

A INFLUÊNCIA HORMONAL NO TRANSTORNO BIPOLAR: IMPACTOS NA MODULAÇÃO DOS SINTOMAS E TERAPIAS ADJUVANTES

HORMONAL INFLUENCE IN BIPOLAR DISORDER: IMPACTS ON SYMPTOM MODULATION AND ADJUVANT THERAPIES

Carolina G. P. J. M. Braga¹; Mário C. A. Perez²

RESUMO

Introdução: O Transtorno Bipolar é um transtorno mental crônico caracterizado por oscilações de humor entre episódios de euforia e depressão. Estudos recentes apontam que os hormônios exercem influência significativa na modulação dos sintomas, no diagnóstico diferencial e nas estratégias terapêuticas adjuvantes. A compreensão desses mecanismos hormonais contribui para abordagens clínicas mais precisas e integradas. **Objetivos:** Analisar o papel dos hormônios na modulação dos sintomas do Transtorno Bipolar, investigar como as alterações hormonais auxiliam no diagnóstico diferencial e discutir as possibilidades terapêuticas adjuvantes baseadas na regulação dos sistemas hormonais. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Embase. Foram incluídos artigos publicados entre 2020 e 2025, nos idiomas português e inglês, que abordam diretamente a relação dos hormônios com o Transtorno Bipolar. **Resultados:** Os achados indicam que disfunções nos eixos HPA, HPT e HPG, além de hormônios metabólicos e da microbiota intestinal, estão diretamente associados à variação dos sintomas e à gravidade do quadro. Perfis hormonais específicos auxiliam no diagnóstico diferencial entre Transtorno Bipolar e Transtorno Depressivo Maior. Além disso, a modulação hormonal, incluindo o uso de hormônios tireoidianos e intervenções na microbiota, surge como estratégia terapêutica adjuvante promissora. **Conclusões:** A integração dos conhecimentos hormonais à prática clínica favorece diagnósticos mais precisos, tratamentos personalizados e melhor qualidade de vida para os pacientes com Transtorno Bipolar.

Descritores: Transtorno Bipolar; Hormônios; Eixo HPA; Eixo HPT; Terapias Adjuvantes; Saúde Mental.

ABSTRACT:

Introduction: Bipolar Disorder is a chronic mental illness characterized by mood swings between episodes of mania and depression. Recent studies indicate that hormones play a significant role in symptom modulation, differential diagnosis, and as adjuvant therapeutic strategies. Understanding these hormonal mechanisms contributes to more accurate and integrated clinical approaches. **Objectives:** To analyze the role of hormones in the modulation of Bipolar Disorder symptoms, to investigate how hormonal alterations assist in the differential diagnosis, and to discuss adjuvant therapeutic possibilities based on hormonal regulation. **Methods:** This is a narrative literature review conducted using the PubMed, SciELO, and Embase databases. Articles published

1 Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - Unifeso.

2 Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - Unifeso.

between 2020 and 2024, in Portuguese and English, addressing the relationship between hormones and Bipolar Disorder were included. **Results:** The findings show that dysfunctions in the HPA, HPT, and HPG axes, as well as in metabolic hormones and the gut microbiota, are directly associated with symptom variation and the severity of the condition. Specific hormonal profiles help in the differential diagnosis between Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. Furthermore, hormonal modulation, including the use of thyroid hormones and gut microbiota interventions, emerges as a promising adjuvant therapeutic strategy. **Conclusions:** Integrating hormonal knowledge into clinical practice favors more accurate diagnoses, personalized treatments, and an improved quality of life for patients with Bipolar Disorder.

Keywords: Bipolar Disorder; Hormones; HPA Axis; HPT Axis; Adjuvant Therapies; Mental Health.

INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar é um transtorno mental caracterizado por oscilações intensas de humor, que alternam episódios de euforia, energia elevada e impulsividade, conhecidos como mania ou hipomania, com períodos de tristeza profunda, desânimo e desesperança, característicos dos episódios depressivos. Essas alterações impactam significativamente a vida social, familiar, profissional e a qualidade de vida dos indivíduos, podendo levar ao comprometimento funcional e a riscos elevados, como suicídio¹.

Estima-se que o Transtorno Bipolar afete cerca de 1% a 2,4% da população mundial, sendo considerado uma das principais causas de incapacidade entre os transtornos psiquiátricos. No Brasil, dados da Associação Brasileira de Transtorno Bipolar (ABTB) indicam que aproximadamente 6 milhões de pessoas convivem com essa condição, refletindo uma prevalência semelhante à observada globalmente².

O transtorno frequentemente se manifesta entre os 15 e 25 anos de idade, embora muitos pacientes só recebam o diagnóstico adequado após vários anos de sintomas, devido à complexidade do quadro clínico e à semelhança com outros transtornos, como a depressão maior. Esse atraso, muitas vezes, ocorre devido à dificuldade de diferenciação com outros transtornos, especialmente o transtorno depressivo maior, o que reforça a necessidade de aprimoramento dos critérios diagnósticos e da compreensão dos marcadores biológicos associados^{3,4}.

A compreensão dos fatores biológicos envolvidos no Transtorno Bipolar tem avançado nas últimas décadas, especialmente no que se refere à interação dos sistemas hormonais com o funcionamento cerebral e emocional. Entre os principais sistemas envolvidos, destacam-se o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), responsável pela resposta ao estresse; o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HPT), que regula o metabolismo e influencia diretamente o humor; e o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG), relacionado aos hormônios sexuais, que também exercem importante influência sobre os sintomas afetivos^{5,6}.

Além dos hormônios clássicos, como cortisol, hormônios tireoidianos e gonadais, outros sistemas, como os hormônios relacionados ao apetite (ghrelina, leptina, insulina), neuroesteroides e neuropeptídeos, também têm sido objeto de investigação. Tais sistemas apresentam papel relevante na modulação dos sintomas, na cognição e na regulação emocional, contribuindo para a compreensão mais ampla do Transtorno Bipolar^{4,7,8}.

Diante desse cenário, surge a importância de aprofundar o entendimento sobre a relação entre os sistemas hormonais e o Transtorno Bipolar, especialmente no que se refere ao impacto desses hormônios na modulação dos sintomas, no diagnóstico diferencial e na proposta de estratégias terapêuticas adjuvantes. Este trabalho se propõe a abordar essas relações, buscando contribuir para

uma visão mais integrada, biológica e clínica desse transtorno, que é complexo, multifatorial e altamente prevalente na sociedade contemporânea^{1,9}.

A escolha deste tema se justifica pela alta prevalência e pelo expressivo impacto do Transtorno Bipolar na saúde pública, tanto no contexto mundial quanto no Brasil. Trata-se de uma condição crônica, que compromete não apenas o bem-estar emocional, mas também a funcionalidade social, familiar e profissional dos indivíduos acometidos^{3,5}. Além disso, os desafios no diagnóstico diferencial, especialmente em relação ao transtorno depressivo maior, frequentemente resultam em atrasos no início do tratamento adequado, agravando o quadro e aumentando o risco de desfechos negativos, como suicídio^{6,10}.

Nesse sentido, investigar a influência dos hormônios na modulação dos sintomas, no diagnóstico e nas possibilidades terapêuticas adjuvantes oferece uma oportunidade de avanço no cuidado integral aos pacientes^{9,11}. A integração de conhecimentos neuroendócrinos à prática clínica pode favorecer diagnósticos mais precisos, intervenções mais eficazes e, conseqüentemente, melhor qualidade de vida para as pessoas que convivem com esse transtorno, reforçando, assim, a relevância científica, social e clínica deste estudo^{1,7,8}.

OBJETIVOS

Objetivo Primário

Analisar o papel dos hormônios na modulação dos sintomas, no diagnóstico diferencial e nas estratégias terapêuticas adjuvantes no Transtorno Bipolar.

Objetivos Secundários

Compreender de que forma os hormônios atuam na modulação dos sintomas clínicos do Transtorno Bipolar, considerando os diferentes eixos neuroendócrinos envolvidos.

Investigar como as alterações hormonais podem auxiliar no diagnóstico diferencial do Transtorno Bipolar.

Discutir as possibilidades de intervenções terapêuticas adjuvantes baseadas na regulação dos sistemas hormonais.

MÉTODOS

O presente estudo foi conduzido como uma revisão da literatura, utilizando as bases de dados US National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Excerpta Medica database (Embase). A coleta dos materiais ocorreu nos meses de março e abril de 2025, seguindo critérios rigorosos de seleção.

A pesquisa foi delimitada por meio dos critérios de inclusão que consideraram o período de publicação entre os anos de 2020 e 2025, com disponibilidade nos idiomas português ou inglês, e que abordassem diretamente a influência de hormônios no Transtorno Bipolar. Foram incluídos estudos originais, como ensaios clínicos, revisões sistemáticas, metanálises ou estudos observacionais, desde que estivessem disponíveis na íntegra e gratuitamente.

Por outro lado, foram excluídos os artigos pagos ou inacessíveis na íntegra, os estudos que não tratavam diretamente da temática hormonal no Transtorno Bipolar, bem como aqueles publicados fora do período delimitado ou em idiomas diferentes de português ou inglês.

A estratégia de busca utilizou descritores específicos, como “Bipolar Disorder”, “Hormones”, “Thyroid Hormones”, “Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis”, “Gonadal Hormones” e suas correspondências em português (“Transtorno Bipolar”, “Hormônios”, “Hormônios Tireoidianos”, “Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal”, “Hormônios Gonadais”). Esses termos foram combinados com operadores booleanos, como “AND”, “OR” e “NOT”, de forma a refinar os resultados e garantir a seleção dos artigos pertinentes à temática proposta.

O processo de seleção dos artigos foi realizado em três etapas sequenciais. Inicialmente, foi feita a triagem por meio da leitura dos títulos e resumos, visando excluir os trabalhos que não estavam relacionados diretamente ao tema. Na segunda etapa, procedeu-se à análise dos textos completos dos artigos que passaram pela triagem inicial, verificando sua adequação aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Por fim, os estudos que atenderam a todos os critérios foram organizados e selecionados para compor a base de dados utilizada na construção e desenvolvimento desta revisão.

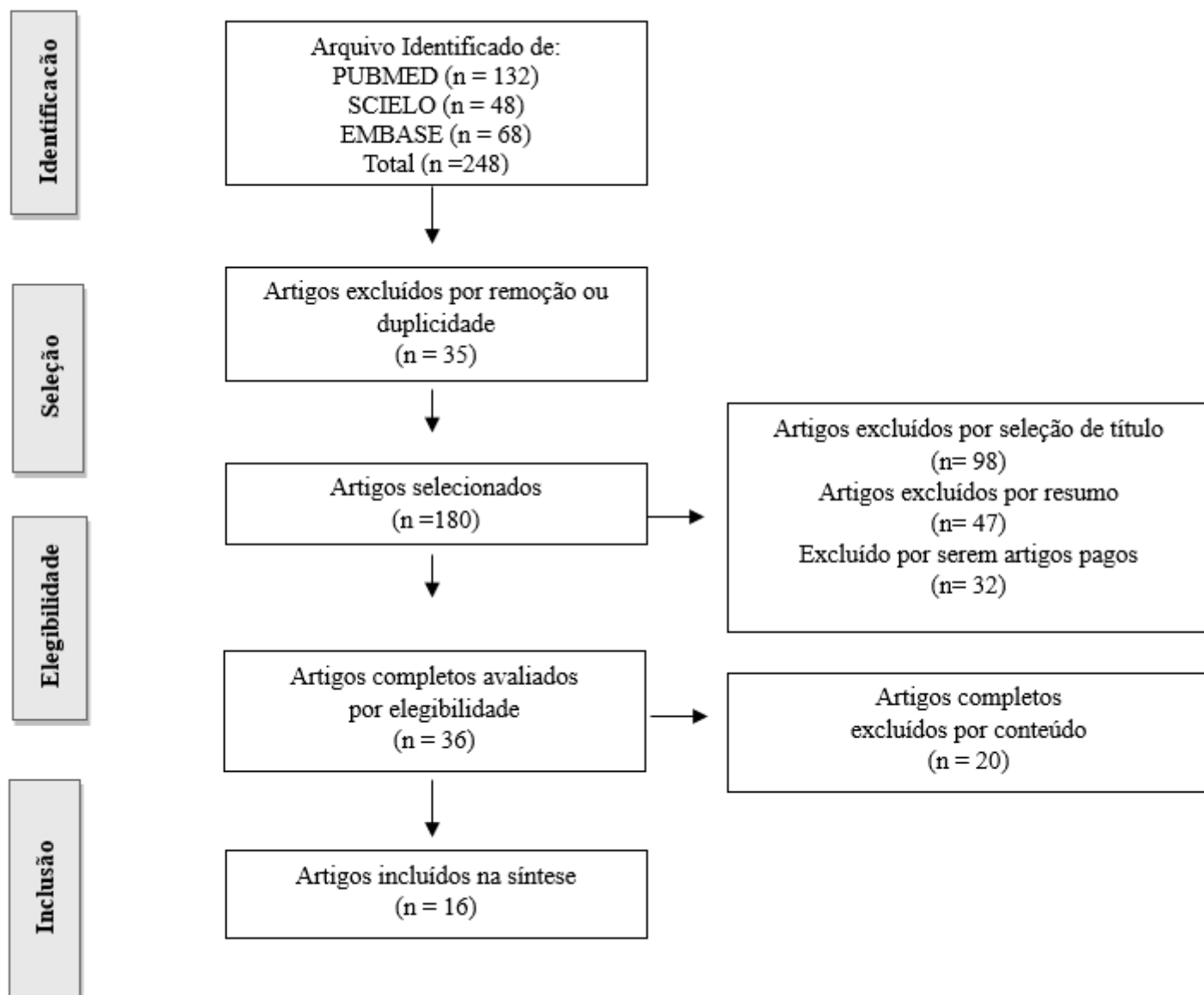
RESULTADOS

O processo de seleção dos artigos seguiu as etapas descritas nos métodos e a partir dos critérios de inclusão foram identificados 248 artigos, sendo 132 na base PubMed, 68 da base Embase e 48 da base SciELO. Em seguida, foram excluídos 35 artigos devido à duplicidade, resultando em 213 artigos únicos para análise.

Na etapa de seleção inicial, foi realizada a leitura dos títulos, e 98 estudos foram excluídos por não atenderem ao escopo do trabalho, por tratarem de temas não relacionados ou abordagens distantes do foco hormonal no Transtorno Bipolar. Posteriormente, os 115 resumos restantes foram analisados, levando à exclusão de 47 estudos, que não apresentavam pertinência temática. Além disso, 32 artigos pagos ou indisponíveis na íntegra foram descartados, uma vez que não atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos na metodologia e 20 artigos foram excluídos por não explorar diretamente a relação dos hormônios com o Transtorno Bipolar.

Ao final do processo, 16 artigos atenderam a todos os critérios de inclusão e foram incorporados à síntese final desta revisão narrativa, sendo utilizados para embasar a discussão sobre a influência dos hormônios na modulação dos sintomas, no diagnóstico diferencial e nas possibilidades terapêuticas adjuvantes no Transtorno Bipolar. Este processo pode ser visualizado na Figura 1, que apresenta o fluxograma de seleção dos estudos incluídos.

Figura 1 - Fluxograma



Fonte: Autores, 2025.

DISCUSSÃO

A partir da análise dos estudos selecionados, tornou-se possível compreender de forma mais ampla como os hormônios exercem influência direta no Transtorno Bipolar, tanto na modulação dos sintomas quanto no diagnóstico e nas possibilidades terapêuticas adjuvantes, sendo que a discussão foi organizada em categorias temáticas, permitindo uma análise mais estruturada e aprofundada dos principais aspectos abordados na literatura.

A Modulação dos Sintomas no Transtorno Bipolar: A Influência dos Hormônios nos Eixos Neuroendócrinos

A modulação dos sintomas no Transtorno Bipolar está diretamente relacionada ao funcionamento dos eixos neuroendócrinos, que são sistemas responsáveis pela comunicação entre o cérebro e as glândulas do corpo, regulando a produção e o equilíbrio dos hormônios. Esses eixos exercem influência direta no humor, na cognição e no comportamento dos indivíduos. Entre os principais, destacam-se o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), responsável pela resposta ao estresse e pela regulação dos níveis de cortisol; o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HPT), que controla o metabolismo, a energia e impacta o funcionamento cerebral e emocional; e o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG), que regula os hormônios sexuais, como testosterona, estradiol e progesterona, também fundamentais para a estabilidade do humor^{11,12}.

Os desequilíbrios nesses eixos estão associados às oscilações emocionais características do Transtorno Bipolar. Durante os episódios de mania, observa-se um aumento significativo de hormônios como testosterona, estradiol, progesterona e proteína C reativa (PCR), indicando um estado inflamatório aumentado. Ao mesmo tempo, há uma redução nos níveis de ACTH e cortisol, hormônios ligados à resposta ao estresse, o que sugere uma disfunção no eixo HPA, sendo que essas variações hormonais estão diretamente associadas à manifestação dos sintomas nas diferentes fases do transtorno^{13,14}.

Neste contexto, os eixos HPA, HPT e HPG atuam na regulação do humor e, quando esses sistemas estão desregulados, ocorre um impacto direto na produção de neurotransmissores, afetando a estabilidade emocional, o controle dos impulsos e a capacidade de resposta ao estresse. Essa disfunção hormonal não só agrava os sintomas afetivos, como também influencia a forma como o cérebro processa as emoções¹².

As alterações nos hormônios da tireoide e na prolactina não afetam apenas o humor, mas comprometem a cognição, a memória e a capacidade de concentração, já que esses hormônios são fundamentais para o funcionamento metabólico e para a neurogênese¹¹. Quando há um desequilíbrio entre cortisol e testosterona, especialmente com cortisol mais baixo e testosterona mais elevada, observa-se um aumento significativo na impulsividade, na irritabilidade e na agressividade, características muitas vezes presentes nos episódios maníacos¹⁵.

Outro fator que interfere na modulação dos sintomas é o impacto dos psicotrópicos sobre os hormônios. Isso ocorre porque esses medicamentos, apesar de essenciais no tratamento, podem levar à supressão dos hormônios dos eixos HPA e HPT, influenciando diretamente tanto os sintomas emocionais quanto o equilíbrio metabólico dos pacientes, o que reforça a necessidade de monitoramento hormonal durante o tratamento⁹.

Além disso, o histórico de estresse na infância tem grande impacto na regulação hormonal. Pacientes que passaram por experiências adversas na infância tendem a apresentar níveis mais baixos de cortisol e aldosterona, o que agrava a desregulação emocional e torna os sintomas do Transtorno Bipolar ainda mais intensos e difíceis de controlar. Isso evidencia como as experiências de vida podem ter repercussões biológicas de longo prazo na saúde mental⁶.

Também foi observada a influência da microbiota intestinal na regulação do eixo HPA. A disbiose, ou seja, o desequilíbrio das bactérias intestinais, leva ao aumento da inflamação sistêmica, altera a produção de neurotransmissores e impacta diretamente o humor e a cognição^{7,8}.

Por fim, hormônios relacionados ao apetite, como ghrelina, insulina e leptina, não atuam apenas na regulação alimentar, mas também possuem função neuroprotetora, modulando tanto a cognição quanto os sintomas emocionais no Transtorno Bipolar, principalmente em períodos de estabilidade. Esses hormônios influenciam diretamente o funcionamento do cérebro e ajudam a manter o equilíbrio das funções executivas 4.

Diante dos achados apresentados, torna-se possível sintetizar de forma organizada como os diferentes eixos hormonais estão envolvidos na modulação dos sintomas do Transtorno Bipolar. O Quadro 1 resume as principais alterações observadas nos hormônios relacionados aos eixos HPA, HPT, HPG, além de incluir hormônios metabólicos e aspectos ligados ao eixo microbiota-intestino-cérebro. Essa organização permite visualizar de maneira clara como esses sistemas influenciam diretamente os sintomas afetivos, comportamentais e cognitivos, tanto nos episódios de mania quanto nos episódios depressivos e nos períodos de estabilidade.

Quadro 1 – Alterações nos Eixos Hormonais e seus Impactos na Modulação dos Sintomas do Transtorno Bipolar

Eixo Hormonal	Hormônios Envolvidos	Alterações Observadas no TB	Impacto nos Sintomas
HPA (Hipotálamo-Hipófise-Adrenal)	Cortisol, ACTH	↓ Cortisol e ACTH na mania; alterações na resposta ao estresse	Aumento da impulsividade, maior dificuldade no controle emocional, estresse mal regulado
HPT (Hipotálamo-Hipófise-Tireoide)	TSH, T ₃ , T ₄	Disfunções tireoidianas (hipo ou hiperatividade); supressão dos hormônios pelo uso de psicotrópicos	Instabilidade emocional, déficit cognitivo, fadiga, lentificação ou agitação
HPG (Hipotálamo-Hipófise-Gonadal)	Testosterona, Estradiol, Progesterona	↑ Testosterona, Estradiol e Progesterona na mania	Aumento da euforia, impulsividade, irritabilidade e agitação na mania
Apetite e Metabolismo	Ghrelina, Leptina, Insulina	Alterações na ghrelina (↑ na eutímia); disfunções metabólicas associadas	Melhora da cognição (ghrelina alta); alterações no peso, energia e funcionamento cerebral
Microbiota-Intestino-Cérebro (Eixo secundário, mas relevante)	SCFAs, Inflamação sistêmica	Disbiose intestinal com ↑ inflamação	Piora do humor, aumento da ansiedade, prejuízo cognitivo

Fonte: Elaborado pelos autores a partir de Chen et al.4, Menezes et al.6, Mitrea et al.7, Zagórska et al.8, Zhao et al.9, Tost et al.11, Chávez-Castillo et al.12, Lyu et al.13,14, Trifu et al.15.

Pode-se observar que a modulação dos sintomas no Transtorno Bipolar não depende apenas dos neurotransmissores, mas está profundamente ligada ao funcionamento dos eixos hormonais. Compreender essas relações é fundamental não só para entender a fisiopatologia do transtorno, mas também para pensar em intervenções mais completas, que considerem tanto os aspectos emocionais quanto os biológicos dos pacientes 6,9,14,15.

Alterações Hormonais como Ferramenta no Diagnóstico Diferencial do Transtorno Bipolar

O diagnóstico diferencial entre Transtorno Bipolar e Transtorno Depressivo Maior (TDM) representa um grande desafio na prática clínica, especialmente nas fases depressivas, quando os sintomas podem ser bastante semelhantes. Essa dificuldade faz com que muitos pacientes com

Transtorno Bipolar sejam diagnosticados inicialmente como portadores de depressão unipolar, o que leva a atrasos no início do tratamento adequado. Nesse contexto, a busca por biomarcadores, como os perfis hormonais e inflamatórios, surge como uma ferramenta promissora para auxiliar na diferenciação entre esses transtornos^{11,16}.

Observou-se que existem diferenças hormonais importantes entre pacientes com Transtorno Bipolar e aqueles com TDM, indivíduos com Transtorno Bipolar apresentam níveis mais elevados de hormônios tireoidianos, como TSH, FT3 e FT4, além de concentrações aumentadas de testosterona, estradiol, prolactina, proteína C reativa (PCR), complemento C3 e C4, bem como ácido úrico. Esses parâmetros se mostraram significativamente mais altos no Transtorno Bipolar quando comparados aos pacientes com depressão unipolar, o que demonstra o potencial dos exames laboratoriais como auxiliares no processo diagnóstico^{1,4,6,10,11}.

Os níveis mais baixos de aldosterona e cortisol estão associados ao Transtorno Bipolar, especialmente em pacientes que possuem histórico de estresse precoce na infância. Além disso, alterações genéticas nos receptores de mineralocorticoides (MR) e glicocorticoides (GR) parecem contribuir para essa diferenciação, indicando que tanto os níveis hormonais quanto os fatores genéticos devem ser considerados na avaliação diagnóstica⁶.

Outro aspecto relevante é a variação dos perfis hormonais de acordo com a fase do transtorno, pacientes em episódios maníacos, depressivos ou em eutímia apresentam diferentes padrões hormonais, o que reforça a importância de avaliar o quadro clínico no momento da coleta dos exames, já que isso pode impactar diretamente na interpretação dos resultados^{13,14}.

Também é importante observar a influência dos psicotrópicos sobre os níveis hormonais, uma vez que esses medicamentos podem suprimir ou alterar a função dos eixos hormonais, como o HPA e o HPT. Por isso, é fundamental que o profissional de saúde mental leve em consideração o uso de medicamentos no momento de avaliar os exames laboratoriais, evitando interpretações equivocadas⁹.

Além dos hormônios clássicos, os biomarcadores relacionados à microbiota intestinal e aos processos inflamatórios também podem ser aliados no diagnóstico diferencial. A disbiose intestinal, quando associada ao aumento de marcadores inflamatórios, aparece com maior frequência nos pacientes com Transtorno Bipolar, o que reforça a hipótese de que fatores imunológicos e metabólicos também participam da fisiopatologia do transtorno^{7,8}.

As alterações na prolactina, nos hormônios da tireoide e nos neuroesteroides apresentam grande relevância na diferenciação entre Transtorno Bipolar e depressão. Essas alterações refletem a desregulação dos eixos neuroendócrinos, que é mais pronunciada no Transtorno Bipolar, e podem ser detectadas em exames laboratoriais rotineiros^{11,12}.

Os hormônios relacionados ao metabolismo e ao apetite, como ghrelina, insulina e leptina, apresentam padrões distintos no Transtorno Bipolar em comparação ao Transtorno Depressivo Maior. Além de impactarem na cognição, esses hormônios refletem alterações no equilíbrio energético e no funcionamento cerebral, o que também pode ser explorado como estratégia diagnóstica⁴.

Diante desses achados, fica evidente que a avaliação dos perfis hormonais, inflamatórios e metabólicos pode ser uma ferramenta complementar valiosa no diagnóstico diferencial do Transtorno Bipolar. A utilização conjunta de parâmetros como TSH, testosterona, ACTH, cortisol, prolactina, além de biomarcadores inflamatórios e dados do histórico de vida, como o estresse precoce, permite uma abordagem mais precisa e personalizada, contribuindo para reduzir os índices de erro diagnóstico e para a definição de tratamentos mais adequados.

Potencial Terapêutico da Modulação Hormonal no Transtorno Bipolar: Intervenções Adjuvantes e Perspectivas Clínicas

O potencial terapêutico da modulação hormonal no manejo do Transtorno Bipolar tem sido cada vez mais discutido na literatura científica, especialmente como uma estratégia complementar para pacientes que apresentam resistência aos tratamentos convencionais. A compreensão dos desequilíbrios hormonais envolvidos no transtorno abre possibilidades para intervenções que vão além dos estabilizadores de humor e antipsicóticos, permitindo um cuidado mais abrangente e individualizado^{11,12}.

Entre as principais abordagens terapêuticas, destaca-se o uso dos hormônios tireoidianos. O emprego de levotiroxina (LT4) em doses supraterapêuticas tem demonstrado resultados promissores na redução dos episódios depressivos e na estabilização do humor, especialmente em pacientes com ciclagem rápida e em mulheres. Essa intervenção atua diretamente sobre o eixo HPT, promovendo o equilíbrio metabólico e auxiliando na regulação da atividade cerebral associada aos sintomas do transtorno¹.

A correção de disfunções na tireoide e na prolactina também apresenta impactos positivos na cognição e na estabilidade emocional dos pacientes. Essa estratégia é fundamentada no papel essencial dos hormônios tireoidianos na neurogênese, na plasticidade cerebral e na regulação dos neurotransmissores, que são processos fundamentais para a manutenção do equilíbrio emocional¹¹.

Além das intervenções voltadas para o eixo tireoidiano, a literatura destaca que a modulação dos eixos HPA, HPT e dos neuroesteroides pode trazer benefícios expressivos. Essas intervenções visam reequilibrar os sistemas hormonais relacionados ao humor, ao estresse e à cognição, sendo especialmente relevantes em casos de resistência aos tratamentos tradicionais¹².

A modulação da microbiota intestinal também surge como uma estratégia terapêutica adjuvante de grande relevância. Intervenções com probióticos, psicobióticos e ajustes na alimentação têm mostrado efeito na redução da inflamação sistêmica, o que, por sua vez, impacta positivamente os sintomas afetivos. Esse efeito é explicado pela relação estreita entre o eixo intestino-cérebro e os eixos hormonais, principalmente o HPA, que é altamente sensível às alterações inflamatórias e ao desequilíbrio intestinal^{7,8}.

Outra possibilidade terapêutica envolve o controle da impulsividade, da agressividade e das alterações emocionais associadas ao Transtorno Bipolar. A regulação dos níveis de testosterona, vasopressina e cortisol tem sido apontada como uma via eficaz para o manejo desses sintomas, considerando a forte relação desses hormônios com o controle dos impulsos e a regulação emocional¹⁵.

A avaliação e correção dos níveis de aldosterona e cortisol também se mostram relevantes, principalmente em pacientes que apresentam histórico de estresse precoce. A normalização desses hormônios contribui para a estabilização do quadro emocional e para a redução da vulnerabilidade ao estresse, aspectos fundamentais para o sucesso do tratamento⁶.

Por outro lado, é importante destacar que o uso de psicotrópicos pode impactar significativamente os níveis hormonais. Isso reforça a necessidade de monitoramento constante dos hormônios dos eixos HPA e HPT durante o tratamento, uma vez que disfunções hormonais induzidas pelos medicamentos podem não só agravar os sintomas, como também gerar efeitos colaterais que dificultam a evolução terapêutica⁹.

Além disso, intervenções que atuam sobre os hormônios relacionados ao apetite e ao metabolismo, como ghrelina, insulina e leptina, podem ter impacto na cognição e no humor. Esses hormônios não estão apenas associados ao controle do peso e do metabolismo, mas também exercem influência direta no funcionamento cerebral, no equilíbrio das emoções e na capacidade cognitiva dos indivíduos⁴.

Por fim, o monitoramento dos perfis hormonais durante o tratamento se mostra essencial tanto para auxiliar no diagnóstico quanto para orientar intervenções mais personalizadas. Essa estratégia permite ajustes terapêuticos mais precisos, levando em consideração que os perfis hormonais dos pacientes variam conforme as fases do transtorno, o que impacta diretamente na resposta ao tratamento^{10,16}.

Diante de todas essas evidências, fica evidente que a modulação hormonal representa uma possibilidade terapêutica adjuvante relevante no manejo do Transtorno Bipolar. Entretanto, os autores ressaltam que ainda são necessários ensaios clínicos robustos e de longo prazo para consolidar essas intervenções como parte dos protocolos terapêuticos na prática clínica^{1,11}.

CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu compreender que os hormônios exercem um papel fundamental na modulação dos sintomas, no diagnóstico diferencial e nas possibilidades terapêuticas adjuvantes no Transtorno Bipolar. Ao longo da análise, ficou evidente que os desequilíbrios nos eixos hormonais, HPA, HPT, HPG, além dos hormônios metabólicos e da interação com a microbiota intestinal, estão diretamente relacionados às oscilações de humor, à cognição e ao comportamento dos indivíduos acometidos por esse transtorno.

Os achados desta revisão reforçam que a avaliação dos perfis hormonais pode ser uma ferramenta complementar importante no diagnóstico diferencial, especialmente na distinção entre Transtorno Bipolar e Transtorno Depressivo Maior. Parâmetros como cortisol, aldosterona, hormônios tireoidianos, testosterona, prolactina, entre outros, podem contribuir para uma avaliação mais precisa e cuidadosa, evitando atrasos no diagnóstico e, consequentemente, no início do tratamento adequado.

Além disso, a modulação hormonal se apresenta como uma possibilidade terapêutica adjuvante, capaz de colaborar na estabilização do humor, na redução dos sintomas e na melhora da qualidade de vida dos pacientes. Estratégias que envolvem o uso de hormônios tireoidianos, o cuidado com o eixo intestino-cérebro, a regulação de hormônios sexuais e do estresse mostram-se promissoras, especialmente em casos de resistência aos tratamentos tradicionais.

Através desse trabalho, pode-se observar a importância de uma abordagem mais ampla, que integre os conhecimentos sobre os sistemas hormonais à prática clínica em saúde mental. No entanto, também se reconhece que são necessários mais estudos, especialmente ensaios clínicos bem estruturados, que possam fortalecer as evidências e consolidar o uso da modulação hormonal como parte dos protocolos de tratamento do Transtorno Bipolar.

REFERÊNCIAS

1. Seshadri A, Sundaresh V, Prokop LJ, Singh B. Thyroid Hormone Augmentation for Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2022;12(11):1540. doi:10.3390/brainsci12111540.
2. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11245. doi:10.3390/ijms231911245
3. Bauer M, Whybrow PC. Role of thyroid hormone therapy in depressive disorders. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(10):2341–2347. doi:10.1007/s40618-021-01600-w.
4. Chen MH, Hsu JW, Huang KL, Tsai SJ, Su TP, Li CT, Lin WC, Tu PC, Bai YM. Role of appetite hormone dysregulation in the cognitive function among patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2020. doi:10.1080/15622975.2020.1819566.

5. Dziurkowska E, Wesolowski M. Cortisol as a Biomarker of Mental Disorder Severity. *J Clin Med*. 2021;10(21):5204. doi:10.3390/jcm10215204.
6. Menezes IC, von Werne Baes C, Fígaro-Drumond FV, Macedo BBD, Bueno AC, Lacchini R, Feijó de Mello M, de Castro M, Juruena MF. Differential Diagnosis of Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder: Genetic and Hormonal Assessment and the Influence of Early-Life Stress. *Brain Sci*. 2022;12(11):1476. doi:10.3390/brainsci12111476.
7. Mitrea L, Nemeş SA, Szabo K, Teleky BE, Vodnar DC. Guts Imbalance Imbalances the Brain: A Review of Gut Microbiota Association With Neurological and Psychiatric Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:813204. doi:10.3389/fmed.2022.813204.
8. Zagórska A, Marcinkowska M, Jamrozik M, Wiśniowska B, Paśko P. From probiotics to psychobiotics – the gut-brain axis in psychiatric disorders. *Benef Microbes*. 2020;11(8):717-732. doi:10.3920/BM2020.0063.
9. Zhao S, Zhang B, Sun X. A Retrospective Study of the Effects of Psychotropic Drugs on Neuroendocrine Hormones in Patients with Bipolar Disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:1543-1550. doi:10.2147/NDT.S306458.
10. Zhu Y, Ji H, Niu Z, Liu H, Wu X, Yang L, Wang Z, Chen J, Fang Y. Biochemical and Endocrine Parameters for the Discrimination and Calibration of Bipolar Disorder or Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*. 2022;13:875141. doi:10.3389/fpsy.2022.875141.
11. Tost M, Monreal JA, Armario A, Barbero JD, Cobo J, GarcíaRizo C, Bioque M, Usall J, HuertaRamos E, Soria V, Labad J. Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia: Thyroid Hormones and Prolactin. *Clin Drug Investig*. 2019;39(12):1133-1145. doi:10.1007/s40261-019-00854-w.
12. Chávez-Castillo M, Núñez V, Nava M, Ortega A, Rojas M, Bermúdez V, Rojas-Quintero J. Depression as a Neuroendocrine Disorder: Emerging Neuropsychopharmacological Approaches beyond Monoamines. *Adv Pharmacol Sci*. 2019;2019:7943481. doi:10.1155/2019/7943481.
13. Lyu N, Xing G, Yang J, Zhu X, Zhao X, Zhang L, Wang G. Comparison of inflammatory, nutrient, and neurohormonal indicators in patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2021;137:401-408. doi:10.1016/j.jpsychires.2021.03.010.
14. Lyu N, Zhao Q, Fu B, Li J, Wang H, Yang F, Liu S, Huang J, Zhang X, Zhang L, Li R. Hormonal and inflammatory signatures of different mood episodes in bipolar disorder: a large-scale clinical study. *BMC Psychiatry*. 2023;23(449). doi:10.1186/s12888-023-04846-1.
15. Trifu SC, Tudor A, Radulescu I. Aggressive behavior in psychiatric patients in relation to hormonal imbalance (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(4):3483-3487. doi:10.3892/etm.2020.8974.
16. Zou H, Zhou H, Yan R, Yao Z, Lu Q. Chronotype, circadian rhythm, and psychiatric disorders: Recent evidence and potential mechanisms. *Front Neurosci*. 2022;16:811771. doi:10.3389/fnins.2022.811771.