

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
Residência Médica em Psiquiatria

Ricardo Vieira Nasser

O TRANSTORNO DEPRESSIVO NA PERIMENOPAUSA

São Paulo

2022

RICARDO VIEIRA NASSER

O TRANSTORNO DEPRESSIVO NA PERIMENOPAUSA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica de Psiquiatria da Universidade de Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Psiquiatria.

Orientador: Dr. Kalil Duailibi

Coorientador: Dr. Arthur Lopes Ribeiro Penido

São Paulo

2022

N216t Nasser, Ricardo Vieira

Transtorno depressivo na Perimenopausa / Ricardo Vieira Nasser.
– São Paulo, 2022.

40 f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em
Psiquiatria) - Universidade Santo Amaro, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Kalil Duailibi

Coorientador: Prof. Dr. Arthur Lopes Ribeiro Penido

1. Depression. 2. Perimenopause. 3. Climacteric. I. Duailibi, Kalil,
orient. II. Penido, Arthur Lopes Ribeiro, coorient. III. Universidade Santo
Amaro. IV. Título.

Elaborada por Mônica de Almeida Sousa – CRB 8 / 9976

RICARDO VIEIRA NASSER

O TRANSTORNO DEPRESSIVO NA PERIMENOPAUSA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica de Psiquiatria da Universidade de Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Psiquiatria.

Orientador: Dr. Kalil Duailibi

Coorientador: Dr. Arthur Lopes Ribeiro Penido

São Paulo, 17 de fevereiro de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Júlio Cesar Massonetto

Prof^a. Dra. Sonia Maria Motta Palma

Prof^a Dra. Jane de Eston Armond

Prof^a Dra. Patrícia Colombo de Souza

Conceito Final: _____

À minha esposa, aos meus pais, irmãos e avós que sempre proporcionaram amor, suporte, apoio e estímulo durante todo o meu processo de formação pessoal e profissional. Sem vocês tudo isso não seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por estar presente em minha vida, por me fortalecer para superar os desafios e persistir mesmo em meio às adversidades vividas e pela oportunidade de execução e concretização da residência.

À minha esposa, pela compreensão, apoio e presença constante, mesmo em um momento estando há centenas de quilômetros de São Paulo. Aos meus familiares por todo esforço e incentivo investido na minha formação e que serviram de alicerce para as minhas realizações.

Agradeço especialmente ao meu orientador, professor e amigo Dr. Kalil Duailibi, por sua atenção, ensinamentos e capacidade ímpar, sendo um exemplo profissional para mim. Ao meu coorientador, professor e amigo Arthur Lopes Ribeiro Penido, que desde o início esteve presente na minha formação e é uma referência importante para mim.

Aos professores e professoras: Dra. Cláudia, Dr. Décio Gilberto Filho, Dr. José Moura e Dra. Sonia Palma, por todo o ensinamento, exemplo profissional e convivência nesses anos.

Aos amigos de residência, em que tive o prazer de compartilhar os momentos, ambulatórios e que também fizeram parte desta construção acadêmica. Em especial, à Higor Bermudes e minhas companheiras de turma Débora Vilela, Edda Giuliana e Karina Kawakami, que sempre foram solícitas e parceiras.

Aos funcionários da UNISA por toda a atenção e carinho.

Aos meus pacientes, que me permitiram cuidar, evoluir profissionalmente e pessoalmente.

Obrigado de coração!

RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é a doença psiquiátrica mais comum e a principal causa mundial de anos vividos com incapacidade. Existe um maior risco desse transtorno em períodos como a pré, peri e pós-menopausa. Os sintomas vasomotores (SVM) parecem ter um impacto no humor depressivo durante a transição da menopausa. Acredita-se que a vulnerabilidade das mulheres à depressão e ansiedade durante a menopausa surja do efeito dos níveis erráticos de estrogênios nos neurotransmissores, particularmente serotonina e norepinefrina, e seus receptores cerebrais. Esse trabalho tem como objetivo fornecer uma busca atualizada clinicamente relevante dos aspectos psicológicos e psiquiátricos na perimenopausa. A Metodologia utilizada foi a revisão sistemática, qualitativa, de artigos publicados na base de dados *PubMed* e *Cochrane* nos últimos dez anos. Essa revisão de literatura apontou aspectos importantes por meio de estudos recentes em que sugerem um risco aumentado para o desenvolvimento de morbidade psiquiátrica, como sintomas depressivos, mesmo entre aquelas que nunca experimentaram depressão durante os anos da pré-menopausa. Mulheres com histórico de depressão têm quase cinco vezes mais chances de ter um diagnóstico de depressão maior na perimenopausa em comparação com mulheres na pré-menopausa, enquanto mulheres sem histórico de depressão têm duas a quatro vezes mais chances de ter um diagnóstico de TDM. Os esteroides gonadais estrogênio e progesterona demonstraram afetar o cérebro regiões conhecidas por estarem envolvidas na modulação do humor e do comportamento. As abordagens de tratamento visam sintomas que podem exacerbar ou estar associados à depressão e que muitas vezes são exclusivos desse período da vida de uma mulher, como SVM e sintomas geniturinários e dificuldades de sono.

Palavras-chave: Depressão. Perimenopausa. Climatério.

ABSTRACT

Major Depressive Disorder (MDD) is the most common psychiatric illness and the world's leading cause of years lived with disability. There is a greater risk of this disorder in periods such as pre-, peri- and post-menopause. Vasomotor symptoms (SVM) appear to have an impact on depressive mood during the menopausal transition. Women's vulnerability to depression and anxiety during menopause is thought to arise from the effect of erratic estrogen levels on neurotransmitters, particularly serotonin and norepinephrine, and their brain receptors. This work aims to provide a clinically relevant up-to-date search of the psychological and psychiatric aspects of perimenopause. The methodology used was a systematic, qualitative review of articles published in the Pubmed and Cochrane database in the last ten years. This literature review pointed out important aspects through recent studies that suggest an increased risk for the development of psychiatric morbidity, such as depressive symptoms, even among those who never experienced depression during the premenopausal years. Women with a history of depression are nearly five times more likely to have a diagnosis of major depression in perimenopause compared to premenopausal women, while women without a history of depression are two to four times more likely to have a diagnosis of MDD. The gonadal steroids estrogen and progesterone have been shown to affect brain regions known to be involved in modulating mood and behavior. Treatment approaches target symptoms that may exacerbate or be associated with depression and that are often unique to this period of a woman's life, such as SVM and genitourinary symptoms and sleep difficulties.

Keywords: Depression.Perimenopause.Climacteric.

LISTA DE SIGLAS

TDM	Transtorno Depressivo Maior
SVM	Sintomas Vasomotores
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
SPM	Síndrome Pré-Menstrual
TDPM	Transtorno Disfórico Pré-Menstrual
STRAW	Stages of Reproductive Aging Workshop
PMF	Período Menstrual Final
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
5-HT	5-Hidroxitriptamina
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
α	alfa
β	beta
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
TNF	Fator de Necrose Tumoral
IL	Interleucina
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
LH	Hormônio Luteinizante
TE	Terapia com Estrogênio Exógeno
TH	Terapia Hormonal
TEP	Terapia com Estrogênio mais Progestagênio
REs	Receptores de Estrogênio
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
ISRSs	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
IRSNs	Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo Geral	12
2.2 Objetivo Específico	12
3. METODOLOGIA.....	13
4. RESULTADOS	14
5. DISCUSSÃO	22
6. TRATAMENTO.....	32
7. LIMITAÇÕES.....	37
8. CONCLUSÃO.....	38
REFERÊNCIAS.....	39

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) está entre as doenças psiquiátricas mais prevalentes, sendo a principal causa mundial de anos vividos com incapacidade (WILLIET al., 2019). Apesar da alta prevalência de TDM e dos esforços contínuos para aumentar o conhecimento e as habilidades dos profissionais de saúde, a doença permanece subdiagnosticada e subtratada (LECRUBIER et al., 2007). A depressão é considerada o principal contribuinte para a carga global de doenças e a maior causa de incapacidade em todo o mundo, com mais de 300 milhões de pessoas afetadas (JAMES et al., 2017).

A prevalência de depressão é pelo menos duas vezes maior em mulheres do que em homens. (BROMBERGER et al., 2018), e cerca de quatro vezes maior entre 12 e 60 anos, exatamente no *milieu* hormonal. Existe, também, um risco maior de depressão nos períodos em que ocorrem alterações fisiológicas nos níveis plasmáticos dos hormônios gonadais (pré-menstrual, pós-parto, menopausa). Saiba-se que os esteroides gonadais modulam as funções imunológicas. (STUDD et al., 2011; LLANEZA et al., 2012; WILLIET al., 2019).

As relações pessoais, as de trabalho, as familiares são complexas e envolvem a interação de fatores psicológicos hormonais, sociais, culturais e individuais. Diversas condições ginecológicas, por sua natureza, afetam as essas relações, bem como os papéis sociais e profissionais, dando origem a uma série de questões psicológicas, que, por sua vez, podem influenciar a apresentação e os resultados de condições físicas coexistentes. (BRYANT et al., 2014)

O climatério, por exemplo, é o período da vida da mulher em que ocorre um declínio progressivo da função ovárica. Compreende três fases, sendo a pré, peri e pós-menopausa, que muitas vezes são difíceis de individualizar. (Toffol et al., 2015)

A perimenopausa é uma das principais mudanças hormonais na vida da mulher. Começa com o início da irregularidade menstrual e termina com o período menstrual final, quando se diz que a menopausa ocorreu, e sua duração é altamente variável. Essa fase pode variar de um período de 10 a 15 anos em que as flutuações nos hormônios gonadais se tornam marcadas e imprevisíveis, levando à irregularidade e, eventualmente, à cessação completa da função ovariana e dos ciclos menstruais. (TOFFOL et al., 2015) (BRYANT et al., 2014)

Além disso, este período é caracterizado por uma série de queixas específicas da menopausa como sintomas vasomotores, distúrbios do sono, secura vaginal, dor nas mamas, dores nas articulações, mudança na função cognitiva e no desempenho, estressores significativos da vida ou desafios psicossociais. Os sintomas vasomotores (SVM) graves parecem ter um impacto no humor depressivo durante a transição da menopausa. (TOFFOL et al., 2015; GEORGAKIS et al., 2016; SHOREY et al., 2020; MACQUEEN GM et al., 2016; SOULES et al., 2001; LLANEZA et al., 2012). A perimenopausa está associada ao risco de recorrência depressiva e depressão de início recente, que varia entre 15% e 50%. (MACQUEEN GM et al., 2016; TOFFOL et al., 2015)

A menopausa não é apenas um evento hormonal, mas envolve significados pessoais, sociais e culturais complexos. O estrogênio pode ser considerado um agente neuroprotetor em vários níveis do sistema nervoso, exercendo efeitos geralmente positivos nos neurônios serotoninérgicos da rafe e em seus alvos pós-sinápticos corticais. (STUDD e NAPPI, 2012) A idade avançada na transição da menopausa, sendo um marcador de maior exposição aos estrogênios endógenos, pode indicar uma exposição mais longa aos efeitos neuroprotetores e antidepressivos dos estrogênios. A transição no período pós-menopausa está ligada a uma diminuição relativamente repentina na produção de estrogênio e uma atenuação gradual das diferenças dos sexos masculino e feminino na prevalência de depressão na população idosa. (GEORGAKIS MK et al., 2016; BRYANT et al., 2014).

Acredita-se que a vulnerabilidade das mulheres à depressão e ansiedade durante a menopausa surja do efeito dos níveis erráticos de estrogênios nos neurotransmissores, particularmente serotonina e norepinefrina, e seus receptores cerebrais. Durante a perimenopausa, os padrões de resposta cíclica desenvolvidos durante os anos reprodutivos não mantêm mais a homeostase hormonal. (GEORGAKIS MK et al., 2016; BRYANT et al., 2014).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Fornecer uma busca atualizada clinicamente relevante dos aspectos psicológicos e psiquiátricos na perimenopausa.

2.2 Objetivo Específico

Esclarecer a influência das alterações hormonais no transtorno depressivos durante a transição da menopausa, bem como suas ligações com a síndrome do climatério, desdobramentos clínicos, fisiopatológicos e tratamento.

3. METODOLOGIA

A revisão de literatura sistemática e exploratória foi adotada como método da presente pesquisa com abordagem qualitativa.

A revisão de literatura é a busca, a pesquisa sobre o tema escolhido em livros, artigos e internet. Já a revisão sistemática inclui a formulação de questão norteadora, efetuando a seleção com avaliação crítica dos estudos, com a inclusão e exclusão do que irá entrar no trabalho, interpretação dos dados para desenvolver a fase crítica de aprimoramento e atualização da revisão (ALVARENGA, 2012).

A pesquisa qualitativa está relacionada a encontrar soluções para problemas com ênfase social, arqueológica, antropológica, psicológica, cultural, histórica ou criminalista. O enfoque fenomenológico compreende e descreve situações de maneira profunda e integral, considerando o contexto em que está inserido o comportamento, buscando sua compreensão. (ALVARENGA, 2012).

Para tanto, foram utilizadas as bases de dados *Pubmed* e *Cochrane*. O critério de inclusão para elaboração textual do trabalho foram artigos dos últimos 10 anos (2011 a 2021), em português e inglês, com semelhança entre as variáveis temáticas tratadas no título. As palavras utilizadas para encontrar os artigos foram: *Major Depressive Disorder, Climacteric and Menopause*. Foram incluídos outros artigos de interesse no corpo do texto e discussão, sem limites de data, mas considerados de importância para o tema.

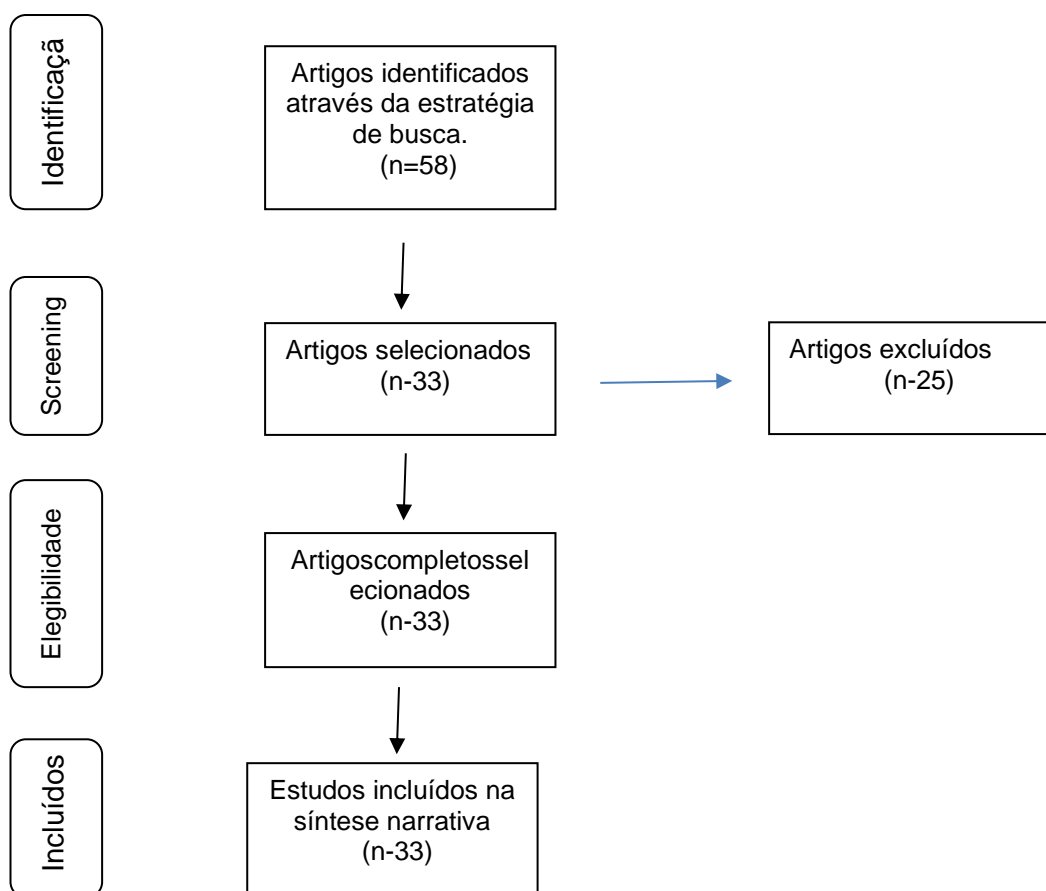
Os critérios de exclusão para os artigos encontrados nas duas bases de dados foram: outras línguas que não a vernácula, inglês, artigos anteriores a 2011 e aqueles em que não retratavam o tema proposto.

4. RESULTADOS

Foram localizados 58 artigos, sendo 25 excluídos, totalizando 33 artigos para a inclusão no estudo. As razões para exclusão dos artigos do estudo foram: 02 artigos foram excluídos por estar em outro idioma (alemão), 11 foram excluídos por não estarem de acordo com os objetivos do trabalho, 10 foram excluídos por não se enquadrarem nos tipos de estudo escolhidos, 02 foram excluídos após leitura minuciosa.

Neste sentido, os resultados do presente estudo foram compostos por 33 trabalhos, listados no quadro 1, que mostra a distribuição dos artigos conforme a seguinte ordem: autor, ano; título; periódico; objetivo; resultados. O processo de seleção do estudo é mostrado no fluxograma do PRISMA na Figura 1.

Figura 1 - Estratégia de busca segundo o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 20.



Quadro 1 – Análise de artigos e resultados

Autor	Periódico e Ano	Título	Objetivo	Resultados
Frey BN <i>et al.</i>	Archives of Women's Mental Health 2013	Effects of quetiapine extended release on sleep and quality of life in midlife women with major depressive disorder	Avaliar o tratamento com quetiapina no sono e na qualidade de vida em mulheres de meia-idade com transtorno depressivo maior	A quetiapina melhorou o desconforto subjetivo do sono, levando a uma melhora significativa na qualidade de vida relacionada à menopausa
StuddJW <i>et al.</i>	Climacteric 2011	A guide to the treatment of depression in women by estrogens	Considerar o uso de estrogênios em certas formas de depressão em mulheres	A depressão responsiva a hormônios não pode ser diagnosticada medindo os níveis hormonais, mas por uma história que relaciona a depressão ao ciclo menstrual, gravidez e anos de perimenopausa
Feng J <i>et al.</i>	Medicine 2019	Acupuncture for perimenopausal depressive disorder	Avaliar a eficácia e a segurança da acupuntura para o transtorno depressivo da perimenopausa	Há evidências para avaliar a eficácia e segurança da acupuntura no tratamento do transtorno depressivo da perimenopausa
BryantC <i>et al.</i>	Women's Health 2014	Aspects of mental healthcare in the gynecological setting	Conscientizar sobre as implicações para a saúde mental das condições ginecológicas	As condições ginecológicas podem ser acompanhadas por prejuízos no funcionamento social, ocupacional e pessoal
Willi J <i>et al.</i>	Journal of Affective Disorders 2019	Assessment of perimenopausal depression: A review	Determinar os instrumentos empregados para avaliar a depressão na perimenopausa	N= 62478, 35 a 70 anos de idade. A CES-D foi a escala de depressão usada com mais frequência, aparecendo em 16 dos 37 estudos
Georgakis MK <i>et al.</i>	JAMA Psychiatry 2016	Association of Age at Menopause and Duration of Reproductive Period With Depression After Menopause	Investigar a associação da idade na menopausa e a duração do período reprodutivo com o risco de depressão entre mulheres na pós-menopausa	N= 67714, ≥40 vs <40 anos. A menopausa aos 40 anos ou mais, em comparação com a menopausa prematura, foi associada a uma redução de 50% no risco de depressão

(continua)

(continuação)

Slowik A <i>et al.</i>	Journal of Neuroendocrinology 2018	Brain inflammasomes in stroke and depressive disorders: Regulation by oestrogen	Descrever as possíveis vias de sinalização regulatória envolvidas no controle de inflamassomas	A sinalização do inflamassoma parece afetar o comportamento ansioso e depressivo e o estrogênio melhora o comportamento depressivo por meio da supressão dos inflamassomas
MacQueen GM <i>et al.</i>	The Canadian Journal of Psychiatry 2016	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016	Diretriz para o manejo de adultos com transtorno depressivo maior	A perimenopausa está associada ao risco de recorrência depressiva e depressão de início recente. Ondas de calor e sudoreses noturnas podem ser preditoras independentes de depressão na perimenopausa
Judd FK <i>et al.</i>	Journal of Affective Disorders 2011	Depression and midlife: are we overpathologising the menopause?	Avaliar quais evidências apoiam que a depressão em mulheres de meia idade ocorre como uma resposta biológica à mudança hormonal	N= 77550, 35 a 65 anos. A mudança no estado da menopausa está associada a um risco aumentado de sintomas depressivos, independente de outros fatores
Bromberger JT <i>et al.</i>	Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 2018	Depression During and After the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease	Discutir as evidências de que o envelhecimento reprodutivo está associado a um risco aumentado de depressão	O tratamento com estradiol demonstrou ser mais eficaz do que o placebo para mulheres na perimenopausa que atendiam aos critérios para TDM

Sassarini J	Maturitas 2016	Depression in midlife women	Explorar se os fatores biológicos, sociais e psicológicos têm um impacto significativo no curso da depressão e na resposta ao tratamento	Os indicadores de depressão pós- menopausa incluem sintomas vasomotores e tabagismo, mas o indicador mais forte é uma história pregressa de depressão maior
Llaneza P <i>et al.</i>	Maturitas 2012	Depressive disorders and the menopause transition	Esclarecer a natureza dos transtornos depressivos durante a transição da menopausa, suas ligações com o climatério, sexualidade, risco cardiovascular e função cognitiva	N= 16107. Mulheres com sintomas climatéricos têm maior probabilidade de relatar sintomas de ansiedade e/ou depressão. A presença de sintomas depressivos leva a maior risco cardiovascular e têm pior função cognitiva do que mulheres não deprimidas
Rubinow DR <i>et al.</i>	Depression and anxiety 2015	Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers	Avaliar a relação entre a Terapia de Reposição Hormonal e o humor durante a menopausa	N= 25575. Há evidências para apoiar a eficácia antidepressiva do estradiol em mulheres na perimenopausa, mas não na pós- menopausa
Shorey S <i>et al.</i>	Journal of Advanced Nursing 2020	Efficacy of mind- body therapies and exercise-based interventions on menopausal- related outcomes among Asian perimenopause women: A systematic review, meta-analysis, and synthesis without a meta-analysis	Avaliar a eficácia de intervenções baseadas em exercícios e terapias mente-corpo nos sintomas da menopausa e depressão	N= 1812. Exercícios e terapias mente- corpo mostraram efeitos significativos na qualidade de vida, sintomas da menopausa e depressão, mas não para ondas de calor

Hickey M <i>et al.</i>	Climateric 2012	Evaluation and management of depressive and anxiety symptoms in midlife	Avaliar o manejo da ansiedade e da depressão durante a transição da menopausa	O manejo deve incluir o tratamento dos sintomas da menopausa. Intervenções como exercícios e terapia cognitivo-comportamental podem melhorar o humor e a saúde geral na menopausa
------------------------	-----------------	---	---	---

(continuação)

Gordon JL <i>et al.</i>	Current Psychiatry Reports 2014	Hormone replacement therapy in the treatment of perimenopausal depression	Avaliar a eficácia da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) no tratamento do Transtorno Depressivo Maior em mulheres na peri e pós-menopausa	A TRH envolvendo especificamente estrogênio administrado através de um adesivo na pele é uma intervenção promissora no tratamento de depressão com início na transição da menopausa
Toffol E <i>et al.</i>	NAMS Menopaus e Journal 2015	Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review	Revisar sobre os efeitos de diferentes tipos de terapia hormonal no humor	N= 19553, 40 a 90 anos de idade. A terapia com estrogênio é eficaz na melhora do humor em mulheres na perimenopausa
Caruso D <i>et al.</i>	Maturitas 2019	Insomnia and depressive symptoms during the menopausal transition: theoretical and therapeutic implications of a self-reinforcing feedback loop	Discutir o modelo psicobiológico da insônia no contexto da transição da menopausa	A existência de uma relação bidirecional entre humor e os distúrbios do sono durante a transição da menopausa podem ser considerada a fim de melhorar o bem-estar das mulheres durante este período de sua vida
Chiaromonte D <i>et al.</i>	Medical Clinics of North America 2017	Integrative women's health	Abordar as preocupações em relação aos sintomas relacionados à menopausa, à síndrome pré-menstrual e à dor pélvica crônica	Cada patologia pode ser tratada de forma eficaz com uma abordagem integrativa que incorpora intervenções como farmacoterapia, nutracêuticos, abordagens mente-corpo, acupuntura e modificação do estilo de vida

Stute P <i>et al.</i>	Maturitas 2019	Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: an expert position statement	Fornecer um modelo de cuidado para sintomas depressivos em mulheres na perimenopausa e na menopausa precoce	A terapia hormonal na menopausa pode melhorar os sintomas depressivos em mulheres peri, mas não na pós-menopausa, especialmente naquelas com sintomas vasomotores
Fooladi E <i>et al.</i>	Climacteric 2012	Management strategies in SSRI-associated sexual dysfunction in women at midlife	Avaliar o impacto da depressão e dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs) na função sexual em mulheres de meia-idade	Apesar da eficácia da testosterona em melhorar a função sexual em mulheres não deprimidas, não há informações sobre a eficácia da testosterona no tratamento da disfunção sexual associada a antidepressivos em mulheres

(continuação)

Kaunitz AM <i>et al.</i>	Obstetrics and gynecology 2015	Management of Menopausal Symptoms	Atualizar os médicos em relação ao manejo hormonal e não hormonal dos sintomas vasomotores da menopausa	O perfil de risco dos tratamentos hormonais e não hormonais pode ajudar as mulheres na menopausa a fazer escolhas acertadas em relação ao tratamento dos sintomas da menopausa
Vivian-Taylor J <i>et al.</i>	Maturitas 2014	Menopause and depression: is there a link?	Explorar a relação entre a transição da menopausa e depressão e os fatores biológicos, psicológicos e sociais	Os fatores de risco para o desenvolvimento de sintomas depressivos incluem a presença de sintomas vasomotores, história pessoal de depressão, atitudes negativas em relação à menopausa e envelhecimento

Kalra B <i>et al.</i>	Journal Of Pakistan Medical Association 2020	Menopause distress: A person centered definition	Discutir sobre o sofrimento da menopausa, sua definição, etiologia, características clínicas e manejo	Sintomas de humor relacionados a questões hormonais são uma "janela de vulnerabilidade" e de oportunidade para tratar os sintomas, prevenir complicações e promover uma vida saudável
Bromberger JT <i>et al.</i>	Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 2011	Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years	Revisar grandes estudos epidemiológicos longitudinais sobre menopausa e depressão realizados durante este período	N= 17901, 40 a 55 anos. A vulnerabilidade à depressão durante a perimenopausa pode ser atribuída a sintomas vasomotores, estressores psicossociais, suporte social inadequado, história clínica de depressão, dentre outros
Brandon AR <i>et al.</i>	Current Psychiatry Reports 2014	Nonpharmacologic treatments for depression related to reproductive events	Apresentar descobertas recentes de estudos de abordagens não farmacológicas para mulheres com sintomas depressivos em contextos de menstruação, gravidez, pós-parto e menopausa	Evidências de que as abordagens não farmacológicas para o transtorno depressivo maior em todo o ciclo de vida reprodutivo feminino são valiosas para o tratamento individual e suplementar
Gordon JL <i>et al.</i>	American Journal of Psychiatry 2015	Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model	Propor um novo candidato na etiologia da depressão com início na transição da menopausa envolvendo alterações nas vias responsivas ao estresse	A falha do receptor GABAA em regular a tonalidade GABAérgica pode induzir a disfunção do eixo HHA, aumentando assim a sensibilidade ao estresse e gerando um período de maior vulnerabilidade à depressão
Studd J <i>et al.</i>	Gynecological Endocrinology 2012	Reproductive depression	Avaliar o papel do estradiol ao nível dos circuitos cerebrais envolvidos nos sintomas de depressão reprodutiva	A maioria dos estudos que analisam a depressão responsiva a hormônios usa adesivos transdérmicos ou implantes

Sramek JJ <i>et al.</i>	Dialogues in Clinical Neuroscience 2016	Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression	Revisão da literatura sobre as diferenças relacionadas ao sexo na eficácia e farmacocinética dos antidepressivos	Mulheres na pós-menopausa parecem ter uma resposta diminuída aos antidepressivos em comparação com mulheres mais jovens
Vigod SN <i>et al.</i>	Archives of Women's Mental Health 2014	Systematic review of gamma-aminobutyric-acid inhibitory deficits across the reproductive life cycle	Comparar mulheres durante os estágios da vida reprodutiva associados ao risco de transtorno depressivo	Os eventos do ciclo de vida reprodutivo, incluindo menstruação, gravidez e menopausa, estão consistentemente associados ao aumento da psicopatologia, em particular os transtornos do humor
Worsley R <i>et al.</i>	Maturitas 2014	The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause: a systematic review	Determinar se há uma associação entre sintomas depressivos ou transtorno depressivo maior e SVM	N= 9615, 35 a 70 anos. Durante a perimenopausa, há uma associação bidirecional positiva entre SVM e sintomas depressivos
Natari RB <i>et al.</i>	Menopause 2018	The bidirectional relationship between vasomotor symptoms and depression across the menopausal transition: a systematic review of longitudinal studies	Explorar a relação entre os sintomas vasomotores (SVM) e a depressão	N= 10008, 35 a 55 anos. A transição da menopausa parece aumentar o risco de episódios recorrentes de depressão que podem não ser explicados apenas pelo SVM
Vargas KG <i>et al.</i>	Maturitas 2016	The functions of estrogen receptor beta in the female brain: A systematic review	Revisão sistemática para avaliar a função do receptor beta de estrogênio (RE β) no cérebro feminino	A fosforilação do ER β promoveu a neurogênese, modulou a regulação neuroendócrina da resposta ao estresse e reduziu comportamentos semelhantes aos da ansiedade e da depressão

Fonte: Elaborado pelo autor.

5. DISCUSSÃO

Segundo o *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW), o início da perimenopausa ou transição da menopausa (TM) começa quando os ciclos menstruais se tornam em torno de 7 dias mais longos ou mais curtos do que o normal e se estende até os primeiros anos da pós-menopausa. (MACQUEEN GM et al., 2016; SOULES et al., 2001). Inicialmente, os ciclos menstruais tornam-se ligeiramente irregulares em sua duração e/ou fluxo. (TOFFOL et al., 2015; BRYANT et al., 2014) Também, está associado à diminuição da produção de hormônios inibidores ovarianos, o que leva a aumento do hormônio folículo estimulante (FSH) e estrogênio e da atividade do hipotálamo e da hipófise. (GORDON et al., 2015). Esses níveis gradualmente se tornam consistentemente elevados na perimenopausa tardia e nos anos pós-menopausa, enquanto os níveis de estrogênio e progesterona diminuem e os níveis de hormônio luteinizante aumentam à medida que a mulher se aproxima da menopausa. (SOULES et al., 2001). À medida que as mulheres continuam avançando em direção ao período perimenopausal tardio, os ciclos menstruais tornam-se cada vez mais irregulares. (TOFFOL et al., 2015; BRYANT et al., 2014)

Disfunções psicológicas, metabólicas, cardiovasculares e musculoesqueléticas são características importantes que podem cursar durante as fases da perimenopausa e menopausa. Pode ser incluso também nesses períodos, problemas de saúde física, mudanças nos papéis familiares e profissionais, mudanças nos relacionamentos e funcionamento sexual. (BHARTIKALRA et al., 2020; JUDD et al., 2012)

A transição da menopausa e o declínio nos níveis de estrogênio durante esse período têm sido associados ao aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos, incluindo diâmetros maiores da artéria carótida adventícia, alterações nos lipídios e aumento da pressão arterial. Há uma maior suscetibilidade a eventos cardiovasculares, e os principais fatores precisam ser monitorados durante essa transição, incluindo fatores de risco para síndrome metabólica, obesidade e hipertensão. De fato, a morte por doença cardiovascular em mulheres de meia-idade com depressão aumenta em 50%. (RUBINOW et al., 2015; BROMBERGER e KRAVITZ, 2011)

Evidências recentes mostram que para algumas mulheres a perimenopausa é um período de vulnerabilidade biológica acompanhado de sintomas psicológicos e somáticos. Este período está associado a uma maior vulnerabilidade biológica, com o


risco aumentando da perimenopausa precoce para a tardia e diminuindo durante a pós-menopausa. A ocorrência de desconfortos físicos e emocionais desafiadores pode resultar em funcionamento significativamente prejudicado e pior qualidade de vida. (LLANEZA et al., 2012; WILLIET *al.*, 2019; NATARI et al., 2018; BHARTIKALRA et al., 2020; SASSARINI, 2016)

Além disso, condições relacionadas à saúde e estressores psicológicos que não são exclusivos da meia-idade podem convergir com as mudanças biológicas da transição da menopausa para contribuir para o surgimento de uma ampla constelação de sintomas. Associada a essa transição, tornou-se o principal foco de atenção de médicos e pesquisadores que visam identificar estratégias preventivas e/ou de intervenção precoce para promover o envelhecimento saudável em mulheres de meia-idade. (SASSARINI, 2016)

As taxas de início de depressão entre as mulheres parecem ser particularmente altas durante as fases de transição reprodutiva, como a fase tardia do ciclo menstrual, pós-parto e a transição da menopausa. (VIGOD et al., 2014)

A transição da menopausa representa a passagem da vida reprodutiva para a não reprodutiva. Esta é baseada nos ciclos menstruais, fatores bioquímicos e endocrinológicos, sinais e sintomas de outros órgãos e do sistema reprodutivo e na anatomia do útero e ovários. A base para este sistema de estágios é o Período Menstrual Final (PMF). O STRAW é dividido em sete estágios, sendo que 5 estágios (-5 a -1) precedem o PMF e dois estágios seguem-no (+1 e +2), havendo variabilidade de duração de cada estágio (Figura 2) (SOULES et al., 2001).

Figura 2: Esquema de estágios de envelhecimento reprodutivo – STRAW

PMF							
							
Estágios	-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2
Terminologia	Período reprodutivo			Transição para a menopausa		Pós-menopausa	
	Início	Pico	Término	Início	Término*	Início*	Término
Duração do Estágio	Variável			Variável		1 ano	4 anos
Ciclos menstruais	Variável para regular	Regular		Duração variável (> 7 dias diferente normal)	≥ 2 ciclos e um intervalo de amenorreia (≥ 60 dias)	Amenorreia x 12 meses	nenhum
Endócrino	FSH normal		↑ FSH	↑ FSH		↑ FSH	

Fonte: Adaptado de (Soules et al., 2001)

* Estágios mais caracterizados pelos sintomas vasomotores; ↑ - elevado

A menopausa começa após o PMF e é confirmada somente após 12 meses de amenorreia. O período pós-menopausa é dividido em fase precoce (ou seja, 5 anos desde a PMF) e fase tardia e é marcado por diminuições significativas na produção de estrogênio, um estado geral de hipogonadismo, estabilidade no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e níveis elevados de FSH. A diminuição dos níveis circulantes de andrógenos associados com a menopausa tem sido associada à perda de libido, fadiga e aumento dos sintomas depressivos. (GORDON et al., 2014)

História de sintomas ou episódios depressivos anteriores é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de depressão na menopausa, e ainda início mais precoce desta. Ainda, a Síndrome Pré-Menstrual (SPM) ou Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM) grave, distúrbios do sono e eventos negativos da vida, também são fatores de risco importantes. Além disso, há maior probabilidade de exacerbação de episódios de humor na transição da menopausa tardia e pós-menopausa precoce,

principalmente em mulheres com história de transtorno bipolar. (WILLI *et al.*, 2019) (STUTE *et al.*, 2019)

Hormônios gonadais e o cérebro

Estudos tem demonstrado haver alteração da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) para eventos estressantes na depressão e isso também parece estar envolvido nas alterações hormonais durante a perimenopausa. Conforme Fooladi *et al.* (2012) mulheres com história de depressão ao longo da vida também apresentaram níveis mais altos de FSH e hormônio luteinizante (LH) e níveis mais baixos de estradiol no início do estudo e durante o período de acompanhamento após o ajuste para covariáveis. (FOOLADI *et al.*, 2012; RUBINOW *et al.*, 2015)

De fato, os hormônios gonadais são parcialmente responsáveis pela diferenciação sexual do cérebro. O comando de algumas mudanças organizacionais e de desenvolvimento específicas no cérebro é reforçado após o desenvolvimento das gônadas, que exercem uma variedade de efeitos no sistema nervoso central desde a vida fetal. Essa função hormonal não se limita à regulação das funções reprodutivas nos tecidos periféricos. (TOFFOL *et al.*, 2015)

A ativação do eixo HHA, especialmente a ativação repetida e crônica, pode inibir a secreção de estrogênio. A atividade do eixo HHA está aumentada no TDM, com aumento dos níveis de interleucina (IL)-6 e fator de necrose tumoral (TNF)- α , por exemplo. Assim, uma história de TDM (principalmente crônica) pode modular o estrogênio e outros hormônios reprodutivos e exacerbar o SVM durante a transição da menopausa. (NATARI *et al.*, 2018)

Conforme Natari *et al.* (2018) mulheres na perimenopausa e pós-menopausa apresentam níveis mais elevados de IL-6 e maior produção de TNF- α e IL-1 β do que mulheres mais jovens. Em mulheres na perimenopausa, entretanto, nem as ondas de calor nem a depressão foram relacionadas aos níveis séricos de IL-6 e TNF- α . (NATARI *et al.*, 2018)

Segundo Toffol *et al.* (2015) os receptores de estrogênio (REs), por exemplo, estão presentes não apenas no hipotálamo, mas também no hipocampo, amígdala, locus ceruleus, cerebelo, hipófise, prosencéfalo basal, cérebro córtex e células gliais. Além disso, diferentes tipos de neurônios (colinérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos) respondem aos estrogênios e à progesterona. (TOFFOL *et al.*, 2015)

Já a progesterona exerce funções neuropsicológicas e neuroprotetoras e está envolvida no controle dos sistemas opioidérgico, serotoninérgico e colinérgico, com consequentes efeitos ansiolíticos. (TOFFOL et al., 2015)

O estrogênio regula produtos gênicos, como fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), enzimas sintetizadoras de neurotransmissores, enzimas metabolizadoras de neurotransmissores e receptores de neurotransmissores. Além disso, em neurônios hipotalâmicos e hipocâmpais, o estrogênio, ao reduzir a inibição do Ácido Gama-Aminobutírico (GABA) e estimular a liberação de glutamato, regula a formação de espinhas dendríticas e a sinaptogênese em um padrão cíclico com um pico quando o estradiol está alto e um *downregulation* quando o estradiol começa a cair e a progesterona permanece alta. (RUBINOW et. al, 2015; STUDD e NAPPI, 2012; VIGOD et al., 2014)

Há uma flutuação da atividade inibidora de GABA ao longo do ciclo menstrual. Mulheres com sintomas depressivos têm inibição relativamente reduzida durante esse período, sendo que a inibição do GABA é aumentada durante a fase lútea em comparação com a fase folicular média para mulheres que não apresentam sintomas de humor. (VIGOD et al., 2014)

Conforme Vigod et al. (2014) o padrão de inibição observado ao longo do ciclo menstrual em mulheres sem transtornos de humor parece ser mais consistente com as flutuações hormonais da progesterona ao longo do ciclo menstrual. Foram também constatados altos níveis de inibição logo após o momento em que os níveis de progesterona atingem o pico em um ciclo menstrual normal. Dessa forma, pode-se afirmar que há plausibilidade biológica, uma vez que os receptores GABA-A são um substrato conhecido do metabólito da progesterona, alopregnanolona. (VIGOD et al., 2014)

Sabe-se que a neuroinflamação é um processo fisiopatológico devastador que termina em dano cerebral e morte neuronal. Conforme Slowik et al. (2018), os estrogênios aliviam os sintomas depressivos relacionados à menopausa e têm uma influência positiva nos transtornos depressivos, provavelmente influenciando a produção do fator de crescimento e os circuitos cerebrais serotoninérgicos. Segundo evidências recentes, sugere-se que a ansiedade e depressão parecem ser afetadas pela sinalização do inflamassoma, que detectam condições neuropatológicas, e que o estrogênio melhora o comportamento do tipo depressão por meio da supressão dos inflamassomas. Assim, a neuroinflamação e as citocinas inflamatórias afetam os

padrões de sinal do cérebro envolvidos na psicopatologia da TDM. (SLOWIK et al., 2018)

Existem diferentes tipos de REs (RE- α nuclear, RE- β nuclear e RE de membrana), que são expressos em diferentes regiões do cérebro, e seus efeitos finais induzidos pelos estrogênios mudam dependendo do tipo de receptor ao qual eles se ligam. (TOFFOL et al., 2015)

O RE β pode modular a reatividade ao estresse HHA. Segundo Vargas et al. (2016) há um possível envolvimento do RE β nos mecanismos da resposta ao estresse e na patogênese dos distúrbios do eixo HHA. Dessa forma, sugere-se que o RE β pode não desempenhar um papel na regulação central da serotonina via receptor 5-HT_{1A} mediando a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). (VARGAS et al., 2016)

A ativação de RE β pode aumentar a expressão de SERT, induzindo uma depuração de serotonina mais lenta. Com a mediação dos efeitos genômicos do RE β em neurônios 5-hidroxitriptamina (5-HT) do núcleo dorsal da rafe, o RE β , pode reduzir sintomas depressivos e ansiosos. (VARGAS et al., 2016)

Os agonistas de RE β podem imitar as ações do 17 β -estradiol no cérebro sem causar outras respostas fisiológicas mediadas por outros receptores de estrogênio. Mesmo com os avanços na prevenção e tratamento dos transtornos depressivos, tendo em vista sua alta carga, a pesquisa desses novos locais terapêuticos no campo das doenças neuropsiquiátricas pode constituir uma alternativa adequada no futuro. (VARGAS et al., 2016)

Sintomas Vasomotores (SVM)

Clinicamente, sintomas como sensibilidade mamária, insônia, enxaquecas, sintomas vasomotores e disforia podem ser relatados com o início da perimenopausa. Nos últimos anos da perimenopausa, as mulheres também experimentam aumentos significativos na intensidade dos sintomas vasomotores, pois os níveis de estrogênio flutuam amplamente e de forma imprevisível e os ciclos menstruais se tornam cada vez mais irregulares. (SOULES et al., 2001; TOFFOL et al., 2015; BRYANT et al., 2014; CARUSO et al., 2019)

A hiperexcitação fisiológica tem sido descrita na perimenopausa e pode contribuir para a manutenção da insônia, favorecendo também cognições disfuncionais, como preocupação e ruminação sobre o sono e atribuição errônea da causa dos problemas do sono. Conforme Caruso et al. (2019) os fatores que perpetuam a insônia incluem a persistência de ondas de calor, que, durante a perimenopausa, tendem a ocorrer nas primeiras horas da noite e, ao interromper o sono, perpetuam a insônia com um ciclo de feedback auto reforçado. (CARUSO et al., 2019)

Essas alterações hormonais não apenas afetam negativamente o centro termorregulador hipotalâmico, mas também contribuem para a desregulação dos sistemas serotoninérgicos e noradrenérgicos envolvidos no humor e no comportamento. Dessa forma, parece que a ocorrência de sintomas vasomotores durante a transição da menopausa e os primeiros anos da pós-menopausa esteja diretamente associada às flutuações hormonais que ocorrem durante esse período. (BROMBERGER et al., 2018; ROUSH, 2012; NATARI et al., 2018)

Embora a gravidade dos sintomas vasomotores esteja frequentemente relacionada aos sintomas depressivos, eles não são preditivos. Eventos adversos na vida são um fator de risco mais significativo para TDM entre mulheres na perimenopausa. Portanto, o ambiente hormonal flutuante da perimenopausa pode reduzir o limiar para depressão na presença de eventos adversos na vida, talvez devido aos efeitos hormonais sobre os neurotransmissores e regiões cerebrais implicadas na regulação do humor, cognição e resposta ao estresse. (HICKEY et al., 2012; WORSLEY et al., 2014)

Acredita-se, também, que níveis mais altos de ansiedade possam aumentar a percepção, mas não a incidência de SMV. Esses achados podem indicar os principais mecanismos subjacentes aos fogachos, bem como apontar para novas intervenções para modificar a percepção de sintomas vasomotores incômodos na menopausa. (HICKEY et al., 2012)

O transtorno depressivo e a perimenopausa

Uma gama de sintomas cognitivos e comportamentais que levam a sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo funcional, são características importantes do

TDM, conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição (DSM-5), por. (BROMBERGER et al., 2018).

Por muitas décadas, tem havido um debate contínuo sobre se a TM e / ou pós-menopausa está associada a um risco aumentado de sintomas ou transtorno depressivo. Embora alguns estudos não tenham conseguido encontrar uma relação entre o risco de depressão ou sintomas depressivos e a TM, estudos longitudinais bem desenhados de depressão clínica encontraram um risco elevado de TDM durante a perimenopausa versus pré-menopausa tardia. (WILLI et al., 2019; STUTE et al., 2019)

Notavelmente, em estudos epidemiológicos, tanto o aumento dos sintomas depressivos quanto o diagnóstico de TDM ocorreram com mais frequência na perimenopausa em relação às mulheres na pré-menopausa. A perimenopausa é um período de risco aumentado para depressão em comparação com os anos da pré-menopausa. (WILLIET *al.*, 2019; MACQUEEN GM et al., 2016). Segundo Fooladi et al. (2012) mulheres com histórico de depressão têm quase cinco vezes mais chances de ter um diagnóstico de depressão maior na TM em comparação com mulheres na pré-menopausa, enquanto mulheres sem histórico de depressão têm duas a quatro vezes mais chances de ter um diagnóstico de TDM. (FOOLADI et al., 2012)

Mulheres de meia-idade com depressão tendem a relatar maior quantidade de problemas interpessoais, eventos importantes acontecendo com outras pessoas significativas e dificuldades financeiras em comparação com suas contrapartes não deprimidas. (FENG et al., 2019) Estressores agudos e crônicos, aborrecimentos diários, falta de recursos ambientais e relações sociais precárias, são considerados fatores de risco social. (BROMBERGER et al., 2018; FREY et al., 2013)

Estresse psicossocial e adversidades ao longo da vida, como dificuldades financeiras, baixa escolaridade, baixo suporte social, baixa função social e sintomas dolorosos corporais importantes, são associações importantes sugerindo um caminho potencial entre a adversidade precoce e a carga de sintomas depressivos na meia-idade. (BRYANT et al., 2014; VIVIAN-TAYLOR e HICKEY, 2014)

Conforme Bromberger et al. (2018) entre mulheres na perimenopausa, houve um maior número de eventos adversos nos 6 meses antes da ocorrência de depressão clínica do que no mesmo período em mulheres não deprimidas. (BROMBERGER et al., 2018)

Os esteroides gonadais estrogênio e progesterona demonstraram afetar o cérebro regiões conhecidas por estarem envolvidas na modulação do humor e do comportamento. A hipótese de que as flutuações nos hormônios sexuais que marcam os eventos reprodutivos femininos podem influenciar as vias neuroquímicas ligadas à depressão é amplamente apoiada por estudos em animais e humanos e dados clínicos existentes. Sítios receptores para esses hormônios foram identificados no córtex pré-frontal, hipocampo, tálamo e tronco cerebral. (SASSARINI, 2016)

De fato, como apenas algumas mulheres desenvolvem sintomas depressivos e ansiosos relacionados à menopausa, é plausível que um subgrupo de mulheres vulneráveis seja mais sensível às flutuações hormonais. Assim, é possível afirmar que as flutuações nos níveis de estrogênio e sua eventual queda permanente contribuam para o aumento do risco de sintomas depressivos na perimenopausa e na menopausa em mulheres vulneráveis. (TOFFOL et al., 2015)

Um aumento no hormônio folículo-estimulante e a variabilidade do estradiol em toda a transição da menopausa, particularmente em relação às próprias flutuações médias das mulheres, foram significativamente associados a um maior risco de depressão na perimenopausa incidente após o controle do tabagismo, índice de massa corporal, sono insatisfatório, calor flashes e história de síndrome pré-menstrual. (BROMBERGER et al., 2018; ROUSH, 2012; CHIARAMONTE et al., 2017)

De modo geral, 40% a 48% das mulheres na peri e pós-menopausa relatam ter dificuldade para dormir. Os distúrbios do sono são comuns durante e após a perimenopausa. Segundo Roush (2012) estas mulheres podem ser de duas a três vezes e meia mais propensas do que as mulheres na pré-menopausa a relatar graves dificuldades de sono. (ROUSH, 2012)

Conforme Bromberger (2018) mulheres na pós-menopausa com um declínio nos níveis de estradiol ao longo de um período de acompanhamento de 2 anos tinham 3 vezes mais probabilidade de apresentar sintomas depressivos, sugerindo que mudanças nos níveis de estradiol mesmo após o período menstrual final pode impactar o risco de depressão. (BROMBERGER et al., 2018)

Notavelmente, a maioria das mulheres tem uma atitude positiva em relação à aproximação da menopausa e passa pela transição da menopausa sem apresentar sintomas depressivos significativos ou um episódio depressivo maior. No entanto, estudos epidemiológicos recentes sugerem um risco aumentado para o desenvolvimento de morbidade psiquiátrica mesmo entre aquelas que nunca

experimentaram depressão durante os anos da pré-menopausa. (WILLI et al., 2019) (BROMBERGER et al., 2018)

Segundo Toffol et al. (2015) parece ser plausível que a administração de terapia com estrogênio exógeno (TE) ou terapia com estrogênio mais progestagênio (TEP) possa ajudar a atenuar sintomas depressivos, já que a sensibilidade a flutuações e queda nos níveis de hormônios gonadais é um dos fatores desencadeantes para o estado depressivo na perimenopausa e menopausa. Entretanto, a literatura sobre o tema é contraditória. (TOFFOL et al., 2015) Há uma limitação importante do momento ideal para TE a uma janela temporal durante o período da perimenopausa, quando as mulheres também são mais vulneráveis a sintomas depressivos e distúrbios relacionados a flutuações hormonais. Ainda conforme o mesmo autor, resultados confirmam a hipótese de que a sensibilidade das mulheres aos estrogênios e as mudanças nos níveis de estrogênio podem ser aumentadas durante a transição da menopausa, mas reduzidas na pós-menopausa. (TOFFOL et al., 2015)

6. TRATAMENTO

A psicoeducação e o envolvimento multiprofissional é de extrema importância para o sucesso terapêutico. As intervenções precoces podem incluir aconselhamento breve sobre como lidar com mudanças de humor e sintomas associados à perimenopausa. As abordagens de tratamento também visam sintomas que podem exacerbar ou estar associados à depressão e que muitas vezes são exclusivos desse período da vida de uma mulher, como SVM e sintomas geniturinários e dificuldades de sono. (BROMBERGER e KRAVITZ, 2011)

Conforme é destacado por Hickey et al. (2012) a abordagem deve ser biopsicossocial, com tratamentos específicos variando de acordo com a natureza do transtorno. Apesar da terapia de reposição hormonal não ser um antidepressivo, ela pode melhorar os sintomas depressivos em mulheres com afrontamentos e deve ser considerada após uma consideração cuidadosa dos riscos naquelas com sintomas depressivos leves que acompanham o distúrbio vasomotor, desde que não haja outras contraindicações. (HICKEY et al., 2012)

Terapia com Estrogênio-Progestogênio

Conforme é colocado por Toffol et al. (2015) em relação à TEP em mulheres com útero intacto, a TH com estrogênio isolado não deve ser usada, pois aumenta o risco de hiperplasia endometrial e câncer. Nessas mulheres, é necessária uma combinação de estrogênio e progesterona. Entretanto, a adição de um componente progestogênico pode ter efeitos específicos no humor e no estado psicológico. (TOFFOL et al., 2015)

Entre os candidatos apropriados, a TEP é recomendada para tratar sintomas incômodos em mulheres com útero intacto, enquanto a terapia isolada com estrogênio pode ser usada para mulheres sintomáticas pós-histerectomia. Assim, a HT parece representar, segundo Kaunitz et al. (2015) o tratamento mais eficaz para os sintomas vasomotores e relacionados à menopausa. (KAUNITZ et al., 2015)

Por outro lado, grande parte da literatura é bastante consistente em mostrar que o componente progestogênico na TEP pode induzir uma série de efeitos adversos, como alterações de humor e sintomas depressivos e ansiosos (TOFFOL et al., 2015)

Segundo Toffol et al. (2015) uma meta-análise especificamente focada nos efeitos da TH no humor sugere que, embora a TE possa reduzir os sintomas depressivos em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa, essa influência positiva geralmente é reduzida quando um componente progestogênico é adicionado. Esses resultados foram confirmados por vários outros estudos mostrando que os progestagênios também podem induzir sintomas psicológicos em mulheres não deprimidas. (TOFFOL et al., 2015)

Dessa forma, como a TE isoladamente não pode ser prescrita para mulheres com útero intacto e como a TE tem eficácia limitada no tratamento da depressão na perimenopausa e pós-menopausa, podendo até induzir mudanças de humor e sintomas depressivos, é importante atentar para o uso dos antidepressivos, isoladamente ou em combinação com HT. (TOFFOL et al., 2015)

Além disso, em um estudo randomizado aberto, o tratamento antidepressivo mostrou-se estatisticamente mais eficaz em alcançar a remissão de transtornos depressivos em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa em comparação com EPT (estradiol mais noretindrona), embora os sintomas depressivos (assim como ondas de calor e distúrbios do sono) melhorou em ambos os grupos. (TOFFOL et al., 2015)

O alívio dos sintomas vasomotores, como ondas de calor e suores noturnos, que produzem insônia, cansaço, ineficiência e depressão, é o resultado mais simples e previsível da terapia com estrogênio. A reposição aguda de estradiol, também parece oferecer efeitos cardioprotetores e neuroprotetores, que não são demonstrados se o estradiol for administrado após uma latência considerável. (STUDD et al., 2011; RUBINOW et. al, 2015)

A depressão climatérica, particularmente nas mulheres na transição da menopausa antes do fim dos períodos, demonstrou ser responsivas aos estrogênios em estudos randomizados e duplo-cegos nos últimos 20 anos, porém, esse método de tratamento raramente é usado por psiquiatras. O foco seria especificamente para aqueles que apresentam uma relação temporal entre as alterações hormonais e a ocorrência de depressão. (STUDD et al., 2011)

Segundo Studd et al. (2011) em termos gerais, o estrogênio melhora o humor. O problema é o progestágeno, ou mesmo a progesterona natural, que pode produzir

sintomas depressivos, perda de energia e recorrência dos sintomas da síndrome pré-menstrual. (STUDD et al., 2011)

Medidas Não Farmacológicas

Intervenções no estilo de vida, como exercícios ou atividade física, podem melhorar o funcionamento psicossocial e a qualidade de vida relacionada à saúde em mulheres na perimenopausa. Uma revisão encontrou evidências sugerindo que o exercício aeróbico pode melhorar a saúde psicológica e a qualidade de vida em mulheres com SVM, assim como melhoria na qualidade do sono. (SHOREY et al., 2020; BRANDON et al., 2014)

Qualquer forma de atividade física, como exercícios, treinamento aeróbico, exercícios de alto impacto, exercícios de fortalecimento e exercícios de alongamento e caminhada, realizados sob supervisão ou de forma independente, foram colocadas por exemplos de intervenções baseadas em exercícios. (SHOREY et al., 2020)

Práticas baseadas em ioga tradicionalmente promovem a atenção plena, também associada a efeitos antidepressivos. Pequenos estudos em mulheres saudáveis mostram redução de peso, raiva, ansiedade e depressão durante a parte pré-menstrual do ciclo quando praticado por 35 a 40 minutos 6 dias por semana. (CHIARAMONTE et al., 2017; BRANDON et al., 2014)

A acupuntura está cada vez mais disponível em hospitais e sistemas de saúde e na comunidade. Esta parece reduzir significativamente a frequência e a gravidade das ondas de calor, com efeitos que duram até 3 meses, conforme é demonstrado por Chiaramonte et al. (2017). Ainda, uma revisão sistemática de 2014 encontrou uma melhora de 50% dos sintomas físicos para aqueles com TPM e TDPM, mas nenhuma melhora significativa nos sintomas psicológicos em comparação com os controles. (CHIARAMONTE et al., 2017)

Uma terapêutica interessante é a terapia cognitivo-comportamental (TCC) é eficaz, particularmente para a TCC baseada na aceitação e a atenção plena. Segundo Chiaramonte et al. (2017) a TCC é tão eficaz quanto a fluoxetina no TDPM.

Medidas Farmacológicas

Segundo Sramek (2016) estudos mostraram diferenças dos sexos masculino e feminino na eficácia antidepressiva ao tentar acomodar diferenças na medicação, dose, regime e adesão (consulte a Tabela 1 para obter uma lista de fatores que podem contribuir para as diferenças sexuais na eficácia antidepressiva). (SRAMEK, 2016)

Tabela 1. Fatores que podem contribuir para diferenças sexuais na eficácia antidepressiva.

• Gordura corporal e distribuição de peso
• Taxas de metabolismo do fígado
• Alterações na fisiologia e nos níveis hormonais durante a
• puberdade, menstruação e menopausa
• Esvaziamento gástrico, produção de ácido e fluxo sanguíneo esplâncnico
• Volume plasmático, níveis de proteína e atividade enzimática
• Taxas de transporte e liberação de drogas
• Aderência
• Diferenças de perfil de efeito colateral
• Interações entre estrogênio e serotonina no cérebro
• Funcionamento da monoamina cerebral

Fonte: Adaptado de (SRAMEK, 2016)

Quadros depressivos com gravidade maior que moderada requer tratamento com antidepressivo. Alguns inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs) também podem melhorar a frequência e gravidade dos VMS, e devem ser considerados em mulheres com transtorno de humor e VMS (Ver Quadro 2). (BRYANT et al., 2014; NATARI et al., 2018) Porém, a terapia mais eficaz, nesse caso, parece ser a terapia com estrogênio, que também pode ser útil para sintomas depressivos. (WORSLEY et al., 2014).

Quadro 2. Evidências atuais para o tratamento da depressão na perimenopausa.

Recomendação	Tratamento	Nível de Evidência
Primeira Linha	Desvenlafaxina	Nível 1
	TCC	Nível 2
Segunda Linha	Estradiol transdérmico ¹	Nível 2
	Citalopram Duloxetina Escitalopram Mirtazapina Quetiapina XR	Nível 3

	Venlafaxina XR	
	Ômega-3 Fluoxetina Nortriptilina Paroxetina Sertralina	Nível 4
Terceira Linha	TCC baseada na atenção plena Psicoterapia de apoio	Nível 4
TCC, terapia cognitivo-comportamental. ¹ Mulheres com útero intacto também devem receber progesterona concomitante.		

Fonte: Adaptado de (MACQUEEN GM et al., 2016)

Um número significativo de pacientes não apresenta uma resposta satisfatória com ISRSs e IRSNs e/ou não consegue tolerar alguns de seus eventos adversos, mesmo diversos estudos em mulheres de meia-idade com TDM demonstrando que o tratamento com essas classes pode levar à melhora dos sintomas depressivos e relacionados à menopausa, incluindo queixas de sono. (FREY et al., 2013)

Segundo Frey et al. (2013) o tratamento com quetiapina XR resultou no alívio dos sintomas depressivos e relacionados à menopausa, mas também levou a uma melhora significativa no sono e na qualidade de vida subjetiva em mulheres na peri e pós-menopausa com TDM.

7. LIMITAÇÕES

A principal limitação desta revisão são os altos níveis de heterogeneidade encontrados nas revisões. Uma variedade de estudos que empregaram instrumentos variados para medir os resultados relacionados à perimenopausa e menopausa com desenhos de estudos variados foram incluídos nesta revisão, o que pode ter causado os altos níveis de heterogeneidade.

Os pontos fortes de nossa revisão incluem a busca e extração rigorosa de dados e a capacidade de situar os resultados no contexto de outra literatura relacionada à fisiopatologia dos transtornos de humor que ocorrem durante períodos reprodutivos de alto risco. Há limitações para a análise, no entanto.

8. CONCLUSÕES

A perimenopausa é um período de vulnerabilidade biológica acompanhado de sintomas psicológicos e somáticos. Os esteroides gonadais estrogênio e progesterona afetam regiões cerebrais conhecidas por estarem envolvidas na modulação do humor e do comportamento. Diversos estudos encontraram um risco elevado de TDM durante a perimenopausa versus pré-menopausa tardia. Acredita-se que a vulnerabilidade das mulheres à depressão durante a menopausa surja do efeito dos níveis erráticos de estrogênio nos neurotransmissores.

Está claro que os aspectos de saúde mental das condições ginecológicas irão interagir com sua apresentação, bem como influenciar os resultados do tratamento. Porém, uma melhor compreensão das alterações biológicas sistêmicas e específicas do cérebro experimentadas durante as diferentes fases reprodutivas pode fornecer as chaves para desenvolver melhores opções de tratamento para esses casos e reduzir efetivamente a carga da doença e o risco de recorrência.

Os aspectos psicológicos das condições que se apresentam no ambiente ginecológico são um tanto negligenciados, resultando em relativamente poucos estudos que examinaram as consequentes necessidades de cuidados de saúde mental de mulheres atendidas em clínicas ginecológicas.

Pesquisas futuras também devem avaliar a eficácia e segurança de estratégias hormonais e não hormonais para modular a ocorrência desses distúrbios ou aliviar seus sintomas. No que diz respeito ao manejo dos sintomas relacionados à menopausa, é necessário a identificação de tratamentos mais seguros e eficazes, como moduladores seletivos de receptores de estrogênio e serotoninérgicos, noradrenérgicos.

REFERÊNCIAS

ALVARENGA, Estelbina Miranda de. **Metodologia da investigação quantitativa e qualitativa**. 2º edição. Assunção: A4Diseños. 2012.

BRANDON, Anna R. et al. Nonpharmacologic treatments for depression related to reproductive events. **Current psychiatry reports**, v. 16, n. 12, p. 526, 2014.

BROMBERGER, Joyce T.; EPPERSON, Cynthia Neill. Depression during and after the perimenopause: Impact of hormones, genetics, and environmental determinants of disease. **Obstetrics and Gynecology Clinics**, v. 45, n. 4, p. 663-678, 2018.

BROMBERGER, Joyce T.; KRAVITZ, Howard M. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years. **Obstetrics and Gynecology Clinics**, v. 38, n. 3, p. 609-625, 2011.

BRYANT, Christina; KLEINSTÄUBER, Maria; JUDD, Fiona. Aspects of mental health care in the gynecological setting. **Women's Health**, v. 10, n. 3, p. 237-254, 2014.

CARUSO, Danila et al. Insomnia and depressive symptoms during the menopausal transition: theoretical and therapeutic implications of a self-reinforcing feedback loop. **Maturitas**, v. 123, p. 78-81, 2019.

CHIARAMONTE, Delia; RING, Melinda; LOCKE, Amy B. Integrative women's health. **Medical Clinics**, v. 101, n. 5, p. 955-975, 2017.

FENG, Jialei et al. Acupuncture for perimenopausal depressive disorder: A systematic review and meta-analysis protocol. **Medicine**, v. 98, n. 7, 2019.

FOOLADI, Ensieh; BELL, Robin Jean; DAVIS, Susan Ruth. Management strategies in SSRI-associated sexual dysfunction in women at midlife. **Climacteric**, v. 15, n. 4, p. 306-316, 2012.

FREY, Benicio N. et al. Effects of quetiapine extended release on sleep and quality of life in midlife women with major depressive disorder. **Archives of women's mental health**, v. 16, n. 1, p. 83-85, 2013.

GEORGAKIS, Marios K. et al. Association of age at menopause and duration of reproductive period with depression after menopause: a systematic review and meta-analysis. **JAMA psychiatry**, v. 73, n. 2, p. 139-149, 2016.

GORDON, Jennifer L. et al. Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model. **American Journal of Psychiatry**, v. 172, n. 3, p. 227-236, 2015.

GORDON, Jennifer L.; GIRDLER, Susan S. Hormone replacement therapy in the treatment of perimenopausal depression. **Current psychiatry reports**, v. 16, n. 12, p. 517, 2014.

HICKEY, Martha; BRYANT, C.; JUDD, F. Evaluation and management of depressive and anxiety symptoms in midlife. **Climacteric**, v. 15, n. 1, p. 3-9, 2012.

JAMES, Spencer L. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1789-1858, 2018.

JUDD, Fiona K.; HICKEY, Martha; BRYANT, Christina. Depression and midlife: are we overpathologising the menopause?. **Journal of affective disorders**, v. 136, n. 3, p. 199-211, 2012.

KALRA, Bharti et al. Menopause distress: A person centered definition. **JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 70, n. 12 (B), p. 2481-2483, 2020.

KAUNITZ, Andrew M.; MANSON, JoAnn E. Management of menopausal symptoms. **Obstetrics and gynecology**, v. 126, n. 4, p. 859, 2015.

LECRUBIER, Yves. Widespread underrecognition and undertreatment of anxiety and mood disorders: results from 3 European studies. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 68, n. Suppl 2, p. 36-41s, 2007.

LLANEZA, Plácido et al. Depressive disorders and the menopause transition. **Maturitas**, v. 71, n. 2, p. 120-130, 2012.

MACQUEEN, Glenda M. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 6. Special populations: youth, women, and the elderly. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 61, n. 9, p. 588-603, 2016.

NATARI, Rifani B. et al. The bidirectional relationship between vasomotor symptoms and depression across the menopausal transition: a systematic review of longitudinal studies. **Menopause**, v. 25, n. 1, p. 109-120, 2018.

ROUSH, Karen. Managing menopausal symptoms. **AJN The American Journal of Nursing**, v. 112, n. 6, p. 28-35, 2012.

RUBINOW, David R. et al. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. **Depression and anxiety**, v. 32, n. 8, p. 539-549, 2015.

SASSARINI, Jenifer. Depression in midlife women. **Maturitas**, v. 94, p. 149-154, 2016.

SHOREY, Shefaly; ANG, Lina; LAU, Ying. Efficacy of mind–body therapies and exercise-based interventions on menopausal-related outcomes among Asian perimenopause women: A systematic review, meta-analysis, and synthesis without a meta-analysis. **Journal of advanced nursing**, v. 76, n. 5, p. 1098-1110, 2020.

SLOWIK, A. et al. Brain inflammasomes in stroke and depressive disorders: regulation by oestrogen. **Journal of neuroendocrinology**, v. 30, n. 2, p. e12482, 2018.

SOULES, Michael R. et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). **Climacteric**, v. 4, n. 4, p. 267-272, 2001.

SRAMEK, John J.; MURPHY, Michael F.; CUTLER, Neal R. Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 18, n. 4, p. 447, 2016.

STUDD, J. W. A guide to the treatment of depression in women by estrogens. **Climacteric**, v. 14, n. 6, p. 637-642, 2011.

STUDD, John; NAPPI, Rossella E. Reproductive depression. **Gynecological Endocrinology**, v. 28, n. sup1, p. 42-45, 2012.

STUTE, Petra et al. Management of depressive symptoms in peri-and postmenopausal women: EMAS position statement. **Maturitas**, v. 131, p. 91-101, 2020.

TOFFOL, Elena; HEIKINHEIMO, Oskari; PARTONEN, Timo. Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review. **Menopause**, v. 22, n. 5, p. 564-578, 2015.

VARGAS, Kris G. et al. The functions of estrogen receptor beta in the female brain: A systematic review. **Maturitas**, v. 93, p. 41-57, 2016.

VIGOD, Simone N. et al. Systematic review of gamma-aminobutyric-acid inhibitory deficits across the reproductive life cycle. **Archives of women's mental health**, v. 17, n. 2, p. 87-95, 2014.

VIVIAN-TAYLOR, Josephine; HICKEY, Martha. Menopause and depression: is there a link?. **Maturitas**, v. 79, n. 2, p. 142-146, 2014.

WILLI, Jasmine; EHLERT, Ulrike. **Assessment of perimenopausal depression: a review**. *Journal of affective disorders*, v. 249, p. 216-222, 2019.

WORSLEY, Roisin et al. The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause: a systematic review. **Maturitas**, v. 77, n. 2, p. 111-117, 2014.