e 51,8% (n = 98) relatam que nunca roncam.

Sobre a atividade sexual, 68,8% (n = 130) nunca tiveram problemas recentes durante as relações sexuais, e em relação ao relacionamento com outros indivíduos, 73% (n = 138) referem que o seu companheiro nunca relatou que o mesmo interrompe a respiração durante a noite, assim como nunca lhe acordou por não estar respirando.

Analisando os aspectos psíquicos, 35,45% (n = 67) relatam que, ocasionalmente, sentem seu raciocínio

diminuído e que se encontram muito esquecidos; 37,6% (n = 71) relatam que, ocasionalmente, outras pessoas notaram que seu comportamento se apresentava muito irritado ou explosivo. As respostas referentes às perguntas que obtiveram maiores frequências no escore ocasionalmente estão indicadas na Tabela 3.

Quando analisados os escores obtidos a partir das respostas dos alunos no Questionário de Fletcher-Luckett<sup>20</sup>, identificou-se que 44% apresentaram um escore acima de 1, indicando um acometimento pelo menos leve de sintomas da SDE, enquanto que 6% dos respondentes apresentaram escore próximo a 2, indicativo de sinais mais evidentes da SDE. A média dos

**Tabela 2** - Características sociodemográficas dos estudantes entrevistados

Categorias	n	Medidas descritivas				
		$\mu$	$\sigma$	EPM	Mín.	Máx.
Período						
1	65	0,916	0,346	0,043	0,318	2,000
2	31	1,012	0,301	0,054	0,440	1,833
3	50	0,898	0,383	0,054	0,280	1,850
4	43	0,980	0,301	0,046	0,240	1,440
Sexo						
Masculino	47	0,811	0,311	0,045	0,28	1,6
Feminino	142	0,985	0,339	0,028	0,24	2,0
Etnia						
Amarela	19	0,913	0,346	0,079	0,280	1,600
Branca	161	0,957	0,338	0,026	0,240	2,000
Parda	8	0,734	0,348	0,123	0,364	1,391
Negra	1	0,760	NA	NA	0,760	0,760
Estado civil						
Solteiro	185	0,939	0,341	0,025	0,24	2,00
Casado	4	1,040	0,277	0,138	0,80	1,44
Idade						
18-21	71	0,900	0,336	0,039	0,320	1,833
21-22	33	1,004	0,382	0,066	0,318	2,000
22-23	30	0,970	0,372	0,068	0,280	1,640
23-35	46	0,945	0,303	0,044	0,240	1,611

n = número de observações;  $\mu$  = média amostral;  $\sigma$  = desvio padrão; EPM = erro padrão da média; Mín./Máx. = mínimo/máximo da variável dependente escore categorizada para cada um dos fatores (idade, sexo, etnia, estado civil e período do curso de medicina); NA = não aplicável.

**ÁDRISON MACHADO ORTEGA<sup>1</sup>, ALINE BURATTI<sup>1</sup>, JAQUELINE PEREIRA DA SILVA<sup>1</sup>,  
AMANDA TOLEDO RODRIGUES ANSELMO<sup>1</sup>, GILBERTO DE SOUZA JUNIOR<sup>1</sup>,  
CÁSSIA REGINA DA SILVA NEVES CUSTÓDIO<sup>2</sup>, VANIA CHRISTINA GAROFALO FIDALGO<sup>3</sup>**

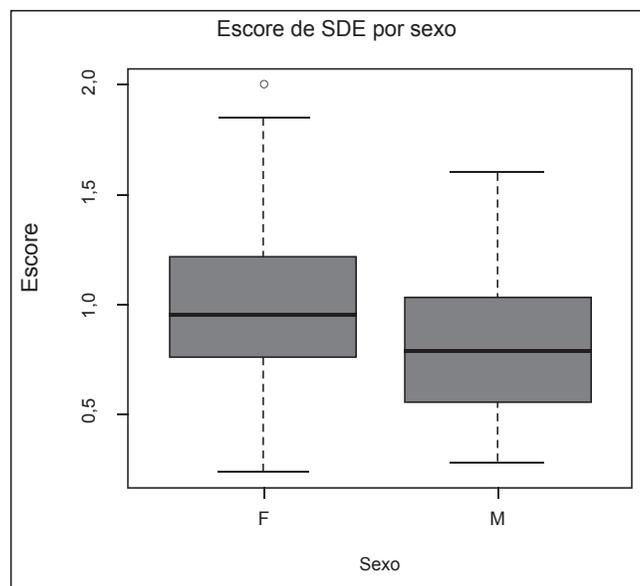
<sup>1</sup> Acadêmico[a] de Medicina, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP. <sup>2</sup> Doutora em Ciências Básicas pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. Professora de Fisiologia, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP. <sup>3</sup> Médica assistente, Serviço de Neurologia e Neurocirurgia, Instituto de Neurologia e Neurocirurgia (INEC), Mogi das Cruzes, SP. Médica Neurologista e Neurocirurgiã, Santa Casa de Misericórdia de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP.

escores obtidos foi de 0,94; a moda obteve valor 1 e a mediana, valor de 0,92, indicando que há pequena dispersão entre os valores (Tabela 2). O menor escore observado entre os estudantes foi de 0,24, e os demais valores obtidos indicam que todos os alunos entrevistados apresentaram algum grau de sintomatologia para SDE.

A variável escore, por se caracterizar como contínua, foi testada quanto à normalidade de distribuição, através do teste de Shapiro-Wilk, bem como foi observado o gráfico de densidade e probabilidade de distribuição. No teste de Tukey, foi obtido o valor de  $p = 0,1342$ , indicando que os dados do presente estudo apresentam distribuição normal. A variável idade foi também testada quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, contudo, por se tratar de um estudo específico para uma faixa etária, esperava-se que a mesma não apresentasse distribuição normal. Entretanto, foi estimado um valor de  $p$  estatisticamente significativo ( $p < 0,00001$ ), indicando-se aceitar a hipótese alternativa de que a média da população estudada difere de uma teórica sob distribuição normal.

Foram realizados testes estatísticos para realizar uma correlação entre a idade e outras variáveis qualitativas nominais (sexo, etnia e estado civil), ordinais (período) e dos estudantes de medicina. As variáveis qualitativas foram utilizadas como base no modelo matemático para a descrição dos escores relacionados ao distúrbio do sono. Os dados indicaram que a variável sexo interferiu significativamente no escore de SDE observada nos alunos ( $p = 0,0002$ ). Realizou-se então um teste de comparação entre as médias (teste de Tukey) para

comprovar a diferença entre homens e mulheres, mostrando que mulheres apresentaram valores médios de escore superiores quando comparadas aos homens (Figura 1). Nota-se também que há tendência de diferença entre homens dentro de cada período, com  $p > 0,1$ , porém não foram identificadas diferenças estatísticas entre os valores médios de escore obtidos entre os períodos no subgrupo de homens ( $p = 0,063$ ).



**Figura 1** - Distribuição de escores por sexo.

SDE = sonolência diurna excessiva; F = feminino; M = masculino.

**Tabela 3** - Frequência dos sintomas apresentados ocasionalmente pelos alunos do curso de medicina que podem estar associados à sonolência diurna excessiva

Sintomatologia	Frequência de respostas ocasionalmente
Cochilam assistindo TV/cinema	37% (n = 70)
Cochilam ao ler	31% (n = 59)
Ficam sonolentos quando estão inativos ou chateados	41,3% (n = 78)
Cochilam quando precisavam ficar acordados	47,6% (n = 90)
Sentem seu raciocínio diminuído ou esquecimento	35,45% (n = 67)
Tiveram sonhos um pouco antes de dormir ou acordar	33,8% (n = 64)
Pessoas lhe disseram estar muito irritado ou explosivo	37,6% (n = 71)

ÁDRISON MACHADO ORTEGA  
 ALINE BURATTI  
 JAQUELINE PEREIRA DA SILVA  
 AMANDA TOLEDO RODRIGUES ANSELMO  
 GILBERTO DE SOUZA JUNIOR  
 CÁSSIA REGINA DA SILVA NEVES CUSTÓDIO  
 VANIA CHRISTINA GAROFALO FIDALGO

Não foram verificadas correlações significativas entre a idade e o escore ( $p = 0,42$ ), indicando que não há relação entre essas variáveis.

Os dados foram segregados em relação ao período em que o aluno está matriculado e também em relação ao escore. Assim, alunos que apresentaram escore

maior que 1 e os que tiveram escore menor ou igual a 1 foram submetidos a OR. Esta análise teve por objetivo verificar quais alunos apresentam uma maior chance de desenvolver SDE, de acordo com o período matriculado.

Conforme apresentado na Tabela 5, os menores valores de OR foram observados entre os alunos do

**Tabela 4** - Frequência de alunos com sintomatologia distribuídos por período e sexo

Acometimento SDE	Período							
	1		2		3		4	
Escore 0 (sem acometimento)								
F	27	14,29%	13	6,88%	19	10,0%	17	8,99%
M	13	6,88%	2	1,06%	10	5,29%	5	2,64%
Escore 1 (leve)								
F	21	11,11%	12	6,35%	17	8,99%	15	7,94%
M	3	1,59%	4	2,12%	4	2,11%	6	3,17%
Escore 2 (intermediário)								
F	1	0,53%	-	-	-	-	-	-
M	-	0%	-	-	-	-	-	-

SDE = sonolência diurna excessiva; F = feminino; M = masculino.

**Tabela 5** - Análise de risco de desenvolver SDE em alunos de diferentes períodos do curso de medicina

Odds ratio/ Escore maior que 1	Valor preditivo	Intervalo de confiança (95%)	
		Inferior	Superior
Primeiro ano			
Sim	0,686*	0,450	1,047
Não	1,279*	0,951	1,720
Segundo ano			
Sim	0,890	0,490	1,617
Não	1,097	0,647	1,860
Terceiro ano			
Sim	1,402*	0,978	2,009
Não	0,642*	0,392	1,053
Quarto ano			
Sim	1,086	0,694	1,700
Não	0,923	0,581	1,465

\*  $p > 0,1$ .

ÁDRISON MACHADO ORTEGA<sup>1</sup>, ALINE BURATTI<sup>1</sup>, JAQUELINE PEREIRA DA SILVA<sup>1</sup>,  
AMANDA TOLEDO RODRIGUES ANSELMO<sup>1</sup>, GILBERTO DE SOUZA JUNIOR<sup>1</sup>,  
CÁSSIA REGINA DA SILVA NEVES CUSTÓDIO<sup>2</sup>, VANIA CHRISTINA GAROFALO FIDALGO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) de Medicina, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP. <sup>2</sup> Doutora em Ciências Básicas pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. Professora de Fisiologia, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP. <sup>3</sup> Médica assistente, Serviço de Neurologia e Neurocirurgia, Instituto de Neurologia e Neurocirurgia (INEC), Mogi das Cruzes, SP. Médica Neurologista e Neurocirurgiã, Santa Casa de Misericórdia de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP.

primeiro ano (OR = 0,686; IC95% = 0,450-1,047), o que indica um fator protetor para SDE. Desse modo, uma vez que a OR é menor do que 1, sugere-se que os alunos do primeiro ano têm menores chances de apresentar a sintomatologia da SDE. Já os alunos do segundo e do quarto ano não apresentaram chances maiores ou menores de desenvolver SDE, visto que o intervalo de confiança de ambos compreende o valor 1, indicando que não há relação entre as chances e as variáveis. Contudo, entre os alunos do terceiro ano, observou-se que há uma maior chance de apresentar a SDE, considerando os valores do OR e a relação entre as variáveis (OR = 1,402; IC95% = 0,978-2,009).

#### Discussão

A partir dos resultados obtidos, observou-se no presente estudo que 44% dos estudantes do curso de medicina apresentam SDE, sendo mais prevalente em indivíduos do sexo feminino e os que cursam o terceiro ano. A sintomatologia foi verificada em todos os períodos do curso, entretanto nota-se que os alunos matriculados no primeiro ano apresentaram menor frequência dos sintomas. Verificou-se que os alunos matriculados em etapas subsequentes (segundo e terceiro anos) tiveram escores progressivamente maiores, embora seja observada uma tendência de redução dos índices quando os alunos estão cursando o quarto ano. Considerando que os dados foram obtidos por meio da análise dos questionários aplicados em diferentes etapas do ano letivo dos estudantes de medicina, bem como durante os períodos de aulas e provas, observa-se que há intensificação da sintomatologia da sonolência e consequente repercussão no cotidiano dos mesmos.

Baseado nos dados psicométricos subjetivos de Fletcher<sup>20</sup>, a metodologia utilizada no atual estudo permite classificar as manifestações da sintomatologia, colocando-as em uma escala. Esta determina a frequência e interferência da doença na qualidade de vida, fato descrito pelos resultados encontrados, nos quais os alunos com escores 0 ou 1 – equivalentes à ausência e a um grau leve de sintomas, respectivamente – não demonstraram impacto severo da doença. Para exemplificar, o ato de cochilar, sintoma este leve, não ocasionou acidentes no trânsito. Os alunos, apesar de certa mudança de humor e cansaço, ainda conseguem

realizar atividades cotidianas, sem alterações neurológicas relevantes ou déficits cognitivos.

A SDE em estudantes de medicina tem sido descrita em vários estudos. Nonato Rodrigues et al.<sup>15</sup> observaram ocorrência de SDE em estudantes de medicina ao longo do período letivo, sendo que a sintomatologia foi verificada em todos os anos avaliados. Outro estudo, realizado com uma população de 276 indivíduos composta por estudantes do curso de medicina e estudantes de residência médica, observou a prevalência de SDE em aproximadamente 52% dos indivíduos avaliados<sup>24</sup>. Valores semelhantes foram encontrados por outros investigadores, indicando que a ocorrência de SDE é muito superior em estudantes de medicina quando comparados à população geral (em média 20%)<sup>25</sup>. Em outro estudo, realizado em estudantes de medicina em uma universidade de Brasília, apesar dos estudantes avaliarem as atividades que executam rotineiramente como positivas, observou-se que a maioria expressa diversos sentimentos negativos, como cansaço, ansiedade, mal humor e depressão. Corroborando esses achados, Medeiros et al.<sup>16</sup> analisaram a relação entre a qualidade do sono e a *performance* acadêmica de 36 estudantes de curso médico de uma faculdade da Região Nordeste, sugerindo que a má higiene do sono pode comprometer a capacidade de aprendizado, independentemente da fase que o aluno esteja cursando<sup>11-13</sup>.

De acordo com Silva Bampi et al.<sup>18</sup>, a sonolência interfere na realização de trabalhos habituais e aparece com frequência quando os indivíduos se encontram abalados psicologicamente, como quando estão chateados, o que pode causar confusão ao acordar, comprometimento da capacidade cognitiva ou prejudicar o seu desempenho no período de provas.

Nossos achados indicaram que houve diferença significativa na prevalência de sintomas de SDE de acordo com o gênero do estudante. Assim, observou-se que as mulheres obtiveram maior frequência de sintomas de SDE quando comparadas aos indivíduos do sexo masculino. Um estudo global que analisa distúrbios do sono em estudantes de medicina mostrou que uma parcela significativa dos participantes analisados na pesquisa em questão apresentava uma péssima qualidade de sono, sendo esse fator mais evidente em indivíduos do sexo feminino. Além disso, o mesmo estudo demonstrou que

ÁDRISON MACHADO ORTEGA  
ALINE BURATTI  
JAQUELINE PEREIRA DA SILVA  
AMANDA TOLEDO RODRIGUES ANSELMO  
GILBERTO DE SOUZA JUNIOR  
CÁSSIA REGINA DA SILVA NEVES CUSTÓDIO  
VANIA CHRISTINA GAROFALO FIDALGO

no Brasil as mulheres têm maior dificuldade de manter uma boa higiene do sono que os homens<sup>26</sup>.

Outro estudo realizado em uma cidade do interior do estado de São Paulo refere que mulheres com idade entre 35 e 49 anos tinham muito mais chance de desenvolver sintomas de SDE, uma vez que possuíam, além do estresse com a ocupação profissional, a responsabilidade com tarefas domésticas<sup>27</sup>. Os autores sugerem que fatores hormonais associados ao avanço da idade podem estar associados ao agravamento dos sintomas nessa faixa etária, porém não há evidências consistentes que comprovem essa associação. Nossos resultados também demonstraram maior prevalência de SDE em mulheres, entretanto haverá a necessidade de realização de novos estudos que indiquem fatores que possam correlacionar a sintomatologia com o sexo do indivíduo.

O presente estudo também observou maior prevalência dos sintomas entre os alunos do quarto ano, enquanto os alunos do primeiro ano da graduação apresentaram fator protetivo para SDE. Um estudo realizado em Goiás com estudantes e residentes de medicina mostrou que os escores de SDE observados em residentes são mais elevados quando comparados com os alunos ingressantes do primeiro ano do curso. Esses achados estão em consonância com os resultados obtidos no presente estudo, sugerindo que há uma tendência de aumento da frequência dos sintomas à medida que as exigências vão sendo incorporadas à rotina e ao cotidiano desses estudantes, associadas a atividades muitas vezes desgastantes e a uma profissão cada vez mais exigente. Cabe salientar que os alunos do primeiro ano do curso encontram-se mais entusiasmados ao ingressarem no curso, pelo fato de se depararem com uma nova rotina universitária, na expectativa de conseguir manter o equilíbrio entre a vida social e as atividades acadêmicas. Entretanto, com o avanço dos períodos, as responsabilidades acadêmicas aumentam e, uma vez aliadas à sobrecarga física e emocional, poderão aumentar a probabilidade de o estudante desenvolver SDE. No quarto ano, os estudantes de medicina já executam funções que envolvem o contato direto com o paciente, o que poderá sobrecarregá-lo emocionalmente diante das responsabilidades que envolvem tais atribuições, o que geralmente agrava a sintomatologia de SDE<sup>24</sup>.

O presente estudo foi composto em sua maior parte por estudantes jovens, cuja idade média está entre 18 e 22 anos. Nessa faixa etária, os jovens realizam atividades diversificadas, tanto de âmbito acadêmico como social, porém, devido à idade, o organismo de um indivíduo jovem aparentemente está mais apto à adaptação frente a situações adversas, como a privação do sono por longos períodos, alimentação inadequada, uso de substâncias tóxicas e psicoativas como cigarro, bebidas alcoólicas e drogas de abuso. Sendo assim, as consequências e sintomas da SDE não são tão perceptíveis, entretanto sua prevalência aumenta com o avanço da idade<sup>28,29</sup>.

Os estudantes que participaram desta pesquisa são majoritariamente de etnia branca, o que não permitiu uma avaliação concreta para saber se os sintomas de SDE eram mais prevalentes nesses estudantes quando em comparação com outras etnias (negros, pardos e amarelos). Com relação ao estado civil, também se observa que não há uma correlação entre o estado civil e a prevalência de SDE, em consonância com diversos estudos<sup>30</sup>.

## CONCLUSÃO

A sobrecarga de atividades ao longo do curso pode comprometer significativamente o ciclo sono-vigília, resultando no aparecimento de sintomas da SDE. Observa-se, neste estudo, que aproximadamente metade dos acadêmicos de medicina apresenta algum grau de sintomatologia da SDE: os alunos do primeiro ano apresentaram menor acometimento em relação aos acadêmicos dos anos subsequentes, e o gênero feminino apresentou maior prevalência de SDE em relação ao masculino. Dessa forma, uma vez identificados os sintomas da SDE, ações devem ser promovidas com o objetivo de prevenir e alertar os estudantes precocemente quanto aos seus riscos.

## Agradecimentos

Aos colegas de curso da Universidade de Mogi das Cruzes, que colaboraram com a realização deste trabalho. À Profa. Luci M. M. Bonini, pelo auxílio na metodologia, à Marjorie Cristina da Cruz Bernardino, pelo apoio na análise estatística, e ao Caio Augusto Perazza, pelo auxílio na análise estatística e estruturação de gráficos e tabelas.

ÁDRISON MACHADO ORTEGA<sup>1</sup>, ALINE BURATTI<sup>1</sup>, JAQUELINE PEREIRA DA SILVA<sup>1</sup>,  
AMANDA TOLEDO RODRIGUES ANSELMO<sup>1</sup>, GILBERTO DE SOUZA JUNIOR<sup>1</sup>,  
CÁSSIA REGINA DA SILVA NEVES CUSTÓDIO<sup>2</sup>, VANIA CHRISTINA GAROFALO FIDALGO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) de Medicina, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP. <sup>2</sup> Doutora em Ciências Básicas pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. Professora de Fisiologia, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP. <sup>3</sup> Médica assistente, Serviço de Neurologia e Neurocirurgia, Instituto de Neurologia e Neurocirurgia (INEC), Mogi das Cruzes, SP. Médica Neurologista e Neurocirurgiã, Santa Casa de Misericórdia de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP.

Artigo submetido em 13/11/2018, aceito em 18/06/2019. Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

**Correspondência:** Jaqueline Pereira da Silva, Av. Francisco Rodrigues Filho, 2011, Condomínio Flora 2, Dália, apto. 38, CEP 08772-380, Mogilar, Mogi das Cruzes, SP. Tel.: (15) 98147.1728. E-mail: jaquepereira81silva@outlook.com

### Referências

1. Ribeiro CRF, Silva YMG, Oliveira SMC de. O impacto da qualidade do sono na formação médica. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2014;12:8-14.
2. Bittencourt LRA, Silva RS, Santos RF, Pires MLN, Mello MT de. Sonolência excessiva. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27:16-21.
3. Quintana AM, Rodrigues AT, Arpini DM, Bassi LA, Cecim P da S, Santos MS. A angústia na formação do estudante de medicina. *Rev Bras Educ Med.* 2008;32:7-14.
4. Furlani R, Ceolim MF. Padrões de sono de estudantes ingressantes na graduação em enfermagem. *Rev Bras Enferm.* 2005;58:320-4.
5. Grady F, Roberts LW. Sleep deprived and overwhelmed: sleep behaviors of medical students in the USA. *Acad Psychiatry.* 2017;41:661-3.
6. Giorelli AS, Santos PP, Carnaval T, Gomes MM. Sonolência excessiva diurna: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *Rev Bras Neurol.* 2012;48:17-24.
7. Lopes JM, Dantas FG, Medeiros JLA. Sonolência diurna excessiva em idosos: associação com risco de disfunção cardiovascular, depressão e obesidade. *Rev Bras Epidemiol.* 2013;16:872-9.
8. Alóe F, Azevedo AP, Hasan R. [Sleep-wake cycle mechanisms]. *Braz J Psychiatry.* 2005;27:33-9.
9. Berson DM. Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci.* 2003;26:314-20.
10. Gomes MM, Quinhones MS, Engelhardt E. Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. *Rev Bras Neurol.* 2010;46:5-15.
11. Purim KS, Guimarães AT, Titski AC, Leite N. Sleep deprivation and drowsiness of medical residents and medical students. *Rev Col Bras Cir.* 2016;43:438-44.
12. Bardini R, Pereira TF, Sakae TM, Remor KVT. Prevalência de sonolência excessiva diurna e fatores associados em adolescentes universitários do sul catarinense. *Arq Catarinenses Med.* 2017;46:107-24.
13. Finger G, Silva ER, Falavigna A. Use of methylphenidate among medical students: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2013;59:285-9.
14. Silveira VI, Oliveira RJF, Caixeta MR, Andrade BBP, Costa RGL, Santos GB. Uso de psicoestimulantes por acadêmicos de medicina de uma universidade do sul de Minas Gerais. *Rev Univ Vale Rio Verde.* 2015;13:186-92.
15. Rodrigues RN, Viegas CA, Abreu E Silva AA, Tavares P. Daytime sleepiness and academic performance in medical students. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60:6-11.
16. Medeiros ALD, Mendes DBF, Lima PF, Araujo JF. The relationships between sleep-wake cycle and academic performance in medical students. *Biol Rhythm Res.* 2001;32:263-70.
17. Pérez-Olmos I, Ibáñez-Pinilla M. Night shifts, sleep deprivation, and attention performance in medical students. *Int J Med Educ.* 2014;5:56-62.
18. Bampi LNS, Baraldi S, Guilhem D, Araújo MP, Campos ACO. Qualidade de vida de estudantes de medicina da Universidade de Brasília. *Rev Bras Educ Med.* 2013;37:217-25.
19. Gaspar S, Moreno C, Menna-Barreto L. Os plantões médicos, o sono e a ritmicidade biológica. *Rev Assoc Med Bras.* 1998;44:239-45.
20. Fletcher EC, Luckett RA. The effect of positive reinforcement on hourly compliance in nasal continuous positive airway pressure users with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:936-41.
21. Mariotto LGS, Caetano KAS, Vidal CL, Reis AC. Efeito da prática de instrumentos musicais nas disfunções temporomandibulares e distúrbios do sono. *Clin Lab Res Dent.* 2015;21:220-6.
22. Pizzatto R, Lin K, Watanabe N, Campiolo G, Bicalho MA, Guarnieri R, et al. Excessive sleepiness and

ÁDRISON MACHADO ORTEGA  
 ALINE BURATTI  
 JAQUELINE PEREIRA DA SILVA  
 AMANDA TOLEDO RODRIGUES ANSELMO  
 GILBERTO DE SOUZA JUNIOR  
 CÁSSIA REGINA DA SILVA NEVES CUSTÓDIO  
 VANIA CHRISTINA GAROFALO FIDALGO

- sleep patterns in patients with epilepsy: a case-control study. *Epilepsy Behav.* 2013;29:63-6.
23. Cunali PA, Almeida FR, Santos CD, Valdrichi NY, Nascimento LS, Dal-Fabbro C, et al. Mandibular exercises improve mandibular advancement device therapy for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2011;15:717-27.
  24. Cardoso HC, Bueno FCC, Mata JC, Alves APR, Jochims I, Vaz Filho IHR, et al. Avaliação da qualidade do sono em estudantes de medicina. *Rev Bras Educ Med.* 2009;33:349-55.
  25. Souza JC, Magna LA, Aiache S, Magna NS. Sonolência excessiva diurna na população geral de um município brasileiro. *J Bras Psiquiatr.* 2008;57:34-7.
  26. Azad MC, Fraser K, Rumana N, Abdullah AF, Shahana N, Hanly PJ, et al. Sleep disturbances among medical students: a global perspective. *J Clin Sleep Med.* 2015;11:69-74.
  27. Pereira ECA, Schmitt ACB, Cardoso MRA, Pereira WMP, Lorenzi-Filho G, Blumel JE, et al. Prevalência da sonolência diurna excessiva e fatores associados em mulheres de 35 a 49 anos de idade do “Projeto de Saúde de Pindamonhangaba” (PROSAPIN). *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58:447-52.
  28. Araújo MFM de, Lima ACS, Alencar AMPG, Araújo TM de, Fragoaso LVC, Damasceno MMC. Avaliação da qualidade do sono de estudantes universitários de Fortaleza-CE. *Texto Context Enferm.* 2013;22:352-60.
  29. Souza JC. Sonolência diurna excessiva em trabalhadores da área de enfermagem. *J Bras Psiquiatr.* 2007;56:180-3.
  30. Pereira EF, Teixeira CS, Louzada FM. Sonolência diurna excessiva em adolescentes: prevalência e fatores associados. *Rev Paul Pediatr.* 2010;28:98-103.

## Apêndice - Questionário<sup>20-23</sup> para avaliação dos distúrbios do sono

	Nunca	Muito raro	Ocasionalmente	Frequentemente	Não aplicável
1 Você cochila assistindo TV ou no cinema?					
2 Você cochila lendo jornal, livros ou revistas?					
3 Você cochila quando conversa com alguém pessoalmente, ou ao telefonar?					
4 Você fica extremamente sonolento dirigindo ou cochila nos semáforos?					
5 Você já teve um acidente de carro ou saiu da pista por causa da sonolência?					
6 Você já cochilou realizando seu trabalho habitual?					
7 Você já cochilou em lugares públicos (filmes, eventos esportivos, peças teatrais, etc)?					
8 Você fica sonolento sempre que está inativo ou chateado?					

**ÁDRISON MACHADO ORTEGA<sup>1</sup>, ALINE BURATTI<sup>1</sup>, JAQUELINE PEREIRA DA SILVA<sup>1</sup>,  
AMANDA TOLEDO RODRIGUES ANSELMO<sup>1</sup>, GILBERTO DE SOUZA JUNIOR<sup>1</sup>,  
CÁSSIA REGINA DA SILVA NEVES CUSTÓDIO<sup>2</sup>, VANIA CHRISTINA GAROFALO FIDALGO<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmico[a] de Medicina, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP. <sup>2</sup> Doutora em Ciências Básicas pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. Professora de Fisiologia, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP. <sup>3</sup> Médica assistente, Serviço de Neurologia e Neurocirurgia, Instituto de Neurologia e Neurocirurgia (INEC), Mogi das Cruzes, SP. Médica Neurologista e Neurocirurgiã, Santa Casa de Misericórdia de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP.

	Nunca	Muito raro	Ocasionalmente	Frequentemente	Não aplicável
9 Você já cochilou em situações onde particularmente você precisava ficar acordado?					
10 Você já sentiu-se confuso ao acordar, demorando para tomar consciência do que estava fazendo?					
11 Você tem acordado de manhã com dor de cabeça?					
12 Você já "andou dormindo" (sonambulismo)?					
13 Você faz tarefas ou trabalhos simples durante o dia e depois não se lembra de tê-los feito?					
14 Você tem tido sonhos pouco antes de dormir ou de acordar?					
15 Você ronca ou alguém lhe disse que ronca alto?					
16 O seu esposo(a) ou companheiro(a) já lhe disse que você para de respirar, durante a noite?					
17 O seu esposo(a) ou companheiro(a) já lhe acordou, porque não estava respirando?					
18 Você já acordou e encontrou-se sentado na cama durante a noite?					
19 O seu sono é agitado com movimentos frequentes e abruptos?					
20 Você já bateu "sem perceber" no seu esposo(a) ou companheiro(a), ou já se machucou, durante o sono?					
21 O seu esposo(a) ou companheiro(a) dorme em outro quarto porque você incomoda o sono dele(a)?					
22 Você sente que o seu raciocínio já não é tão rápido e que você está muito esquecido?					
23 Outras pessoas já lhe disseram que você tem estado muito irritado ou explosivo?					
24 Você tem problemas em ter relações sexuais recentemente?					
25 Você tem tido inchaço nos tornozelos recentemente?					

## NEUROESTERÓIDES E ESQUIZOFRENIA: A FUNÇÃO DO ESTROGÊNIO E DA PROGESTERONA NA MÓDULAÇÃO E PROTEÇÃO DO CÉREBRO

### NEUROSTEROIDS AND SCHIZOPHRENIA: THE ROLE OF ESTROGEN AND PROGESTERONE IN BRAIN MODULATION AND PROTECTION

#### Resumo

A esquizofrenia é uma psicose crônica, debilitante, de origem multifatorial, que apresenta em sua fisiopatologia pelo menos três mecanismos conhecidos: a desregulação dopaminérgica, a perturbação da neurotransmissão glutamatérgica e GABAérgica e o estado pró-inflamatório do cérebro. Existem diferenças marcantes entre os gêneros na esquizofrenia, e muitos autores afirmam que os hormônios sexuais podem influenciar o curso e os sintomas da doença, modulando a sua gravidade. Os neuroesteróides são neuro-hormônios que têm a capacidade de modular a expressão de subunidades de receptores GABAérgicos subtipo A e N-metil-D-aspartato, desempenhando um papel crucial na fisiopatologia de vários transtornos psiquiátricos. O objetivo deste artigo é investigar o quanto os neuroesteróides podem influenciar na fisiopatologia da esquizofrenia em mulheres, através de uma revisão de literatura onde foram incluídos estudos pré-clínicos, clínicos e moleculares que investigaram os efeitos do estrogênio e da progesterona na modulação e proteção do sistema nervoso central (SNC), discutindo a sua função como possíveis adjuvantes terapêuticos no tratamento da esquizofrenia.

**Palavras-chave:** Mulheres, esquizofrenia, neuroesteróides, estrogênio e progesterona.

#### Abstract

Schizophrenia is a chronic, debilitating psychosis of multifactorial origin. The pathophysiology of schizophrenia includes at least three known mechanisms:

dopamine dysregulation, disturbance of glutamatergic and GABAergic neurotransmission, and pro-inflammatory state in the brain. There are striking differences between genders in schizophrenia, and many authors claim that sex hormones can influence the course and symptoms of the disease by modulating its severity. Neurosteroids have the ability to modulate the expression of GABAergic subtype A and N-methyl-D-aspartate receptor subunits, playing a crucial role in the pathophysiology of several psychiatric disorders. The objective of this article is to define the extent to which neurosteroids can influence the pathophysiology of schizophrenia in women, through a literature review including preclinical, clinical and molecular studies that investigated the effects of estrogen and progesterone on the modulation and protection of the central nervous system, discussing its role as possible therapeutic adjuvants in the treatment of schizophrenia.

**Keywords:** Women, schizophrenia, neurosteroids, estrogen and progesterone.

#### INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma psicose crônica, debilitante, de origem multifatorial, que afeta cerca de 1% da população mundial<sup>1</sup>. Apresenta um quadro clínico bastante polimorfo, incluindo sintomas positivos, como delírios e alucinações; negativos, como anedonia e retraimento social; além de déficits cognitivos que afetam diretamente a memória, a atenção e a função executiva<sup>2,3</sup>.

A fisiopatologia da esquizofrenia é bastante complexa e está longe de ser totalmente elucidada. O que se

**BRUNO NASCIMENTO BARBOSA<sup>1</sup>, AMAURY CANTILINO<sup>2</sup>,  
REJANE LÚCIA VEIGA OLIVEIRA JOHANN<sup>3</sup>, GIULIANO DI PIETRO<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE. <sup>2</sup> Professor adjunto, Residência Médica em Psiquiatria do Hospital das Clínicas, Programa de Saúde Mental da Mulher, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. <sup>3</sup> Professora adjunta, Departamento de Psicologia, UFS, São Cristóvão, SE. <sup>4</sup> Professor associado, Residência Multiprofissional em Saúde Mental, Departamento de Farmácia, UFS, São Cristóvão, SE.

sabe hoje é que as possíveis causas das alterações cerebrais dessa síndrome têm pelo menos três mecanismos fisiopatológicos interativos: a desregulação dopaminérgica, a perturbação da neurotransmissão glutamatérgica e GABAérgica e o estado pró-inflamatório do cérebro<sup>3,4</sup>. As diferenças entre os gêneros na esquizofrenia foram bem documentadas por muitos autores<sup>5-7</sup>, os quais afirmam que os hormônios sexuais podem influenciar o curso e os sintomas da doença, modulando a gravidade do transtorno<sup>8,9</sup>.

Os neuroesteroides são neuro-hormônios que têm a capacidade de modular a expressão de subunidades de receptores do ácido gama-aminobutírico subtipo A (GABA-A) e de receptores N-metil D-aspartato (NMDA-r), desempenhando um papel crucial na fisiopatologia de vários transtornos que acometem o sistema nervoso central (SNC), como a doença de Parkinson, a depressão, os transtornos de ansiedade e a esquizofrenia<sup>10-19</sup>. Os neuroesteroides são biossintetizados no SNC e no sistema nervoso periférico (SNP) pelas células gliais ou através da conversão de esteroides das glândulas adrenais e gonadais, tendo como precursor comum o colesterol<sup>20</sup>. Eles têm um papel fundamental desde a embriogênese até a fase adulta, em todos os vertebrados, e influenciam na regulação da mielinização, neuroproteção e crescimento de axônios e dendritos lesionados (para uma revisão, vide referências<sup>10,16,21</sup>).

O objetivo deste artigo é investigar o quanto os neuroesteroides podem estar intrincados na fisiopatologia da esquizofrenia em mulheres. Esta revisão descreverá estudos pré-clínicos, clínicos e moleculares que investigaram os efeitos do estrogênio na modulação e proteção do SNC, indagando a sua função como possíveis adjuvantes terapêuticos no tratamento da esquizofrenia.

#### **MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi realizada uma revisão da literatura, do tipo narrativa, utilizando as bases de dados PubMed, Scopus, MEDLINE e PsycINFO, utilizando-se as seguintes palavras-chave: neurobiologia da esquizofrenia, *neurobiology of schizophrenia*; neuroesteroides e esquizofrenia, *neurosteroids and schizophrenia*; esquizofrenia em mulheres, *schizophrenia in women*; hormônios sexuais e esquizofrenia, *sex hormones and schizophrenia*. Realizou-

se uma busca de artigos publicados em inglês e português do período de janeiro de 2000 a março de 2019.

Apesar do período pré-determinado, foram extraídos para referências adicionais revisões relevantes e artigos científicos primários sobre o tema em questão. Essa pesquisa forneceu aproximadamente 3.500 artigos, que foram reduzidos a 95 após a filtragem para relevância de idioma e conteúdo. Os seguintes trabalhos estão relacionados às diferenças sexuais da esquizofrenia; esquizofrenia e hormônios sexuais; e as ações terapêuticas dos neuroesteroides na esquizofrenia.

Em um segundo momento, foram realizadas buscas adicionais usando combinações dos termos: NMDA-r, hipofunção dos receptores NMDA, *hypofunction of NMDA receptors*; receptor GABA estrogênio/estradiol e esquizofrenia, *GABA-estrogen/estradiol and schizophrenia*; neuroinflamação, citocina, hormônios sexuais e esquizofrenia, *neuroinflammation, cytokine, sex hormones and schizophrenia*.

Os artigos (revisões, ensaios controlados, não controlados e relatos de casos) foram incluídos nesta revisão com base na significância dos seus achados e na importância das suas informações para os tópicos-chave descritos acima. Os que não satisfizeram a esses critérios ou apenas duplicaram as descobertas e não forneceram nenhuma informação nova ou suplementar foram excluídos. A pesquisa bibliográfica, revisão e seleção dos artigos foram realizadas pelos pesquisadores autores. Os dados resultantes são examinados e discutidos abaixo.

#### **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

##### *A neurobiologia da esquizofrenia*

Uma das teorias mais antigas e sustentadas até hoje na psiquiatria é a da desregulação dopaminérgica na esquizofrenia. Uma hiperatividade na via dopaminérgica mesolímbica seria responsável pelos sintomas positivos dessa psicose, como delírios e alucinações. Complementarmente, os sintomas afetivos e outros sintomas negativos da esquizofrenia resultariam de um déficit da atividade da dopamina (DA) nas projeções mesocorticais para o córtex pré-frontal ventromedial<sup>22,23</sup>.

Os antipsicóticos são antagonistas dos receptores dopaminérgicos, reduzindo a hiperatividade desses neurônios, e são o tratamento de escolha na

# ARTIGO DE REVISÃO

BRUNO NASCIMENTO BARBOSA  
AMAURY CANTILINO  
REJANE LÚCIA VEIGA OLIVEIRA JOHANN  
GIULIANO DI PIETRO

# ARTIGO

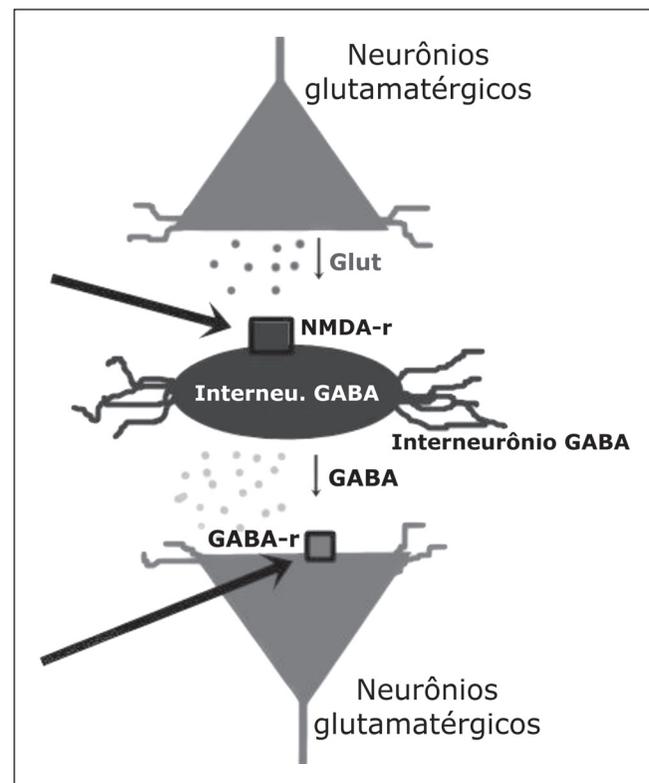
esquizofrenia, sendo eficazes com relação aos sintomas positivos. Já em relação aos sintomas negativos e aos prejuízos cognitivos, esses medicamentos têm efeitos limitados e estão diretamente relacionados com a piora nesses domínios<sup>2</sup>. Por isso, outros neurotransmissores foram postulados no envolvimento da fisiopatologia da esquizofrenia, e uma das teorias atuais é a hipofunção do receptor NMDA/glutamato<sup>4,24</sup>, por exemplo.

O glutamato é o principal neurônio excitatório do SNC, sendo capaz de ativar praticamente todos os neurotransmissores do tronco encefálico, como a serotonina (5-HT), a noradrenalina (NA) e a DA<sup>22,25</sup>. O *feedback* dessa excitação é controlado por interneurônios inibitórios GABAérgicos entre os neurônios glutamatérgicos, que vão reduzir a liberação desse neurotransmissor. Através de um NMDA-r localizado na membrana do neurônio GABAérgico, o glutamato vai se ligar e ativar a liberação de GABA, que conseqüentemente inibe a excitação glutamatérgica (Figura 1). A hipótese da hipofunção do NMDA-r é baseada em estudos usando antagonistas de NMDA-r, como a cetamina e a fenciclidina, que induziram a sintomas comparáveis com os da esquizofrenia, incluindo psicose, sintomas negativos e disfunção cognitiva. Portanto, a disfunção cognitiva na esquizofrenia pode estar relacionada a uma inibição insuficiente dos neurônios glutamatérgicos, causando diretamente o disparo excessivo de neurônios DA na via mesolímbica<sup>26,27</sup>.

Durante o desenvolvimento do cérebro, o NMDA-r tem um papel crucial na sua maturação, pois através da plasticidade sináptica oferece subsídios para o desenvolvimento adequado de funções cognitivas, como a aprendizagem e a memória<sup>28</sup>. Durante a gravidez, os níveis fetais de NMDA-r são aumentados, e o tempo de maturação desses receptores difere por região do cérebro. Com isso, as influências ambientais como a hipóxia, estresse ao nascer, infecção, inflamação, abuso de drogas ou isolamento social aumentam a susceptibilidade de danos cerebrais observados na esquizofrenia<sup>29-31</sup>.

Outro mecanismo que está associado aos sintomas da esquizofrenia é a exposição do cérebro à inflamação<sup>24</sup>. Estudos epidemiológicos mostraram que o risco de esquizofrenia é maior após infecções pré e perinatais e distúrbios autoimunes<sup>32</sup>. O cérebro imaturo exposto à

inflamação gera uma resposta imunológica das micróglia, que, a depender da gravidade do estímulo, do tempo de exposição e do contexto molecular, afetam diretamente o seu desenvolvimento<sup>33</sup>. Além disso, a microbiota ativada produz várias substâncias neurotóxicas, como radicais livres e citocinas pró-inflamatórias, que podem danificar as células neuronais e gliais, levando à disfunção cognitiva e à perda de volume cerebral<sup>34</sup>. A neuroinflamação e a disfunção do NMDA-r são inter-relacionadas de várias maneiras. Por exemplo, as células



**Figura 1** - Neurônios glutamatérgicos, essencialmente excitatórios, sendo modulados pelo interneurônio GABAérgico, inibitório, regulando a descarga sináptica de glutamato (Glut) no sistema nervoso central. As setas indicam os principais receptores de membranas pós-sinápticos que estão envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia.

**BRUNO NASCIMENTO BARBOSA<sup>1</sup>, AMAURY CANTILINO<sup>2</sup>,  
REJANE LÚCIA VEIGA OLIVEIRA JOHANN<sup>3</sup>, GIULIANO DI PIETRO<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE. <sup>2</sup> Professor adjunto, Residência Médica em Psiquiatria do Hospital das Clínicas, Programa de Saúde Mental da Mulher, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. <sup>3</sup> Professora adjunta, Departamento de Psicologia, UFS, São Cristóvão, SE. <sup>4</sup> Professor associado, Residência Multiprofissional em Saúde Mental, Departamento de Farmácia, UFS, São Cristóvão, SE.

microgliais ativadas produzem altos níveis de glutamato, enquanto que a atividade de NMDA-r é necessária para compensar os efeitos tóxicos da ativação microglial através da expressão de enzimas antioxidantes<sup>35</sup>.

*Neuroesteroides: função e relevância na modulação e proteção do cérebro*

O termo neuroesteroides se refere a neuro-hormônios que são biossintetizados no SNC e no SNP pelas células gliais ou através da conversão de esteroides das glândulas adrenais e gonadais, que chegam ao cérebro pela corrente sanguínea. Todos têm como precursor comum o colesterol e podem ser divididos em classes<sup>36</sup>. São elas:

- a) neuroesteroides do pregnano, como alopregnanolona (ALLO) e alotetrahydrodeoxicorticosterona (THDOC);
- b) neuroesteroides de androstano, como androstanediol;
- c) neuroesteroides sulfatados, como sulfato de pregnenolona (PS)<sup>37</sup>.

Evidências crescentes sugerem que os neuroesteroides desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e funcionamento do cérebro. Em geral, eles exercem ações genômicas e não genômicas. A primeira, genômica, visa os receptores intracelulares no núcleo ou no citoplasma e podem alterar a excitabilidade neuronal no cérebro através do sistema neurotransmissor GABA, porém sua ação é limitada pela síntese de proteínas. Já na segunda, a modulação ocorre através de receptores de membrana e pode ser modificada em questão de milissegundos<sup>10,38-40</sup>.

O receptor GABA-A é responsável pelas correntes principalmente inibitórias no cérebro<sup>41</sup>. As ações dos neuroesteroides no complexo receptor GABA-A têm recebido uma crescente atenção nos últimos tempos, vistos os extensos dados publicados sobre o tema. O que se sabe é que as interações entre neuroesteroides específicos a este receptor têm um envolvimento íntimo em diferentes doenças psiquiátricas<sup>10,19,25</sup>.

Os neuroesteroides podem alterar rapidamente a excitabilidade neuronal por meio de interações diretas com os receptores GABA-A e, portanto, são frequentemente considerados moduladores endógenos dos receptores GABA-A no cérebro<sup>41,42</sup>. O receptor GABA-A é um canal de cloreto dependente de ligante tipicamente

composto de duas subunidades  $\alpha$ , duas  $\beta$  e uma  $\gamma$  ou uma  $\delta$ <sup>43</sup>. Os sítios exatos de ligação aos neuroesteroides no receptor GABA-A continuam a ser caracterizados. Não se sabe se as subunidades  $\gamma$  e  $\delta$  têm sítios de ligação neuroesteroides funcionais. Entretanto, os achados iniciais sugerem pelo menos dois sítios de ligação separados para neuroesteroides, consistindo de um sítio alostérico dentro da subunidade  $\alpha$  e um sítio de ativação direta na interface da subunidade  $\alpha$ - $\beta$ <sup>44</sup>. Esses locais de ligação distintos levam ainda às ações agonistas e antagonistas. Por exemplo, ALLO, THDOC e androstanediol são potentes moduladores alostéricos positivos dos receptores GABA-A<sup>45</sup>, enquanto que os neuroesteroides sulfatados como PS têm ações inibitórias nos receptores GABA-A<sup>45,46</sup>. Além disso, as ações agonistas podem ser diferenciadas em ativação direta no sítio ativo do receptor ou de potencializador coadjuvante no sítio alostérico dos receptores GABA-A<sup>44,47</sup>.

*Hormônios sexuais e a neuroproteção na esquizofrenia*

As diferenças entre os gêneros na esquizofrenia foram bem documentadas por muitos autores. Por exemplo, as mulheres adoecem, em média, 5 anos mais tarde em comparação aos homens<sup>6,48</sup> e apresentam dois picos de exacerbação dos sintomas. O primeiro é logo após a puberdade, e o segundo é após a transição da menopausa<sup>49</sup>. Já os homens apresentam apenas um período de maior incidência, que é após a puberdade<sup>7</sup>. Elas também apresentam sintomas negativos menos graves, menos comprometimento cognitivo, requerem doses mais baixas de antipsicóticos e tendem a ter um curso melhor da doença em relação aos homens<sup>7,50,51</sup>.

Diversos estudos mostraram que os hormônios sexuais podem influenciar o curso e os sintomas da esquizofrenia, modulando a gravidade do transtorno<sup>8,9</sup>. A hipótese de que o estrogênio tem um efeito protetor nas psicoses é sustentada pelos níveis mais baixos desse hormônio encontrados em mulheres com esquizofrenia em relação às mulheres saudáveis<sup>1,52</sup>. Pôde-se observar, também, que a maioria das recaídas da doença estava associada à queda abrupta desses esteroides, como durante a flutuação do ciclo menstrual, durante o pós-parto e após a menopausa<sup>3,53-55</sup>.

Como os neuroesteroides são altamente lipofílicos, eles podem passar facilmente pela barreira hematoencefálica

# ARTIGO DE REVISÃO

BRUNO NASCIMENTO BARBOSA  
AMAURY CANTILINO  
REJANE LÚCIA VEIGA OLIVEIRA JOHANN  
GIULIANO DI PIETRO

# ARTIGO

e modular a excitabilidade e o funcionamento neuronal, por meio de interações com canais iônicos controlados por ligantes e outros receptores da superfície celular<sup>20,37</sup>. Tanto os neuroesteroides como a expressão dos receptores GABA estão sujeitos às alterações fisiológicas na gravidez, no ciclo ovariano ou em condições patológicas causadas pelo estresse prolongado ou traumático, como ansiedade, depressão e transtorno de estresse pós-traumático<sup>56</sup>. Dados crescentes reforçam a noção de que a desregulação neuroesteroide desempenha um papel crucial na fisiopatologia de vários transtornos psiquiátricos e pode ser um alvo terapêutico para o tratamento da esquizofrenia<sup>7,19,56,57</sup>.

## Progesterona

Diversos estudos sugerem o papel da progesterona na modulação do sistema dopaminérgico, direta ou indiretamente através do sistema GABAérgico. A progesterona produzida *in situ* no sistema nervoso inicialmente foi relatada como tendo efeitos genômicos no reparo dos nervos ciáticos lesados em roedores, promovendo a mielinização<sup>10</sup>. Em um estudo de degeneração feito com roedores, a progesterona exibiu efeitos protetores no sistema dopaminérgico<sup>58</sup>.

Os efeitos da progesterona decorrem da interação principalmente do seu metabólito ALLO no receptor GABA-A, apresentando propriedades ansiolíticas, anticonvulsivantes, sedativas e anestésicas<sup>59</sup>. Em altas concentrações ( $\geq 1\mu\text{m}$ ), a ALLO liga-se diretamente ao receptor de neuroesteroide no GABA-A, ocupando os sítios de ligação disponíveis, atingindo seu valor máximo. Já em pequenas concentrações ( $< 1\mu\text{m}$ ), a ALLO vai atuar como modulador alostérico positivo no sítio benzodiazepínico (BDZ) em GABA-A, entretanto com uma potência 10 vezes maior que o BDZ no mesmo sítio<sup>20</sup>.

Em um estudo realizado com roedores em um modelo de indução de estresse no córtex cerebral e no núcleo *accumbens*, Motzo et al.<sup>60</sup> demonstraram que a ALLO diminuiu a neurotransmissão dopaminérgica através da modulação da liberação de DA. Vários outros estudos demonstraram que o aumento dos níveis cerebrais de ALLO pode atenuar a liberação de DA em redes neuronais dopaminérgicas do cérebro de roedores<sup>59,61</sup>. Da mesma forma, os agonistas dos receptores BDZ podem suprimir a atividade dopaminérgica através

dos receptores GABA-A no estriado<sup>62,63</sup>. Desse modo, a ALLO aumenta o influxo de sódio na membrana, proporcionando o efeito ansiolítico e potencializando a inibição mediada por interneurônios GABA durante os estados de hiperexcitabilidade no SNC. A influência da ALLO na transmissão dopaminérgica também se dá de forma direta por meio de mecanismos de sinalização intracelulares, como a ativação de proteínas quinases<sup>61,64</sup>.

## Estrogênio

Existem muitas alterações neuronais implicadas na etiologia da esquizofrenia nas quais os estrogênios podem exercer efeitos neuroprotetores. Uma delas é a diminuição da excitotoxicidade causada pelo excesso de glutamato na disfunção do NMDA-r. Em um modelo experimental feito com ratos machos e fêmeas, o 17-beta estradiol conseguiu atenuar a apoptose induzida pela exposição aguda de altos níveis de glutamato e preservou a função eletrofisiológica nos neurônios corticais<sup>65,66</sup>. Apesar de ter um efeito inibitório, o oposto também se aplica. Estudos mostraram que, em baixas concentrações de glutamato, o estradiol atua aumentando os sítios de ligação do NMDA<sup>67,68</sup>.

A hipofunção do NMDA-r pode ser atenuada pelo estrogênio devido ao seu efeito espinogênico e sinaptogênico em uma via glutamatérgica específica, a via hipocampo-*accumbens*<sup>25,52</sup>. Em um modelo animal de esquizofrenia, camundongos que foram expostos a altas doses de um antagonista NMDA-r, a fenciclidina, na presença do estradiol, tiveram um aumento no número de sinapses excitatórias, da densidade de espinhas dendríticas no hipocampo e do número de sítios de ligação NMDA-r para as sinapses nessa região<sup>7</sup>. O bloqueio dos NMDA-r pode impedir as ações excitatórias do glutamato, o que conseqüentemente justificaria a hipofunção da via dopaminérgica mesocortical, responsável pelos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia<sup>22,69</sup>. A presença de níveis elevados de estrogênio na idade reprodutiva justificaria o atraso dos sintomas cognitivos negativos da esquizofrenia em mulheres, assim como o surgimento mais tardio e as formas mais crônicas da doença no período compreendido após a menopausa<sup>5,6,8,55,70</sup>.

Pesquisas em modelos de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico também mostraram que o estradiol

**BRUNO NASCIMENTO BARBOSA<sup>1</sup>, AMAURY CANTILINO<sup>2</sup>,  
REJANE LÚCIA VEIGA OLIVEIRA JOHANN<sup>3</sup>, GIULIANO DI PIETRO<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE. <sup>2</sup> Professor adjunto, Residência Médica em Psiquiatria do Hospital das Clínicas, Programa de Saúde Mental da Mulher, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. <sup>3</sup> Professora adjunta, Departamento de Psicologia, UFS, São Cristóvão, SE. <sup>4</sup> Professor associado, Residência Multiprofissional em Saúde Mental, Departamento de Farmácia, UFS, São Cristóvão, SE.

tem ação antioxidante e protegeu o tecido cerebral de camundongos machos da morte celular induzida pela oxidação celular<sup>71</sup>. Esse efeito antioxidante independe de receptores estrogênicos clássicos, pois moléculas que retêm o componente fenol do estradiol apresentam propriedades antioxidantes e neuroprotetoras, mesmo quando os receptores estrogênicos estão bloqueados<sup>72</sup>.

A ideia de que a esquizofrenia é uma doença inflamatória vem se consolidando cada vez mais<sup>3,73,74</sup>. Verificou-se que os estrogênios têm efeitos anti-inflamatórios no cérebro, ao regular negativamente a expressão do complexo principal de histocompatibilidade classe II (MHC-II) numa variedade de células cerebrais cultivadas de roedores e humanos de ambos os sexos<sup>75</sup>. Em tecidos de mamíferos, de ambos os sexos, o estradiol inibe o fator nuclear kappa (NF- $\kappa$ B), um fator de transcrição que promove a produção de citocinas<sup>76-78</sup>. Os estrogênios também têm ações anti-inflamatórias notáveis na glia, reduzindo a ativação glial e a liberação de citocinas em roedores machos e fêmeas<sup>79-81</sup>. Com essa propriedade anti-inflamatória natural, podemos afirmar que os estrogênios podem aliviar os sintomas da esquizofrenia e melhorar a cognição, reduzindo a inflamação. Além disso, os autores mostraram que a remoção de estrogênios e ações inflamatórias concomitantes podem contribuir para o aumento da incidência de esquizofrenia e/ou aumento da gravidade dos sintomas observados na menopausa.

#### *Ações terapêuticas dos estrogênios na esquizofrenia*

Atualmente, as pesquisas sobre o uso de terapias hormonais na esquizofrenia estão fornecendo resultados promissores<sup>52</sup>, devido ao grande acúmulo de evidências que sugerem que os estrogênios podem ajudar na cognição e na atenuação de sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Vários ensaios clínicos com estrogênios foram conduzidos nos últimos anos.

Estudos realizados por Kulkarni et al. demonstraram que o tratamento combinado de antipsicóticos e estradiol melhorou significativamente os sintomas negativos e, principalmente, os positivos em pacientes do sexo feminino em idade fértil, na pré-menopausa, pacientes refratárias ao tratamento e aquelas com recidivas cíclicas mensais da doença (para uma revisão, vide referências<sup>82-88</sup>).

Outro estudo duplo-cego controlado com placebo encontrou que a administração combinada de haloperidol

e um estradiol sintético melhorou significativamente os sintomas positivos e negativos em mulheres na pré-menopausa com esquizofrenia<sup>85</sup>. Pacientes masculinos também foram beneficiados pelo tratamento adjuvante do estradiol, em baixas doses, sem que fossem observados efeitos feminilizantes<sup>88</sup>. A terapia adjuvante com estrogênios permitiu o uso de uma dose menor de antipsicótico, para alcançar o mesmo resultado terapêutico agregado a melhoras significativas em sintomas positivos e cognitivos, além da redução de efeitos colaterais extrapiramidais em pacientes masculinos e femininos<sup>89,90</sup>.

Estudos randomizados utilizando estrona e estradiol, conjugados, também encontraram resultados terapêuticos satisfatórios, em comparação ao grupo placebo em pacientes do sexo feminino com esquizofrenia hospitalizadas em tratamento com antipsicóticos<sup>91,92</sup>. Em um outro estudo, que utilizou estrogênios conjugados, observou-se uma melhora significativa na memória, função executiva, fluência verbal e velocidade de processamento do pensamento nas mesmas<sup>93</sup>. Em contrapartida, os poucos ensaios clínicos que combinaram o tratamento do estradiol com um progestogênio mostraram um efeito terapêutico inferior ao do grupo que utilizou apenas estradiol<sup>94,95</sup>. Em um modelo experimental com roedores utilizando o progestogênio combinado com o estradiol, observou-se uma redução dos efeitos neuroprotetores do estradiol em tecidos nervosos no córtex cerebral<sup>96</sup>.

Fritzgerald & Seeman<sup>97</sup> listaram uma série de vantagens sobre a terapia hormonal em mulheres com esquizofrenia, entre elas o efeito adjuvante da terapia antagonista da DA, a melhora da flutuação cíclica dos sintomas, a preservação da densidade óssea e a prevenção de doenças cardiovasculares, além de função contraceptiva. No entanto, sabemos que o uso prolongado de estradiol pode estar associado a efeitos colaterais indesejados, como o aumento do risco de tromboembolismo e o de câncer. Em mulheres, pode causar hiperplasia endometrial, e em homens, o desenvolvimento de mamas, o que diminui a sua aceitabilidade como tratamento viável<sup>98</sup>.

Na tentativa de contornar essas questões, os pesquisadores estão explorando o potencial terapêutico dos moduladores seletivos de receptor de estrogênio

# ARTIGO DE REVISÃO

BRUNO NASCIMENTO BARBOSA  
AMAURY CANTILINO  
REJANE LÚCIA VEIGA OLIVEIRA JOHANN  
GIULIANO DI PIETRO

# ARTIGO

(SERM), como o cloridrato de raloxifeno, que atua como um agonista do receptor de estrogênio no cérebro, mas como um antagonista do receptor no tecido ginecológico<sup>99</sup>. Embora o mecanismo exato de ação do raloxifeno no SNC não seja claro, as revisões concluíram que a terapia combinada de antipsicótico e raloxifeno melhorara os sintomas positivos e negativos tanto em mulheres como em homens com esquizofrenia<sup>7,100-104</sup>. O uso de SERM se mostrou não só mais seguro do que os estrogênios como também conseguiu minimizar os efeitos colaterais indesejados para os homens. Em ensaios clínicos realizados com homens com esquizofrenia, o raloxifeno resultou em uma melhora global do quadro psiquiátrico, atenuando a disfunção cognitiva, além de outros sintomas, como ansiedade e retardo motor<sup>7</sup>.

Em um grupo de mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa, com esquizofrenia resistente ao tratamento, o raloxifeno reduziu a gravidade dos sintomas e melhorou a resposta clínica ao tratamento com antipsicóticos<sup>105</sup>. Em um ensaio clínico realizado apenas com mulheres na pós-menopausa, o uso do raloxifeno resultou em melhora do funcionamento cognitivo, na memória verbal e função executiva, porém não foram observadas melhoras relacionadas à memória curta ou de longo prazo<sup>106</sup>. Já em outro estudo feito com mulheres pós-menopausadas com esquizofrenia refratária, Weiser et al.<sup>105</sup> mostraram que o uso do raloxifeno não apresentou melhoras e sim uma piora significativa dos sintomas positivos e negativos. Os autores concluíram que embora o raloxifeno possa ser benéfico para alguns pacientes, mais pesquisas são necessárias para identificar os subgrupos adequados para uma administração mais segura.

Infelizmente, são escassos na literatura os estudos clínicos utilizando a progesterona isolada como tratamento adjuvante nos transtornos psiquiátricos. Em um estudo feito com mulheres eutímicas recém-menopausadas, Berent-Spillson et al.<sup>107</sup> constataram que a administração de progesterona resultou em uma maior ativação do córtex pré-frontal esquerdo e hipocampo direito em comparação ao placebo, com melhoras significativas na memória visual, verbal e executiva. No entanto, pouco se sabe a respeito da ação da progesterona e seus receptores neuroativos na neurobiologia dos transtornos psiquiátricos<sup>59</sup> (para uma revisão sobre o tema, vide referência<sup>3</sup>).

Assim, o tratamento com estrogênios, isoladamente ou em conjunto com antipsicóticos, produziu resultados promissores, assim como o uso de SERM. Os efeitos mais consistentes foram observados nos sintomas positivos da esquizofrenia, mas alguns estudos também observaram efeitos significativos nos sintomas negativos e cognitivos. Isso sugere que os estrogênios podem ser um tratamento adjuvante útil para minimizar alguns dos efeitos secundários desfavoráveis que são observados com doses usuais de fármacos antipsicóticos.

## CONCLUSÃO

Em geral, segundo o que a maioria das pesquisas incluídas nesta revisão demonstra, os estrógenos exercem efeitos excitatórios, enquanto que a progesterona exerce efeito inibitório no SNC. Já os neuroesteroides utilizados como potenciais agentes terapêuticos exercem suas ações moduladoras não de forma direta em seus receptores citosólicos, mas sim através dos seus metabólitos, que irão atuar em receptores de membrana, em sítios no GABA-A e NMDA-r.

Os efeitos da progesterona decorrem da interação principalmente do seu metabólito ALLO no receptor GABA-A, apresentando propriedades ansiolíticas, anticonvulsivantes, sedativas e anestésicas. Ao ligar-se ao complexo receptor do GABA, promove modulação alostérica e aumenta o *binding* de GABA às membranas neuronais, com conseqüente influxo de sódio. Logo, a ALLO potencializa a inibição mediada por GABA durante os estados de excitabilidade alterada do SNC.

Já os estrógenos, por sua vez, no nível cerebral, estimulam o eixo hipocampo-*accumbens*, modulam a plasticidade dos terminais axonais, ramos dendríticos e seus receptores. Também modulam o funcionamento de diversos sistemas de neurotransmissores, ao potencializar a transmissão glutamatérgica no NMDA-r. Além disso, os estrógenos e a progesterona podem aumentar a densidade de receptores GABA-A em determinadas regiões do cérebro, influenciando diretamente na desregulação dopaminérgica característica da esquizofrenia.

Portanto, ao atuar em receptores distintos e em regiões diferentes do cérebro, o estrogênio pode influenciar indiretamente, através de seus metabólitos, a hipofunção dopaminérgica na via mesocortical, enquanto que a progesterona influencia diretamente, através do

<sup>1</sup> Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE. <sup>2</sup> Professor adjunto, Residência Médica em Psiquiatria do Hospital das Clínicas, Programa de Saúde Mental da Mulher, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. <sup>3</sup> Professora adjunta, Departamento de Psicologia, UFS, São Cristóvão, SE. <sup>4</sup> Professor associado, Residência Multiprofissional em Saúde Mental, Departamento de Farmácia, UFS, São Cristóvão, SE.

seu metabólito ALLO, a hiperfunção dopaminérgica na via mesolímbica, ambas vias de interesse terapêutico na neurobiologia da esquizofrenia. Diversos estudos mostraram que com a estabilização do ciclo menstrual ou mesmo a reposição hormonal após a menopausa, sintomas positivos e negativos são atenuados em pacientes psicóticos crônicos e com perfil redicivante da doença. As alterações de cognição e afetividade, que são sintomas-chave que diferem as mulheres dos pacientes do sexo masculino, também se mostram favoráveis na resolução da doença. Porém, a grande divergência de resultados, metodologia de avaliação, número de pacientes nos estudos e diversos outros fatores não permite um consenso em relação aos achados.

Atualmente, apenas alguns neuroesteroides e agentes que atuam nos receptores GABA-A e NMDA foram investigados como adjuvantes no tratamento da esquizofrenia, mostrando promissoras pistas de suas propriedades antipsicóticas intrínsecas. No entanto, é imprescindível que estudos futuros sejam realizados com coortes maiores, com metodologias randomizadas e controladas, e que abordem os efeitos dos neuroesteroides em outros receptores de neurotransmissores.

#### Agradecimentos

Este estudo foi realizado com concessão de bolsa pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Os autores agradecem a todos os autores que contribuíram com seus estudos para essa revisão.

Artigo submetido em 05/06/2019, aceito em 22/06/2019. Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fonte de financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

**Correspondência:** Bruno Nascimento Barbosa, Rua 17, 64, CEP 49100-000, São Cristóvão, SE. Tel.: (79) 991621394. E-mail: bruno-bnb@hotmail.com

#### Referências

1. Searles S, Makarewicz JA, Dumas JA. The role of estradiol in schizophrenia diagnosis and symptoms in postmenopausal women. *Schizophr Res.* 2018;196:35-8.
2. Londero MDB, Massuda R, Gama CS. Neurobiologia da esquizofrenia. In: Antônio Egídio Narde, João Quevedo, Antônio Geraldo da Silva. *Esquizofrenia.* Porto Alegre: Artmed; 2015. p. 45-51.
3. Sun J, Walker AJ, Dean B, van den Buuse M, Gogos A. Progesterone: the neglected hormone in schizophrenia? A focus on progesterone-dopamine interactions. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;74:126-40.
4. Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first episode schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2015;20:84-97.
5. Castle DJ. Diferenças Sexuais do cérebro e esquizofrenia. In: Castle DJ, Mcgrath J, Kulkarni J. *As mulheres e a esquizofrenia.* Lisboa: CLIMEPSI; 2003. p. 21-32.
6. Hafner H. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28:17-54.
7. McGregor C, Riordan A, Thornton J. Estrogens and the cognitive symptoms of schizophrenia: possible neuroprotective mechanisms. *Front Neuroendocrinol.* 2017;47:19-33.
8. Gogos A, Sbisa AM, Sun J, Gibbons A, Udawela M, Dean B. A role for estrogen in schizophrenia: clinical and preclinical findings. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:615356.
9. Ji E, Weickert CS, Lenroot R, Kindler J, Skilleter AJ, Vercammen A, et al. Adjunctive selective estrogen receptor modulator increases neural activity in the hippocampus and inferior frontal gyrus during emotional face recognition in schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2016;6:e795.
10. Compagnone NA, Mellon SH. Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators. *Front Neuroendocrinol.* 2000;21:1-56.
11. Strous RD, Spivak B, Yoran-Hegesh R, Maayan R, Averbuch E, Kotler M, et al. Analysis of neurosteroid levels in attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001;4:259-64.
12. Behl C. Estrogen can protect neurons: modes of action. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;83:95-97.
13. Woolley CS. Acute effects of estrogen on neuronal physiology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:657-80.

# ARTIGO DE REVISÃO

BRUNO NASCIMENTO BARBOSA  
AMAURY CANTILINO  
REJANE LÚCIA VEIGA OLIVEIRA JOHANN  
GIULIANO DI PIETRO

# ARTIGO

14. MacKenzie EM, Odontiadis J, Le Mellédo JM, Prior TI, Baker GB. The relevance of neuroactive steroids in schizophrenia, depression, and anxiety disorders. *Cell Mol Neurobiol.* 2007;27:541-74.
15. Longone P, Rupprecht R, Manieri GA, Bernardi G, Romeo E, Pasini A. The complex roles of neurosteroids in depression and anxiety disorders. *Neurochem Int.* 2008;52:596-601.
16. Do Rego JL, Seong JY, Burel D, Leprince J, Luu-The V, Tsutsui K, et al. Neurosteroid biosynthesis: enzymatic pathways and neuroendocrine regulation by neurotransmitters and neuropeptides. *Front Neuroendocrinol.* 2009;30:259-301.
17. Luchetti S, Huitinga I, Swaab DF. Neurosteroid and GABA-A receptor alterations in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and multiple sclerosis. *Neuroscience.* 2011;191:6-21.
18. Oberlander JG, Woolley CS.  $17\beta$ -estradiol acutely potentiates glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus through distinct mechanisms in males and females. *J Neurosci.* 2016;36:2677-90.
19. Cai H, Cao T, Zhou X, Yao JK. Neurosteroids in schizophrenia: pathogenic and therapeutic implications. *Front Psychiatry.* 2018;9:73.
20. Miller KK. Neuroactive steroids and depression. In: Shapero B, Mischoulon D, Cusin C. *The Massachusetts general hospital guide to depression.* Basileia: Springer Nature Switzerland; 2019. p. 147-51.
21. Robel P, Baulieu EE. Neurosteroids: biosynthesis and function. *Trends Endocrinol Metab.* 1994;5:1-8.
22. Sthal SM. Psicose e esquizofrenia. In: Sthal SM. *Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas.* 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 130-199.
23. da Silva RCB. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicol USP.* 2006;17:263-85.
24. Remington G, Foussias G, Agid O, Fervaha G, Takeuchi H, Hahn M. The neurobiology of relapse in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014;152:381-90.
25. Chávez-Castillo M, Núñez V, Nava M, Ortega A, Rojas M, Bermúdez V, et al. Depression as a neuroendocrine disorder: emerging neuropsychopharmacological approaches beyond monoamines. *Adv Pharmacol Sci.* 2019;2019:7943481.
26. Krystal JH, Anand A, Moghaddam B. Effects of NMDA receptor antagonists: implications for the pathophysiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:663-4.
27. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Genetic data supporting the NMDA glutamate receptor hypothesis for schizophrenia. *Curr Pharm Des.* 2012;18:1580-92.
28. Wang M, Yang Y, Wang CJ, Gamo NJ, Jin LE, Mazer JA, et al. NMDA receptors subserve persistent neuronal firing during working memory in dorsolateral prefrontal cortex. *Neuron.* 2013;77:736-49.
29. El-Khodor BF, Flores G, Srivastava LK, Boksa P. Effects of birth insult and stress at adulthood on excitatory amino acid receptors in adult rat brain. *Synapse.* 2004;54:138-46.
30. Kaur C, Sivakumar V, Ang LS, Sundaresan A. Hypoxic damage to the periventricular white matter in neonatal brain: role of vascular endothelial growth factor, nitric oxide and excitotoxicity. *J Neurochem.* 2006;98:1200-16.
31. Samuelsson AM, Jennische E, Hansson HA, Holmäng A. Prenatal exposure to interleukin-6 results in inflammatory neurodegeneration in hippocampus with NMDA/GABA(A) dysregulation and impaired spatial learning. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;290:R1345-56.
32. Canetta SE, Brown AS. Prenatal infection, maternal immune activation, and risk for schizophrenia. *Transl Neurosci.* 2012;3:320-7.
33. Hagberg H, Gressens P, Mallard C. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann Neurol.* 2012;71:444-57.
34. Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;63:257-65.
35. Papadia S, Soriano FX, Leveille F, Martel MA, Dakin KA, Hansen HH, et al. Synaptic NMDA receptor activity boosts intrinsic antioxidant defenses. *Nat Neurosci.* 2008;11:476-87.

**BRUNO NASCIMENTO BARBOSA<sup>1</sup>, AMAURY CANTILINO<sup>2</sup>,  
REJANE LÚCIA VEIGA OLIVEIRA JOHANN<sup>3</sup>, GIULIANO DI PIETRO<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE. <sup>2</sup> Professor adjunto, Residência Médica em Psiquiatria do Hospital das Clínicas, Programa de Saúde Mental da Mulher, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. <sup>3</sup> Professora adjunta, Departamento de Psicologia, UFS, São Cristóvão, SE. <sup>4</sup> Professor associado, Residência Multiprofissional em Saúde Mental, Departamento de Farmácia, UFS, São Cristóvão, SE.

36. King SR. Neurosteroids and the nervous system. Basileia: SpringerBriefs in Neuroscience; 2013.
37. Cai H, Zhou X, Dougherty GG, Reddy RD, Haas GL, Montrose DM, et al. Pregnenolone-progesterone allopregnanolone pathway as a potential therapeutic target in first-episode antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;90:43-51.
38. McEwen BS. Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *Trends Pharmacol Sci*. 1991;12:141-7.
39. Baulieu EE. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res*. 1997;52:1-32.
40. Wang M. Neurosteroids and GABA-A receptor function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011;2:44.
41. Carver CM, Reddy DS. Neurosteroid interactions with synaptic and extrasynaptic GABA (A) receptors: regulation of subunit plasticity, phasic and tonic inhibition, and neuronal network excitability. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;230:151-88.
42. Reddy DS, Estes WA. Clinical potential of neurosteroids for CNS disorders. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;7:543-61.
43. Uusi-Oukari M, Korpi ER. Regulation of GABA-A receptor subunit expression by pharmacological agents. *Pharmacol Rev*. 2010;62:97-135.
44. Hosie AM, Clarke L, da Silva H, Smart TG. Conserved site for neurosteroid modulation of GABA A receptors. *Neuropharmacology*. 2009;56:149-54.
45. Reddy DS. Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Prog Brain Res*. 2010;186:113-37.
46. Shen W, Mennerick S, Covey DF, Zorumski CF. Pregnenolonesulfatmodulatesinhibitorysynaptic transmission by enhancing GABA (A) receptor desensitization. *J Neurosci*. 2000;20:3571-9.
47. Lambert JJ, Belelli D, Peden DR, Vardy AW, Peters JA. Neurosteroid modulation of GABAA receptors. *Prog Neurobiol*. 2003;71:67-80.
48. Castle D, Sham P, Murray R. Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998;33:179-83.
49. Seeman MV. Menstrual exacerbation of schizophrenia symptoms. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125:363-71.
50. Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1324-33.
51. Usall J, Suarez D, Haro JM; SOHO Study Group. Gender differences in response to antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2007;153:225-31.
52. Gogos A, Ney, LJ, Seymour N, Van Rheenen TE, Felmingham KL. Sex differences in schizophrenia, bipolar disorder, and posttraumatic stress disorder: are gonadal hormones the link? *Br J Pharmacol*. 2019 Jan 18. doi: 10.1111/bph.14584. [Epub ahead of print]
53. Bassit DP, Neto MRL. Relação entre data de admissão hospitalar e período do ciclo menstrual de mulheres com diagnóstico de esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22:57-61.
54. Andrade LHSG, Viana MC, Silveira CM. Epidemiologia dos transtornos psiquiátricos na mulher. *Rev Psiquiatr Clin*. 2006;33:43-54.
55. Riecher-Rössler A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses. *Lancet Psychiatry*. 2017;4:63-72.
56. Locci A, Pinna G. Neurosteroid biosynthesis down-regulation and changes in GABAA receptor subunit composition: a biomarker axis in stress-induced cognitive and emotional impairment. *Br J Pharmacol*. 2017;174:3226-41.
57. Riecher-Rössler A, Butler S, Kulkarni J. Sex and gender differences in schizophrenic psychoses-a critical review. *Arch Womens Ment Health*. 2018;21:627-48.
58. Di Paolo T, Lévesque D, Daigle M. A physiological dose of progesterone affects rat striatum biogenic amine metabolism. *Eur J Pharmacol*. 1986;125:11-6.
59. Laconi MR, Cabrera RJ. Effect of centrally injected allopregnanolone on sexual receptivity, luteinizing hormone release, hypothalamic dopamine

# ARTIGO DE REVISÃO

BRUNO NASCIMENTO BARBOSA  
AMAURY CANTILINO  
REJANE LÚCIA VEIGA OLIVEIRA JOHANN  
GIULIANO DI PIETRO

# ARTIGO

- turnover, and release in female rats. *Endocrine*. 2002;17:77-83.
60. Motzo C, Porceddu ML, Maira G, Flore G, Concas A, Dazzi L. Inhibition of basal and stress-induced dopamine release in the cerebral cortex and nucleus accumbens of freely moving rats by the neurosteroid allopregnanolone. *J Psychopharmacol*. 1996;10:266-72.
61. Adams JM, Thomas P, Smart TG. Modulation of neurosteroid potentiation by protein kinases at synaptic-and extrasynaptic-type GABAA receptors. *Neuropharmacology*. 2015;88:63-73.
62. Tenn CC, Niles LP. Sensitization of G protein-coupled benzodiazepine receptors in the striatum of 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *J Neurochem*. 1997;69:1920-6.
63. Rougé-Pont F, Mayo W, Marinelli M, Gingras M, Le Moal M, Piazza PV. The neurosteroid allopregnanolone increases dopamine release and dopaminergic response to morphine in the rat nucleus accumbens. *Eur J Neurosci*. 2002;16:169-73.
64. Brandon N, Jovanovic J, Moss S. Multiple roles of protein kinases in the modulation of  $\gamma$ -aminobutyric acid(A) receptor function and cell surface expression. *Pharmacol Ther*. 2002;94:113-22.
65. Singer CA, Rogers KL, Strickland TM, Dorsa DM. Estrogen protects primary cortical neurons from glutamate toxicity. *Neurosci Lett*. 1996;212:13-6.
66. Sribnick EA, Ray SK, Nowak MW, Li L, Banik NL. 17beta-estradiol attenuates glutamate-induced apoptosis and preserves electrophysiologic function in primary cortical neurons. *J Neurosci Res*. 2004;76:688-96.
67. Spampinato SF, Merlo S, Molinaro G, Battaglia G, Bruno V, Nicoletti F, et al. Dual effect of 17beta estradiol on NMDA-induced neuronal death: involvement of metabotropic glutamate receptor 1. *Endocrinology*. 2012;153:5940-8.
68. Velíšková J, De Jesus G, Kaur R, Velíšek L. Females, their estrogens and seizures. *Epilepsia*. 2010;51:141-4.
69. Wang LJ, Lee SY, Choua MC, Lee MJ, Chou WJ. Dehydroepiandrosterone sulfate, free testosterone, and sex hormone-binding globulin on susceptibility to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103:212-8.
70. Seeman MV. Treating schizophrenia at the time of menopause. *Maturitas*. 2012;72:117-20.
71. Culmsee C, Vedder H, Ravati A, Junker V, Otto D, Ahlemeyer B, et al. Neuroprotection by estrogens in a mouse model of focal cerebral ischemia and in cultured neurons: evidence for a receptor-independent antioxidative mechanism. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19:263-9.
72. Moosmann B, Behl C. The antioxidant neuroprotective effects of estrogens and phenolic compounds are independent from their estrogenic properties. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:8867-72.
73. Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013;39:1174-9.
74. Feigenson KA, Kusnecov AW, Silverstein SM. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;38:72-93.
75. Adamski J, Ma Z, Nozell S, Benveniste EN. 17beta-estradiol inhibits class II major histocompatibility complex (MHC) expression: influence on histone modifications and CBP recruitment to the class II MHC promoter. *Mol Endocrinol*. 2004;18:1963-74.
76. Xing D, Oparil S, Yu H, Gong K, Feng W, Black J, et al. Estrogen modulates NF $\kappa$ B signaling by enhancing I $\kappa$ B $\alpha$  levels and blocking p65 binding at the promoters of inflammatory genes via estrogen receptor- $\beta$ . *PLoS One*. 2012;7:e36890.
77. Paimela T, Ryhänen T, Mannermaa E, Ojala J, Kalesnykas G, Salminen A, et al. The effect of 17 $\beta$ -estradiol on IL-6 secretion and NF- $\kappa$ B DNA-binding activity in human retinal pigment epithelial cells. *Immunol Lett*. 2007;110:139-44.
78. Ospina JA, Brevig HN, Krause DN, Duckles SP. Estrogen suppresses IL-1beta-mediated induction of COX-2 pathway in rat cerebral blood vessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H2010-9.
79. Sarvari M, Kallo I, Hrabovszky E, Solymosi N, Liposits Z. Ovariectomy and subsequent treatment with estrogen receptor agonists tune the innate

**BRUNO NASCIMENTO BARBOSA<sup>1</sup>, AMAURY CANTILINO<sup>2</sup>,  
REJANE LÚCIA VEIGA OLIVEIRA JOHANN<sup>3</sup>, GIULIANO DI PIETRO<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE. <sup>2</sup> Professor adjunto, Residência Médica em Psiquiatria do Hospital das Clínicas, Programa de Saúde Mental da Mulher, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. <sup>3</sup> Professora adjunta, Departamento de Psicologia, UFS, São Cristóvão, SE. <sup>4</sup> Professor associado, Residência Multiprofissional em Saúde Mental, Departamento de Farmácia, UFS, São Cristóvão, SE.

- immune system of the hippocampus in middle aged female rats. *PLoS One*. 2014;9:e88540.
80. Lopez Rodriguez AB, Mateos Vicente B, Romero-Zerbo SY, Rodriguez-Rodriguez N, Bellini MJ, Rodriguez de Fonseca F, et al. Estradiol decreases cortical reactive astrogliosis after brain injury by a mechanism involving cannabinoid receptors. *Cereb Cortex*. 2011;21:2046-55.
81. Akabori H, Moeinpour F, Bland KI, Chaudry IH. Mechanism of the anti-inflammatory effect of 17beta-estradiol on brain following trauma-hemorrhage. *Shock*. 2010;33:43-8.
82. Kulkarni J, de Castella A, Smith D, Taffe J, Keks N, Copolov D. A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophr Res*. 1996;20:247-52.
83. Ahokas A, Aito M, Turiainen S. Association between oestradiol and puerperal psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101:167-9; discussion 169-70.
84. Kulkarni J, Riedel A, de Castella AR, Fitzgerald PB, Rolfe TJ, Taffe J, et al. A clinical trial of adjunctive oestrogen treatment in women with schizophrenia. *Arch Womens Ment Health*. 2002;5:99-104.
85. Akhondzadeh S, Nejatisafa AA, Amini H, Mohammadi MR, Larijani B, Kashani L, et al. Adjunctive estrogen treatment in women with chronic schizophrenia: a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27:1007-12.
86. Kulkarni J, Fink G. Hormonas e psicose. In: Castle DJ, Mcgrath J, Kulkarni J. *As mulheres e a esquizofrenia*. Lisboa: CLIMEPSI; 2003. p. 57-68.
87. Kulkarni J, de Castella A, Fitzgerald PB, Gurvich CT, Bailey M, Bartholomeusz C, et al. Estrogen in severe mental illness: a potential new treatment approach. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:955-60.
88. Kulkarni J, Gavrilidis E, Wang W, Worsley R, Fitzgerald PB, Gurvich C, et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Mol Psychiatry*. 2014;20:695-702.
89. Lindamer LA, Buse DC, Lohr JB, Jeste DV. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with schizophrenia: positive effect on negative symptoms? *Biol Psychiatry*. 2001;49:47-51.
90. Ritsner MS. Pregnenolone, dehydroepiandrosterone, and schizophrenia: alterations and clinical trials. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16:32-44.
91. Louza MR, Marques AP, Elkis H, Bassitt D, Diegoli M, Gattaz WF. Conjugated estrogens as adjuvant therapy in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind study. *Schizophr Res*. 2004;66:97-100.
92. Ghafari E, Fararouie M, Shirazi H, Farhangfar A, Ghaderi F, Mohammadi A. Combination of estrogen and antipsychotics in the treatment of women with chronic schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2013;6:172-6.
93. Ko YH, Joe SH, Cho W, Park JH, Lee JJ, Jung IK, et al. Effect of hormone replacement therapy on cognitive function in women with chronic schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2006;10:97-104.
94. Bergemann N, Mundt C, Parzer P, Jannakos I, Nagl I, Salbach B, et al. Plasma concentrations of estradiol in women suffering from schizophrenia treated with conventional versus atypical antipsychotics. *Schizophr Res*. 2005;73:357-66.
95. Baxter MG, Roberts MT, Gee NA, Lasley BL, Morrison JH, Rapp PR. Multiple clinically relevant hormone therapy regimens fail to improve cognitive function in aged ovariectomized rhesus monkeys. *Neurobiol Aging*. 2013;34:1882-90.
96. Nilsen J, Brinton RD. Impact of progestins on estrogen-induced neuroprotection: synergy by progesterone and 19 morprogesterone and antagonism by medroxyprogesterone acetate. *Endocrinology*. 2002;143:205-12.
97. Fitzgerald P, Seeman MV. Implicações terapêuticas. In: Castle DJ, Mcgrath J, Kulkarni J. *As Mulheres e a esquizofrenia*. Lisboa: CLIMEPSI; 2003. p. 93-104.
98. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, et al. Breast cancer after

# ARTIGO DE REVISÃO

BRUNO NASCIMENTO BARBOSA  
AMAURY CANTILINO  
REJANE LÚCIA VEIGA OLIVEIRA JOHANN  
GIULIANO DI PIETRO

# ARTIGO

- use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2009;360:573-87.
99. Cyr M, Calon F, Morissette M, Grandbois M, Di Paolo T, Callier S. Drugs with estrogen-like potency and brain activity: potential therapeutic application for the CNS. *Curr Pharm Des.* 2000;6:1287-312.
100. Kulkarni J, Gurvich C, Lee SJ, Gilbert H, Gavriliadis E, de Castella A, et al. Piloting the effective therapeutic dose of adjunctive selective estrogen receptor modulator treatment in postmenopausal women with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35:1142-7.
101. Usall J, Huerta-Ramos E, Iniesta R, Cobo J, Araya S, Roca M, et al. Raloxifene as an adjunctive treatment for postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:1552-7.
102. Khodaie-Ardakani MR, Khosravi M, Zarinpard R, Nejati S, Mohsenian A, Tabrizi M, et al. A placebo-controlled study of raloxifene added to risperidone in men with chronic schizophrenia. *Acta Med Iran.* 2015;53:337-45.
103. Kulkarni J, Gavriliadis E, Gwini SM, Worsley R, Grigg J, Warren A, et al. Effect of adjunctive raloxifene therapy on severity of refractory schizophrenia in women: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2016;73:947-54.
104. Usall J, Huerta-Ramos E, Labad J, Cobo J, Nunez C, Creus M, et al. Raloxifene as an adjunctive treatment for postmenopausal women with schizophrenia: a 24-week double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Schizophr Bull.* 2016;42:309-17.
105. Weiser M, Levi L, Burshtein S, Hagin M, Matei VP, Podea D, et al. Raloxifene plus antipsychotics versus placebo plus antipsychotics in severely ill decompensated postmenopausal women with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2017;78:e758-e65.
106. Huerta-Ramos E, Iniesta R, Ochoa S, Cobo J, Miquel E, Roca M, et al. Effects of raloxifene on cognition in postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24:223-31.
107. Berent-Spillson A, Briceno E, Pinsky A, Simmen A, Persad CC, Zubieta JK, et al. Distinct cognitive effects of estrogen and progesterone in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;59:25-36.