

NEUROESTERÓIDES E ESQUIZOFRENIA: A FUNÇÃO DO ESTROGÊNIO E DA PROGESTERONA NA MODULAÇÃO 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 mundial¹. 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^{2,3}.

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

¹ Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE. ² 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. ³ Professora adjunta, Departamento de Psicologia, UFS, São Cristóvão, SE. ⁴ 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^{3,4}. As diferenças entre os gêneros na esquizofrenia foram bem documentadas por muitos autores⁵⁻⁷, os quais afirmam que os hormônios sexuais podem influenciar o curso e os sintomas da doença, modulando a gravidade do transtorno^{8,9}.

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 esquizofrenia¹⁰⁻¹⁹. 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 colesterol²⁰. 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^{10,16,21}).

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^{22,23}.

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

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 domínios². Por isso, outros neurotransmissores foram postulados no envolvimento da fisiopatologia da esquizofrenia, e uma das teorias atuais é a hipofunção do receptor NMDA/glutamato^{4,24}, 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^{22,25}. 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 consequentemente 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^{26,27}.

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 memória²⁸. 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 esquizofrenia²⁹⁻³¹.

Outro mecanismo que está associado aos sintomas da esquizofrenia é a exposição do cérebro à inflamação²⁴. Estudos epidemiológicos mostraram que o risco de esquizofrenia é maior após infecções pré e perinatais e distúrbios autoimunes³². O cérebro imaturo exposto à

inflamação gera uma resposta imunológica das micróglias, que, a depender da gravidade do estímulo, do tempo de exposição e do contexto molecular, afetam diretamente o seu desenvolvimento³³. 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 cerebral³⁴. A neuroinflamação e a disfunção do NMDA-r são inter-relacionadas de várias maneiras. Por exemplo, as células

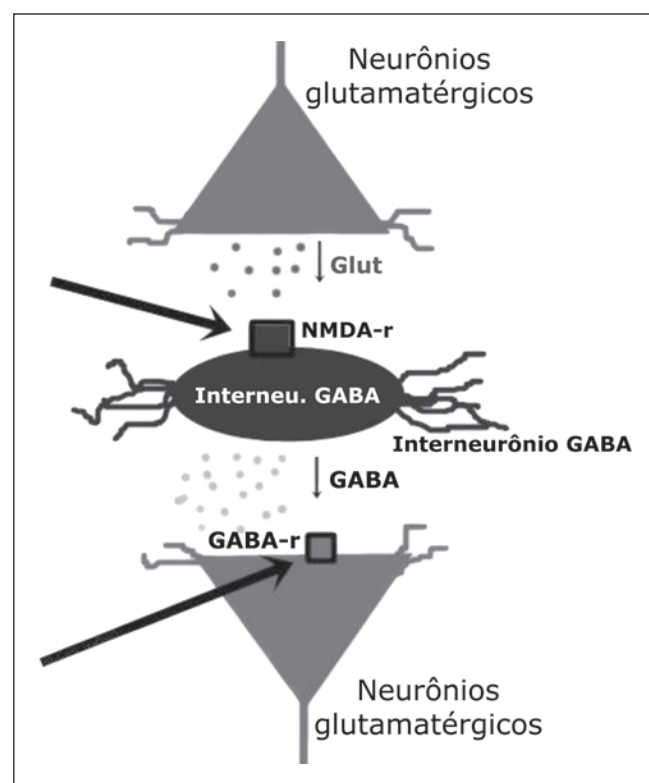


Figura 1 - Neurônios glutamatérgicos, essencialmente excitatórios, sendo modulados pelo interneurônio GABAérgico, inibitório, regulando a descarga sináptica de glutamato (Glut) no sistema nervoso central. As setas indicam os principais receptores de membranas pós-sinápticas que estão envolvidos na fisiopatologia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

¹ Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE. ² 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. ³ Professora adjunta, Departamento de Psicologia, UFS, São Cristóvão, SE. ⁴ 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 antioxidantes³⁵.

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 classes³⁶. 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)³⁷.

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^{10,38-40}.

O receptor GABA-A é responsável pelas correntes principalmente inibitórias no cérebro⁴¹. 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^{10,19,25}.

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^{41,42}. O receptor GABA-A é um canal de cloreto dependente de ligante tipicamente

composto de duas subunidades α , duas β e uma γ ou uma δ ⁴³. Os sítios exatos de ligação aos neuroesteroides no receptor GABA-A continuam a ser caracterizados. Não se sabe se as subunidades γ e δ 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 α e um sítio de ativação direta na interface da subunidade α - β ⁴⁴. 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-A⁴⁵, enquanto que os neuroesteroides sulfatados como PS têm ações inibitórias nos receptores GABA-A^{45,46}. 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^{44,47}.

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^{6,48} e apresentam dois picos de exacerbação dos sintomas. O primeiro é logo após a puberdade, e o segundo é após a transição da menopausa⁴⁹. Já os homens apresentam apenas um período de maior incidência, que é após a puberdade⁷. 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^{7,50,51}.

Diversos estudos mostraram que os hormônios sexuais podem influenciar o curso e os sintomas da esquizofrenia, modulando a gravidade do transtorno^{8,9}. 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^{1,52}. 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^{3,53-55}.

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

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

e modular a excitabilidade e o funcionamento neuronal, por meio de interações com canais iônicos controlados por ligantes e outros receptores da superfície celular^{20,37}. 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-traumático⁵⁶. 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^{7,19,56,57}.

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 mielinização¹⁰. Em um estudo de degeneração feito com roedores, a progesterona exibiu efeitos protetores no sistema dopaminérgico⁵⁸.

Os efeitos da progesterona decorrem da interação principalmente do seu metabólito ALLO no receptor GABA-A, apresentando propriedades ansiolíticas, anticonvulsivantes, sedativas e anestésicas⁵⁹. 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 sítio²⁰.

Em um estudo realizado com roedores em um modelo de indução de estresse no córtex cerebral e no núcleo *accumbens*, Motzo et al.⁶⁰ 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^{59,61}. Da mesma forma, os agonistas dos receptores BDZ podem suprimir a atividade dopaminérgica através

dos receptores GABA-A no estriado^{62,63}. 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^{61,64}.

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^{65,66}. 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^{67,68}.

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*^{25,52}. 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 região⁷. O bloqueio dos NMDA-r pode impedir as ações excitatórias do glutamato, o que consequentemente justificaria a hipofunção da via dopaminérgica mesocortical, responsável pelos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia^{22,69}. 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^{5,6,8,55,70}.

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

¹ Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE. ² 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. ³ Professora adjunta, Departamento de Psicologia, UFS, São Cristóvão, SE. ⁴ 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 celular⁷¹. 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 bloqueados⁷².

A ideia de que a esquizofrenia é uma doença inflamatória vem se consolidando cada vez mais^{3,73,74}. 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 sexos⁷⁵. Em tecidos de mamíferos, de ambos os sexos, o estradiol inibe o fator nuclear kappa (NF-κB), um fator de transcrição que promove a produção de citocinas⁷⁶⁻⁷⁸. Os estrogênios também têm ações anti-inflamatórias notáveis na glia, reduzindo a ativação glial e a liberação de citocinas em roedores machos e fêmeas⁷⁹⁻⁸¹. 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 promissores⁵², 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 referências⁸²⁻⁸⁸).

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 esquizofrenia⁸⁵. Pacientes masculinos também foram beneficiados pelo tratamento adjuvante do estradiol, em baixas doses, sem que fossem observados efeitos feminilizantes⁸⁸. 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^{89,90}.

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^{91,92}. 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 mesmas⁹³. 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^{94,95}. 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 cerebral⁹⁶.

Fritzgerald & Seeman⁹⁷ 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 viável⁹⁸.

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

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

(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 ginecológico⁹⁹. 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^{7,100-104}. 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 motor⁷.

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 antipsicóticos¹⁰⁵. 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 prazo¹⁰⁶. Já em outro estudo feito com mulheres pós-menopausadas com esquizofrenia refratária, Weiser et al.¹⁰⁵ 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-Spillon et al.¹⁰⁷ 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 psiquiátricos⁵⁹ (para uma revisão sobre o tema, vide referência³).

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 a *binding* de GABA às membranas neuronais, com consequente 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

¹ Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE. ² 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. ³ Professora adjunta, Departamento de Psicologia, UFS, São Cristóvão, SE. ⁴ 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, Sbisá 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.

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

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 β -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-Khodori 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.

¹ Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE. ² 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. ³ Professora adjunta, Departamento de Psicologia, UFS, São Cristóvão, SE. ⁴ 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 Rheen 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

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

- 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 γ -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. 17 β -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 17 β -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. 17 β -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 κ B signaling by enhancing I κ B α levels and blocking p65 binding at the promoters of inflammatory genes via estrogen receptor- β . *PLoS One*. 2012;7:e36890.
77. Paimela T, Ryhänen T, Mannermaa E, Ojala J, Kalesnykas G, Salminen A, et al. The effect of 17 β -estradiol on IL-6 secretion and NF- κ 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-1 β -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

¹ Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE. ² 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. ³ Professora adjunta, Departamento de Psicologia, UFS, São Cristóvão, SE. ⁴ 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

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

- 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, Gavrilidis 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, Zarinfard 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, Gavrilidis 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, Podes 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-Spillsen 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.