

**PERIMENOPAUSA E DEPRESSÃO: EPIDEMIOLOGIA E ESTRATÉGIAS  
TERAPÊUTICAS**

- ARTIGO DE REVISÃO -

**Raquel de Nazaré Lopes Ramos**

Aluna do 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina  
da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

*email:* rakel.ramos@portugalmail.pt

Orientadora: **Professora Doutora Maria Isabel Ribeiro Reis Torgal**

Área científica de **Ginecologia**

Serviço de Ginecologia

Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000 059 Coimbra

Coimbra, Março de 2010

## ÍNDICE

Resumo.....	3
Abstract.....	5
Introdução.....	7
Definição de perimenopausa.....	8
Definição de depressão.....	12
Epidemiologia.....	15
Mecanismos etiopatogénicos.....	18
Factores hormonais.....	19
Factores genéticos.....	22
Factores psicossociais.....	23
Factores de risco.....	25
Recomendações terapêuticas.....	31
Psicoterapia.....	31
Fármacos anti-depressivos.....	32
Terapêutica Hormonal de Substituição.....	34
Limitações da literatura actual.....	41
Conclusão.....	42
Referências bibliográficas.....	44

## RESUMO

**Introdução:** Os sintomas depressivos são altamente prevalentes, especialmente na meia-idade. As mulheres têm um risco 1,5 a 3 vezes superior aos homens de desenvolverem distúrbios depressivos. Recentemente tem-se demonstrado, em alguns estudos, que a transição para a menopausa, ou perimenopausa, representa um período de vulnerabilidade acrescida, principalmente para algumas mulheres. O tratamento depende da severidade dos sintomas, incluindo psicoterapia e/ou anti-depressivos ou Terapêutica Hormonal de Substituição (THS).

**Objectivos:** Apresentar uma revisão sistematizada da informação que tem sido publicada sobre depressão na perimenopausa, nos últimos anos.

**Desenvolvimento:** Foram seleccionados 72 trabalhos publicados e *in press*. O trabalho final apresenta os desenvolvimentos mais actuais sobre o tema. Aborda as definições de perimenopausa e depressão; epidemiologia, mecanismos etiopatogénicos e factores de risco; recomendações terapêuticas; e por fim uma crítica à literatura actual que foca este tema.

**Conclusões:** A perimenopausa representa uma transição muito significativa na vida da mulher. Alguns factores causais como factores psicológicos, genéticos e fisiológicos têm sido implicados na etiopatogénese da depressão que ocorre durante a perimenopausa. Estes achados parecem remeter para um modelo multifactorial. Existem também uma variedade de factores de risco que têm sido associados ao desenvolvimento de sintomas depressivos, que ocorrem nesta fase e que muitos autores consideram ser de vulnerabilidade acrescida para algumas mulheres. Contudo, devido às dificuldades em interpretar os estudos realizados nesta área, permanecem incertezas sobre a etiopatogenia e aos factores de risco. Em relação ao tratamento não há ainda linhas de orientação claras e bem definidas. Alguns autores consideram os anti-depressivos (ISRS) como primeira linha de tratamento, enquanto outros consideram a THS, principalmente quando estão associados a sintomas vasomotores. São

necessários mais estudos que permitam estabelecer uma associação clara entre depressão e perimenopausa e que permitam definir *guidelines* de tratamento.

**Palavras-chave:** depressão, perimenopausa, climatério, anti-depressivos, terapêutica hormonal de substituição.

## ABSTRACT

**Background:** The depressive symptoms are highly prevalent, especially in middle-aged women. Thus, being subjected to a risk 1.5 to 3 times higher than men in developing depressive disorders. It has been, recently, demonstrated in some studies, that the transition to menopause, or perimenopause, is a period of increased vulnerability, mainly in some women. The treatment depends on the severity of the symptoms, including psychotherapy and/or antidepressants or Hormone Replacement Therapy (HRT)

**Objectives:** Presenting a systemised revision of published information on depression in perimenopause, in recent years.

**Development:** 72 published and *in press* works were selected. The final work shows the most contemporary developments on the subject-matter. It approaches the definitions of perimenopause and depression; epidemiology, etiopathogenic mechanisms as well as risk factors; therapeutic recommendations; and finally critical overview to the current literature focusing this subject.

**Conclusion:** Perimenopause embodies a very significant transition in a woman's life. Some causal factors as psychological, genetic and physiological have been inferred in the etiopathogenesis of depression that occur during perimenopause. These findings seem to convey to a multifactorial model. They are also a variety of risk factors that have been associated with the development of depressive symptoms, that occur in this phase and that many authors consider to be of an increased vulnerability for some women. Nonetheless, due to the difficulties in interpreting the studies carried out in this field, there are still uncertainties relating the etiology as well as the risk factors. On what concerns the treatment, there aren't well defined and clear guidelines yet. Some authors consider antidepressants (SSRIs) as a first line of treatment, while others consider the HRT, mainly when it is associated to vasomotor

symptoms. Hence, more studies are necessary to allow establishing a clear association between depression and perimenopause which will consequently define guidelines of treatment.

**Keywords:** depression, perimenopause, climacteric, anti-depressants, hormone replacement therapy

## INTRODUÇÃO

Os sintomas e os distúrbios depressivos são bastante frequentes durante toda a vida da mulher, mas especialmente entre os 30 e os 50 anos. No ano 2030 mais de 1,2 bilhões de mulheres terão, pelo menos, 50 anos (Weiss et al, 2004).

Nos países desenvolvidos, os distúrbios depressivo *major* e *minor* são duas causas muito importantes de incapacidade. Os estudos actuais remetem para uma taxa entre 8 a 40% de sintomas depressivos nas mulheres entre os 30 e os 50 anos.

Os estudos dos sintomas depressivos e de ansiedade na perimenopausa são muito antigos. Mandsley, psiquiatra inglês, em 1876, descreveu uma forma de melancolia que ocorria nessa fase da vida. O conceito de melancolia involutiva foi introduzido por Kraepelin, psiquiatra alemão, em 1921, como entidade nosológica distinta, diferenciando-a da psicose maníaco-depressiva. Esse conceito foi muito questionado e ele acabou por o reformular. Actualmente, a associação entre a perimenopausa e o desenvolvimento de depressão continua a ser foco de controvérsias (Polisseni et al, 2009).

Apesar de bastantes mulheres não desenvolverem depressão durante a perimenopausa, este é considerado um período de grande vulnerabilidade. Uma grande variedade de factores causais, incluindo factores psicológicos, genéticos e fisiológicos têm sido implicados na etiopatogénese da depressão que ocorre durante a perimenopausa, dando, assim, créditos a um modelo multifactorial. Os resultados de um estudo longitudinal com 231 mulheres indicam que factores como o estado de saúde, IMC, hábitos tabágicos, antecedentes de síndrome pré-menstrual, emprego e o estado do próprio casamento são factores de risco bastante significativos para desenvolver distúrbios psiquiátricos, confirmando, assim, a natureza multifactorial dos sintomas depressivos (Freeman et al, 2006).

Sabendo-se, assim, da alta prevalência das mulheres que se encontram no climatério e a repercussão que os quadros depressivos têm na qualidade de vida das mesmas, importa realçar

o papel essencial do médico. Este deve utilizar os seus conhecimentos a respeito da doença para fazer prevenção ou diagnosticar correctamente a patologia. Desta maneira poderá auxiliar a mulher a encontrar o melhor tratamento ou encaminhar para profissionais mais especializados.

## **DEFINIÇÃO DE PERIMENOPAUSA**

A produção de folículos ováricos já está completa antes da formação total do feto, e começa a sua redução mesmo antes do nascimento, continuando ao longo da vida da mulher, com aceleração da perda por volta dos 38 anos de idade. Precedendo a menarca, o hipotálamo modula a acção da glândula hipófise, fazendo com que esta produza as hormonas luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), as quais estimularão os ovários a produzir as hormonas femininas (estrogénios e progesterona). A interacção entre o hipotálamo, hipófise e ovário possibilita a ovulação, dando início à vida reprodutiva que se prolongará até ao climatério. Durante a perimenopausa, devido à redução da população folicular ovárica, pode ocorrer menor produção de estrogénios, principalmente de estradiol, além de haver uma resposta inadequada ao estímulo das gonadotrofinas hipofisárias, possibilitando o aumento da concentração plasmática de FSH e LH, com conseqüente aumento nas irregularidades do ciclo menstrual e anovulação. A falência ovárica causa alterações hormonais, devendo destacar-se o hipoestrogenismo, o que pode ser responsável pelas alterações metabólicas e pelos sintomas e sinais clínicos do climatério.

O climatério é o período da vida da mulher em que ocorre um declínio progressivo da função ovárica. Com frequência está associado a um conjunto de sinais e/ou sintomas (irregularidades menstruais, calores, afrontamentos, transpiração nocturna, alterações do humor e do sono, etc.). Compreende três fases (pré, peri e pós-menopausa) que nem sempre são fáceis de individualizar.



A menopausa natural é normalmente definida como 12 meses consecutivos de amenorreia, sem outra causa interviniente evidente (OMS). A transição para a menopausa, ou perimenopausa, tem sido reconhecida como uma fase distinta na vida da mulher, com as suas próprias implicações na saúde. A idade média para a perimenopausa nos EUA é de 47,5 anos e 51 anos para a menopausa (Gyllstrom et al, 2007).

A perimenopausa tem sido classificada por uma variedade de definições (tabela 1).

<b>TERMOS</b>	<b>DEFINIÇÃO CLÍNICA E ENDOCRINOLÓGICA</b>
Climatério	Fim da capacidade de procriação Não é equivalente à menopausa
Perimenopausa	Clinicamente: 3 definições - Ciclos menstruais irregulares ou amenorreia prolongada de até 12 meses - Irregularidades menstruais de mais de 7 dias (tendo em conta o normal da mulher em questão) - Período de amenorreia entre 3 e 11 meses Endocrinologicamente: - Nível de FSH > 25IU/l - Nível de estradiol < 40 pg/ml
Menopausa	Clinicamente: - Amenorreia de 12 meses ou mais de duração com ou sem causa justificativa Endocrinologicamente: - Nível de FSH > 40 IU/l - Nível de estrogénios < 25 pg/ml

**Tabela 1: Definições clínicas e endocrinológicas (adaptado de García-Portilla, 2009)**

Alguns estudos usam o padrão de irregularidade dos ciclos menstruais, enquanto outros usam medições dos níveis hormonais para avaliar o início desta fase. Clinicamente, a perimenopausa é definida como o tempo de transição até à menopausa, caracterizada por ciclos menstruais irregulares ou amenorreia prolongada, mas que, no entanto, dura menos de 12 meses. Segundo a OMS, a perimenopausa corresponde ao período de tempo de 2 a 8 anos que precede a menopausa. Analiticamente, esta fase caracteriza-se pela diminuição dos níveis de estrogénios e pelo aumento dos níveis de FSH – Hormona folículo-estimulante (que estão tipicamente elevados na fase final da perimenopausa). Assim, a definição endócrina mais adequada para caracterizar o início da perimenopausa engloba níveis de FSH > 25 UI/L e níveis de estradiol < 40 pg/mL.

Ainda se tem considerado duas fases distintas dentro do próprio período da perimenopausa. A perimenopausa inicial é definida tendo em conta as alterações na duração do ciclo menstrual (de pelo menos 7 dias durante os dois últimos ciclos) ou ainda por hemorragias irregulares nos 3 meses anteriores. A perimenopausa tardia é muitas vezes o período em que a amenorreia oscila entre os 3 e os 11 meses (Freeman et al, 2004), mas também tem sido classificada como hemorragias irregulares nos 12 meses precedentes a um período de amenorreia de 3 meses. (Dennerstein et al, 2004).

Brambilla et al (1994) realizaram um estudo longitudinal com 2569 mulheres entre 45-55 anos para tentar encontrar a melhor definição de perimenopausa. Assim concluíram que a melhor forma para a definir era considerar o tempo de amenorreia entre 3 e 11 meses e o aumento da irregularidade dos ciclos menstruais em mulheres sem amenorreia. Afirmaram, também, que esta definição poderia ser usada facilmente em investigações.

Em 2001, numa reunião que decorreu nos EUA, a OMS e o *The Council of Affiliated Menopause Societies* (CAMS) propuseram uma nomenclatura para o “envelhecimento” reprodutivo, que denominaram como *The Stages Of Reproductive Aging Workshop*

(STRAW). Esta é baseada nos ciclos menstruais, factores 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 1).

								PMF		
								0		
Estágios	-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2			
<b>Terminologia</b>	Período reprodutivo			Transição para a menopausa		Pós-menopausa				
	Início	Pico	Término	Início	Término*	Início*	Término			
				Perimenopausa						
<b>Duração do Estágio</b>	Variável			Variável		1 ano	4 anos	Morte		
<b>Ciclos menstruais</b>	Variável para regular	Regular		Duração variável (> 7 dias diferente do normal)	≥ 2 ciclos e um intervalo de amenorreia (≥ 60 dias)	Amenorreia x 12 meses	nenhum			
<b>Endócrino</b>	FSH normal		↑ FSH	↑ FSH		↑ FSH				
* Estágios mais caracterizados pelos sintomas vasomotores							↑ - elevado			

**Figura 1: Esquema de estágios de envelhecimento reprodutivo – STRAW (adaptado de Soares et al, 2008)**

Durante a perimenopausa podem ocorrer sintomas físicos que incluem os sintomas vasomotores como afrontamentos, sudorese nocturna, distúrbios do sono, cefaleias, muitas vezes explicados pelas flutuações hormonais que ocorrem durante este período (tabela 2). Estas alterações hormonais conduzem também a problemas de longo curso, como atrofia genital (que por sua vez causa prurido, fraca lubrificação e dor durante as relações sexuais) e intensificam, ainda, o risco de desenvolver osteoporose e doença cardiovascular.

Adicionalmente, durante a perimenopausa podem ocorrer sintomas como ansiedade, irritabilidade, depressão, frustração e fadiga.

<b>SINTOMAS FÍSICOS E MENTAIS DA PERIMENOPAUSA</b>	
▶ Afrontamentos	▶ Ansiedade
▶ Transpiração	▶ Irritabilidade
▶ Distúrbios do sono	▶ Labilidade humoral
▶ Palpitações	▶ Depressão
▶ Concentração diminuída	▶ Cefaleias
▶ Dispareunia	▶ Frustração
▶ Falta de lubrificação vaginal	▶ Fadiga

**Tabela 2: Sintomas físicos e psicológicos que ocorrem durante a perimenopausa (adaptado de Rasgon et al, 2005)**

## **DEFINIÇÃO DE DEPRESSÃO**

Segundo o Manual Estatístico-Diagnóstico das Doenças Mentais (DSM-IV), da Associação de Psiquiatria Americana para diagnosticar uma depressão têm de estar presentes sintomas como (1) humor depressivo e (2) perda de interesse ou prazer, pelo menos durante duas semanas.

A depressão manifesta-se quando há um défice de neurotransmissores como a serotonina, a noradrenalina e a dopamina (precursor da noradrenalina). A falta de serotonina afecta o pensamento e o sono, a nível do córtex; a memória, a nível do hipocampo; o apetite, a nível do cérebro mediano e as funções hormonais, a nível do hipotálamo. A noradrenalina afecta preferencialmente o estado do humor, a motivação e a energia do indivíduo.

São sinais suspeitos do início de uma depressão:

- quebra de energia até à exaustão, não explicável por doença física,
- desinteresse por hábitos estabelecidos há longa data,

- transtornos prolongados do sono,
- alterações do apetite e do peso sem razão explicativa,
- variações do humor durante o dia ou de dia para dia,
- perda da alegria de viver acompanhada de disforia,
- diminuição da libido,
- dificuldades no trabalho devido a um aumento do esforço para cumprir tarefas habituais e falta de motivação,
- ruminação, gestos, ameaças, planos ou tentativas de suicídio.

De acordo com o DSM-IV podem existir os seguintes estados depressivos:

- depressão *major*,
- dístimia,
- depressão bipolar (tipo I e II),
- transtorno afectivo sazonal,
- transtorno ciclotímico,
- transtorno de ajustamento com humor depressivo,
- depressão puerperal,
- transtornos de humor secundários a doença médica,
- transtornos de humor secundários a consumo de substâncias.

A escala de depressão do CES-D (*Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale of the National Institute of Mental Health*) é um questionário de 20 itens usado na medição de sintomas depressivos na população em geral (tabela 3). A pontuação mínima é de 0 (zero) e a máxima de 60. Quanto maior a pontuação, maior é a probabilidade de existir depressão. Alguns estudos têm sugerido um “*cutt-off point*” de 23 para identificar depressão *major*. Esta escala é frequentemente usada nas investigações sobre a depressão na perimenopausa, de maneira a tentar identificar as mulheres que têm depressão.

<b>Durante a última semana:</b>		<b>Raramente</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Ocasionalmente</b>	<b>Quase sempre</b>
<b>1</b>	Aborreci-me com assuntos que geralmente não me aborrecem.	0	1	2	3
<b>2</b>	Não me apeteceu comer. Estava com pouco apetite.	0	1	2	3
<b>3</b>	Senti que não conseguia afastar a tristeza, mesmo com a ajuda da família e amigos.	0	1	2	3
<b>4</b>	Senti que era tão bom como as outras pessoas.	3	2	1	0
<b>5</b>	Senti dificuldade em concentrar-me no que estava a fazer.	0	1	2	3
<b>6</b>	Senti-me deprimido.	0	1	2	3
<b>7</b>	Senti que tudo o que fazia implicava muito esforço.	0	1	2	3
<b>8</b>	Senti-me esperançoso em relação ao futuro.	3	2	1	0
<b>9</b>	Senti que a minha vida tinha sido um falhanço.	0	1	2	3
<b>10</b>	Senti medo.	0	1	2	3
<b>11</b>	Tive um sono inquieto.	0	1	2	3
<b>12</b>	Senti-me feliz.	3	2	1	0
<b>13</b>	Falei menos que o habitual.	0	1	2	3
<b>14</b>	Senti-me só.	0	1	2	3
<b>15</b>	As pessoas foram antipáticas para comigo.	0	1	2	3
<b>16</b>	Senti prazer na vida.	3	2	1	0
<b>17</b>	Tive acessos de choro.	0	1	2	3
<b>18</b>	Senti-me triste.	0	1	2	3
<b>19</b>	Senti que as pessoas não gostavam de mim.	0	1	2	3

<b>20</b>	Não conseguia “arrancar”.	0	1	2	3
<b>Raramente</b> ou nenhuma vez (<1 dia); <b>Algumas vezes</b> ou poucas vezes (1-2 dias); <b>ocasionalmente</b> ou durante um tempo considerável (3-4 dias); <b>quase sempre</b> ou sempre (5-7 dias).					

**Tabela 3: Escala de Depressão do CES-D**

## **EPIDEMIOLOGIA**

De todos os transtornos psiquiátricos, as perturbações do humor são as de maior prevalência. O impacto destas afecções é enorme: morbidade para os doentes, efeitos indirectos sobre os familiares e sobre a comunidade em geral. Os custos indirectos da depressão passam individualmente por tentativas de suicídio, acidentes, incapacidades resultantes, empregos perdidos, não progressão na carreira/estudos, abuso de substâncias; e socialmente por famílias disfuncionais, absentismo, produtividade diminuída, acidentes de trabalho e diminuição da qualidade do trabalho. Algumas pesquisas demonstraram que a depressão e a ansiedade são a 4ª causa mundial de incapacidade social e o principal problema de saúde pública (Polisseni et al, 2009).

A diferença na prevalência de depressão entre o sexo feminino e o sexo masculino é um dos achados melhor documentados da literatura. Estima-se que a prevalência nas mulheres é 1,5 a 3 vezes superior à dos homens, para os vários distúrbios depressivos (García-Portilla, 2009).

Um estudo com 8090 cidadãos dos EUA concluiu que as mulheres tinham 1,7 vezes mais hipóteses de vir a desenvolver um quadro depressivo, comparativamente com o sexo masculino (Kessler et al, 1993). Um estudo mais recente com 3481 pessoas demonstrou que as mulheres tinham, não só, maior risco para ter depressão, como também para experienciar episódios mais longos (em média mais 20 semanas de duração) em relação aos homens (Eaton et al, 2008). Mas, os estudos mais consistentes são ainda os do *Epidemiologic Catchment Area* (ECA), conduzidos nos EUA sob a coordenação do *National Institute of Mental Health*

(NIMH), que concluíram que a incidência da depressão *major* era entre 10-25% nas mulheres e 5-12% nos homens (Lima, 1999).

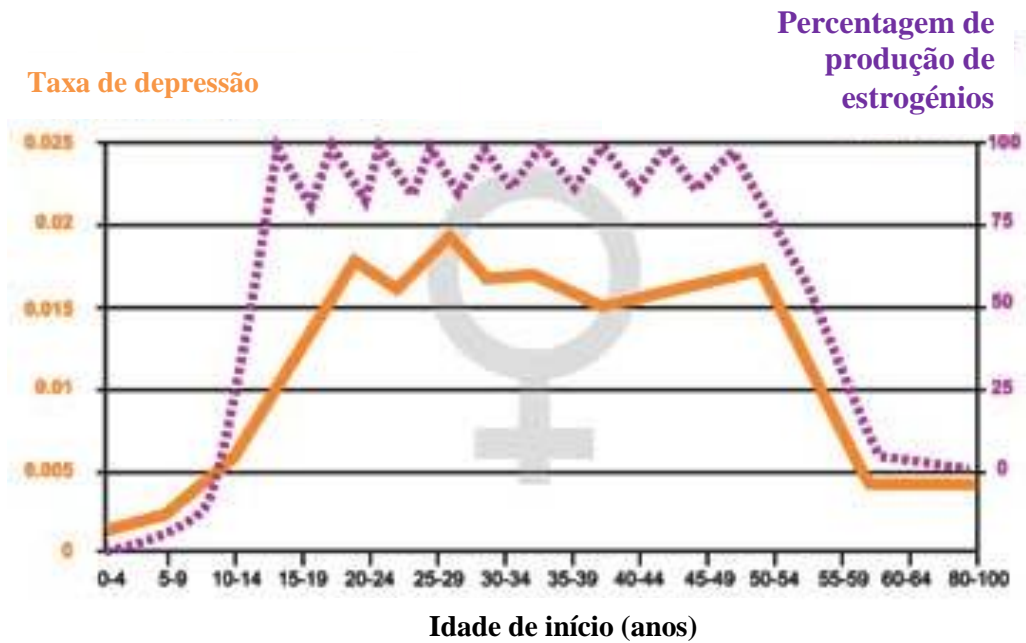


Figura 2: Incidência de depressão no sexo feminino (adaptado de Wise et al, 2008)

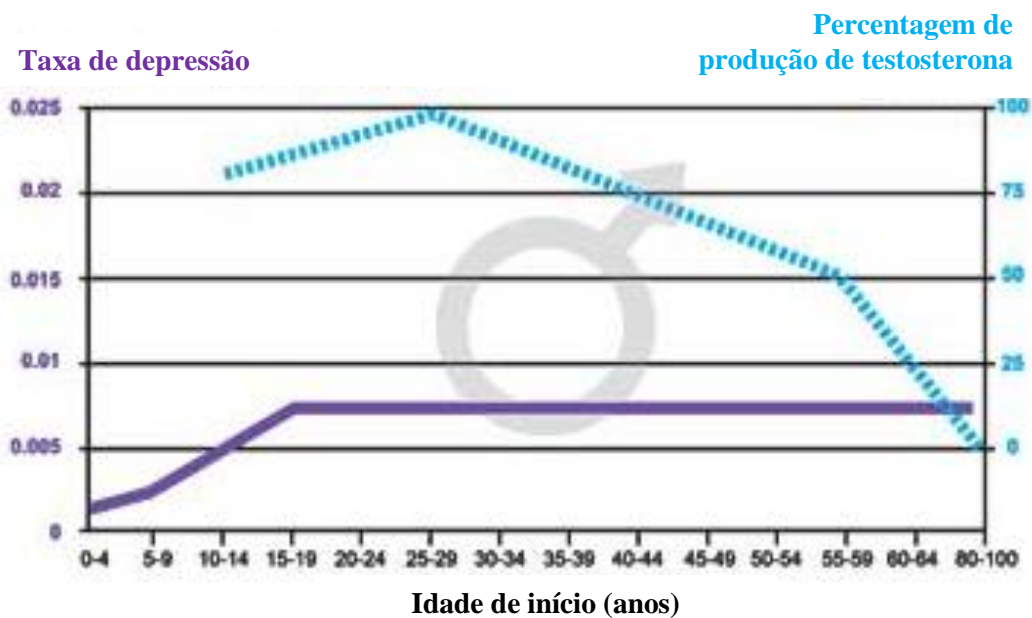
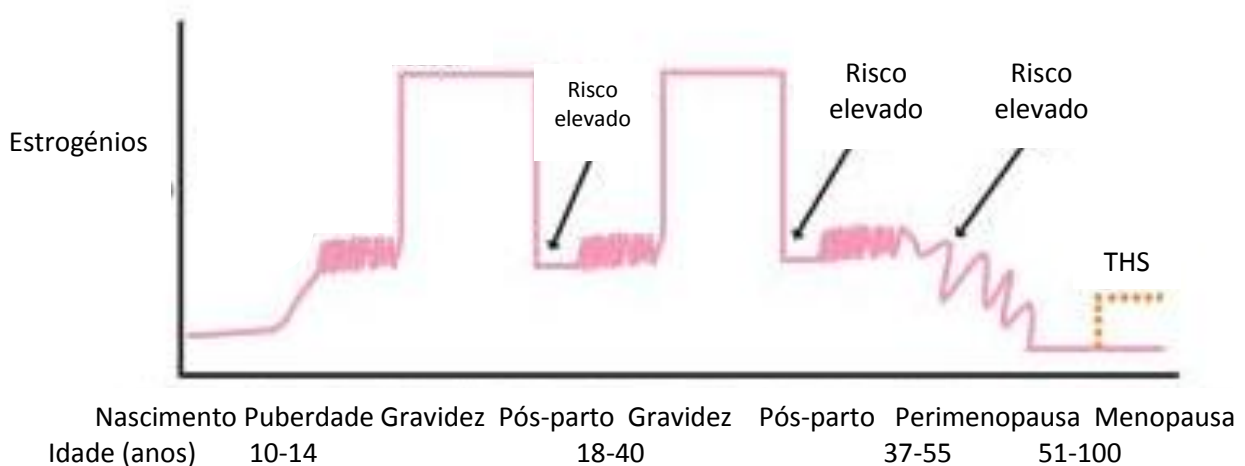


Figura 3: Incidência de depressão no sexo masculino (adaptado de Wise et al, 2008)



As mulheres apresentam maior risco de depressão sobretudo em determinados períodos em que ocorrem flutuações hormonais: puberdade, período pré-menstrual, gravidez, pós-parto e perimenopausa. De facto, num estudo longitudinal de 8 anos com 231 mulheres, sem antecedentes de depressão e que no início do estudo estavam na pré-menopausa, os resultados revelaram que a probabilidade de as mulheres desenvolverem sintomas depressivos na perimenopausa era 4 vezes superior ao período da pré-menopausa (Freeman et al, 2006). Isto é um indicativo claro que este período apresenta um risco acrescido de depressão. Outro estudo de 9 anos com 404 mulheres, todas num estágio pré-menopausa, demonstrou-se que a prevalência de sintomas depressivos aumentava à medida que as mulheres percorriam os estádios finais da pré-menopausa e entravam na perimenopausa e que diminuía na pós-menopausa (Freeman et al, 2007). Este é mais um dado importante sobre a prevalência da depressão na perimenopausa, em comparação com outros períodos (figura 4).



**Figura 4: Relação dos sintomas depressivos com o ciclo reprodutivo da mulher.**  
 THS - Terapêutica Hormonal de Substituição (adaptado de Wise et al, 2008)

O diagnóstico de depressão na perimenopausa é dificultado pela sobreposição de sintomas da depressão e da perimenopausa, tal como se observa na figura 5 (Wise et al, 2008).

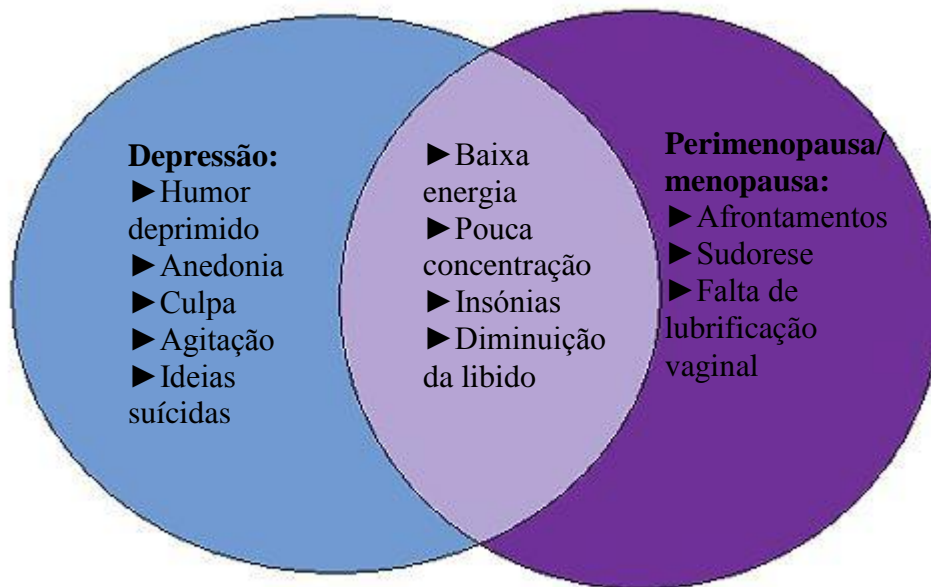


Figura 5: Os sintomas da depressão e da perimenopausa sobrepõe-se frequentemente (adaptado de Wise et al, 2008)

## MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS

Segundo Rasgon et al (2005), as possíveis explicações para um aumento da prevalência dos sintomas associado à perimenopausa passam por uma das seguintes teorias. A primeira, designada a teoria neurobiológica, tem por base o facto de os estrogénios poderem modificar os níveis e o metabolismo dos neurotransmissores como a dopamina, norepinefrina,  $\beta$ -endorfina e serotonina (todos com potencial impacto nas “vias da emoção”). A segunda teoria é a teoria do “dominó” que também encara a alteração dos níveis de estrogénios como a origem dos problemas depressivos. Contudo acrescenta a este facto que os sintomas causados pela diminuição dos estrogénios durante esta fase podem influenciar negativamente a vida emocional da mulher. Ou seja, a alteração dos níveis de estrogénios provocam sintomas

físicos comprovados e esses irão contribuir para a alteração do humor. A terceira e última teoria é a psicossocial que argumenta que a depressão na mulher durante a perimenopausa provém essencialmente do envolvimento social e da responsabilidade que cada uma tem nesta etapa da vida. Alguns factores que podem condicionar este período são os problemas de saúde, financeiros, profissionais e familiares.

Assim, entende-se que há alguns mecanismos envolvidos na patogénese da depressão durante a perimenopausa, tais como factores hormonais, psicossociais e até genéticos.

<b>Factores genéticos</b>	<b>Factores hormonais</b>	<b>Factores culturais e psicossociais</b>
- Alelo curto do polimorfismo de repetição citosina-adenosina do gene do receptor beta dos estrogénios	- Estradiol - Hormona folículo-estimulante (FSH) - Hormona luteinizante (LH) - Dehidroepiandrosterona (DHEA)	- Personalidade prévia - Conotações culturais da menopausa - Acontecimentos negativos durante a vida

**Tabela 4: Factores etiopatogénicos envolvidos na depressão (adaptado de García-Portilla, 2009)**

### **1) Factores hormonais**

Os estrogénios aumentam a actividade da serotonina e da norepinefrina no Sistema Nervoso Central. Os receptores dos estrogénios estão distribuídos no cérebro e tem sido postulado que estes apresentam um papel na regulação do humor. Biologicamente, os estrogénios podem desempenhar acção no humor, visto exercerem um papel importante na síntese, libertação e metabolismo de neurotransmissores como a serotonina, noradrenalina, dopamina, etc. A

deficiência de estrogénios, ao reduzir o número de neurotransmissores, poderia levar ao aparecimento de sintomas depressivos. Também aumentam a actividade noradrenérgica, o que diminui a recaptação da noradrenalina e diminui a sensibilidade dos receptores D2 da dopamina. Cohen et al (2006) consideram que a ocorrência de sintomas depressivos e de afrontamentos durante a perimenopausa pode ser consequência de um fenómeno único, as alterações hormonais, que algumas mulheres parecem ser particularmente sensíveis. Este postulado seria suportado pelas evidências que tanto os estrogénios como a serotonina podem modular a função termorreguladora do hipotálamo. Assim, as mudanças na função neuromoduladora e/ou nos níveis hormonais podem contribuir para o aparecimento de sintomas depressivos e vasomotores, que algumas mulheres desenvolvem durante a perimenopausa.

Ao longo de inúmeros estudos tem-se afirmado que as mulheres que têm sintomas depressivos associados a eventos reprodutivos como o período pré-menstrual, gravidez, pós-parto e perimenopausa, tendem a ter depressão pela alta sensibilidade às flutuações hormonais, que estão obviamente relacionadas com este períodos. Embora esses períodos sejam caracterizados por fenómenos neuroendócrinos únicos e aspectos psicossociais, talvez tenham um mecanismo e parâmetros etiológicos comuns. A transição para a menopausa representa uma janela de maior vulnerabilidade para desenvolver um primeiro evento ou para sintomas de recorrência de distúrbios depressivos.

Existem vários estudos na literatura actual que comprovam exactamente essa vulnerabilidade feminina relacionada com o ciclo reprodutivo. Num estudo realizado por Kessler et al (1993) concluiu-se que entre os 15 e os 54 anos de idade, a prevalência de distúrbio depressivo *major* no sexo masculino era de 12,7%, enquanto no sexo feminino era de 21,3%, facto que atribuem aos eventos reprodutivos femininos, como as alterações que ocorrem no período pré-menstrual, durante a gravidez e no pós-parto e no período da perimenopausa.

Woods et al (1996) no estudo *Seattle Midlife Women's Health* entrevistaram 347 mulheres, com idades compreendidas entre os 35 e os 55 anos e concluíram que aquelas com antecedentes de síndrome pré-menstrual e com sintomas depressivos no pós-parto apresentavam mais frequentemente humor depressivo.

Avis et al (1994) e Dennerstein et al (2004) realizaram estudos semelhantes, concluindo ambos que nas mulheres em que a duração da perimenopausa foi mais longa, as taxas de depressão eram mais altas, isto porque a exposição prolongada às flutuações hormonais, características deste período, estariam na base dos sintomas depressivos.

Schmidt et al (1997) sugeriu no seu estudo que a susceptibilidade da mulher para desenvolver um distúrbio depressivo *major* aumenta com o declínio dos seus níveis de estrogénios. Assim, mulheres com depressão têm mostrado um risco acrescido de desenvolver episódios de alteração do humor durante os períodos de flutuações hormonais.

Soares et al (2001), num estudo com 50 mulheres que se encontravam na perimenopausa, propõe uma associação entre os níveis plasmáticos de FSH e a presença de sintomas depressivos.

Os períodos de flutuação hormonal que ocorrem durante o ciclo reprodutivo da mulher têm sido associados com o aumento da prevalência e do risco de exacerbação de doenças psiquiátricas.

A perimenopausa é um período caracterizado tanto pelas queixas psicológicas como somáticas, bem como por alterações biológicas. Tem sido definido como um período de risco acrescido para o desenvolvimento de sintomas psiquiátricos, distúrbios e sub-síndromes de doenças afectivas num grupo específico de mulheres. Este período de vulnerabilidade, caracterizado por instabilidade hormonal partilha características com outros períodos de alterações hormonais, período pré-menstrual, gravidez e pós-parto.

Gregory et al (2000) num estudo em que o objectivo era examinar as mulheres que tinham desenvolvido sintomas depressivos numa etapa específica do ciclo reprodutivo e se isso influenciaria a passagem por outras etapas do ciclo reprodutivo, concluiu que existia uma relação entre a depressão na perimenopausa com outros eventos do ciclo reprodutivo, especialmente depressão no pós-parto. Sugere, assim, que pode haver um grupo de mulheres que tem vulnerabilidade para desenvolver depressão durante os eventos do ciclo reprodutivo. Mesmo nos estudos em que não se encontrou associação entre os níveis de estradiol durante a menopausa e sintomas depressivos, foi encontrada uma forte relação entre depressão e sintomas como afrontamentos, suores nocturnos e problemas em dormir. Estes autores sugerem, assim, uma “teoria/efeito dominó” em que a depressão resulta dos sintomas vasomotores, que são causados pelas alterações dos níveis hormonais.

Variações nos níveis hormonais, principalmente no nível dos estrogénios têm sido associadas a alterações do humor e a estados depressivos (Steiner et al, 2003). As alterações nas concentrações das hormonas durante os ciclos reprodutivos podem condicionar o aparecimento de sintomas como irritabilidade e depressão (Campagne e Campagne, 2007). Assim, é de fácil compreensão que a perimenopausa, devido às flutuações dos níveis dos estrogénios, seja um período ao qual parece estar associado um alto risco de desenvolver sintomas depressivos (Bromberg et al, 2007).

## **2) Factores genéticos**

É provável que os factores genéticos interajam com o ambiente e como tal algumas mulheres podem apresentar depressão durante o período da perimenopausa, enquanto outras não. Contudo, ainda existe pouca informação em relação à predisposição genética para desenvolver depressão na perimenopausa.

Takeo et al (2005) examinaram a associação entre o polimorfismo de repetição citosina-adenosina do gene do receptor- $\beta$  dos estrogénios com sintomas que ocorrem durante a menopausa e encontraram 4 variantes de repetição citosina-adenina. O genótipo SL foi o mais encontrado e foi usado como referência. As mulheres com SS (*short repeats*) tinham 7 vezes mais risco de desenvolver sintomas vasomotores e 13 vezes mais de desenvolver sintomas psicológicos. O EL (*extremely short long repeats*) também estava associado com um risco acrescido de sintomas vasomotores e depressão quando comparados com o grupo SL. Os factores genéticos interagem com os factores ambientais, influenciando o início de depressão. Também podem influenciar o aparecimento de outros sintomas comuns neste período como afrontamentos (que, por sua vez, já foram relacionados com sintomas depressivos).

A variedade dos factores que tem sido relacionada com sintomas depressivos durante o período da menopausa e da sua transição faz ganhar peso a um modelo multifactorial em que diferentes factores de risco podem interagir ou modificar outros, aumentando ou diminuindo a vulnerabilidade para experienciar sintomas depressivos durante este período de vida da mulher.

### **3) Factores psicossociais**

A menopausa ocorre num período de vida sensível a uma série de acontecimentos e, só por si, é um período que acarreta inúmeras conotações culturais, sociais e pessoais. Tudo isto pode influenciar o humor da mulher. A teoria psicossocial defende a ideia da presença de sintomas “afectivos” durante esta fase que pode ser explicada por problemas familiares, doenças físicas e até problemas financeiros.

É um período em que normalmente ocorrem situações que se podem considerar stressantes como o síndrome do “ninho vazio” (quando os filhos deixam a casa dos pais), a necessidade de prestar cuidados aos pais ou mesmo lidar com a morte deles. Tudo isto pode influenciar o

humor e as condições depressivas. Por outro lado, um bom apoio sócio-familiar pode funcionar como um factor de protecção, especialmente nas mulheres mais vulneráveis.

A cultura onde a própria mulher se insere tem que ser considerada como um factor de relevância. Isto porque deve ser posta a hipótese que alguns sintomas depressivos possam aparecer mais frequentemente em culturas em que a menopausa tem conotação negativa, principalmente nas culturas que apreciam a juventude e onde as mulheres sentem que a menopausa representa uma fase negativa. Ao contrário sucederá nas culturas em que a menopausa é considerada como um evento muito importante e representa respeito e autoridade.

Um estudo longitudinal realizado nas mulheres australianas por Dennestein et al (2004), demonstrou que factores como o estado de saúde, o desemprego e a não ocupação de tempos livres das mulheres podiam condicionar o aparecimento de sintomas depressivos. Um estudo sobre as atitudes e as percepções que as mulheres tinham sobre a menopausa foi realizado com mulheres da Alemanha e com mulheres da Papua Nova Guiné. Sessenta e sete por cento das mulheres alemãs consideravam que a cessação dos ciclos menstruais era o aspecto mais positivo da menopausa e 95% das mulheres da Papua Nova Guiné considerou o facto de não ter mais filhos o aspecto mais positivo. Em relação aos aspectos negativos, 75,5% das mulheres alemãs apresentavam algum receio em lidar com os sintomas vasomotores e também com o facto de estarem a envelhecer. Em comparação, 50% das mulheres da Papua Nova Guiné que consideravam a possibilidade de ficarem doentes como a associação menos positiva em relação à menopausa. (Kowalcek et al, 2005). Este é um bom exemplo de como as diferenças culturais fazem com as mulheres tenham atitudes e percepções muito diferentes sobre a menopausa e sua transição.



## FACTORES DE RISCO

Existem inúmeros factores associados ao desenvolvimento de distúrbios do humor durante a perimenopausa. Na tabela 5 estão referidos os factores de risco considerados como os mais importantes.

▶ Antecedentes de humor deprimido ou depressão, incluindo depressão pós-parto e síndrome pré-menstrual.
▶ Acontecimentos de vida stressantes (incluindo perda de recursos).
▶ Problemas matrimoniais.
▶ Estilo de vida pouco saudável (incluindo hábitos tabágicos e prática de pouco exercício físico).
▶ Baixo nível educacional.
▶ Co-morbilidades.
▶ Atitudes negativas perante a idade e a menopausa.
▶ Sintomas vasomotores e outros sintomas físicos.
▶ Síndrome pré-menstrual em mulheres com menopausa precoce (36-44 anos de idade).
▶ Menopausa natural precoce (antes dos 40 anos de idade).
▶ Longa duração da transição para a menopausa (pelo menos 27 meses).
▶ Etnia (menos prevalente em mulheres Japonesas e Chinesas).
▶ Menopausa cirúrgica.

**Tabela 5: Factores de risco da depressão na perimenopausa (adaptado de Feld et al, 2005)**

Segundo Schmidt et al (2004), para identificar as mulheres que desenvolvem sintomas depressivos há algumas variáveis a ter em conta, incluindo a duração do período da perimenopausa, a presença de afrontamentos, antecedentes pessoais de depressão, antecedentes de síndrome pré-menstrual, hábitos tabágicos, paridade e não ser casada.

As mulheres no início da menopausa têm maior risco de distúrbios psicológicos em comparação com mulheres na pré-menopausa ou na pós-menopausa. O estudo *Harvard Study of Mood and Cycles*, que incluía mulheres no fim da pré-menopausa (entre os 36-44 anos) sugere que as alterações na regularidade dos ciclos menstruais estão significativamente relacionadas com o aparecimento de sintomas depressivos (Harlow et al, 1999). Também foi demonstrado por outros autores que sintomas psicológicos como nervosismo, irritabilidade, cefaleias e depressão ocorrem mais frequentemente nas mulheres que sofreram alterações recentes na regularidade dos ciclos menstruais (Suan et al, 2005).

No *Massachusetts Women's Health Study*, um estudo de 5 anos que incluía 2565 mulheres, demonstrou-se a relação entre a duração da perimenopausa e a incidência de depressão. O estudo demonstrou que um período longo da perimenopausa (pelo menos 27 meses) está significativamente associado com desconforto físico e depressão (Avis et al, 1994). Outros estudos confirmam também que a transição da menopausa é um período de vulnerabilidade para humor depressivo, especialmente se for um período prolongado (Dennerstein et al, 2004; Bromberg et al, 1996).

Owens et al (1998) realizou um estudo longitudinal com 521 mulheres em vários estágios do climatério e concluiu que 42% das mulheres tinham distúrbios do sono, que estariam depois associados a quadros de depressão, ansiedade e stress. Segundo Avis et al (2004), os sintomas vasomotores estão associados a dificuldade em dormir, que por sua vez está relacionado com distúrbios psicológicos, independentemente de episódios prévios de história de depressão. Todavia, num estudo longitudinal, a história pessoal de depressão foi considerado o factor mais forte de risco (5 vezes mais) para desenvolver sintomas depressivos durante a perimenopausa (Freeman et al, 2004).

Os sintomas vasomotores e a depressão estão ligados clinicamente e neurobiologicamente (figura 6). Clinicamente, as mulheres na perimenopausa com sintomas vasomotores têm 4 vezes mais

probabilidades de desenvolver depressão. Neurobiologicamente, tanto os sintomas vasomotores como a depressão são regulados por neurotransmissores monoaminérgicos. Assim, se a desregulação desse sistema ocorrer nos circuitos relacionados com o humor, a mulher pode desenvolver depressão e se a desregulação ocorrer no centro de termorregulação do hipotálamo, a mulher pode ter sintomas vasomotores (Wise et al, 2008). Num estudo com 460 mulheres foi demonstrado a existência de um risco acrescido de depressão na perimenopausa naquelas mulheres que apresentam também sintomas vasomotores (Cohen et al, 2006). As mulheres com antecedentes de depressão têm o dobro do risco para entrarem precocemente na perimenopausa. Mas segundo Schmidt et al (2004), os antecedentes pessoais de depressão e de síndrome pré-menstrual não são factores determinantes da depressão na perimenopausa.

Wise et al (2008), por outro lado, demonstraram que algumas mulheres têm um risco elevado de desenvolver depressão, em comparação com outras, principalmente aquelas que têm antecedentes de depressão, de síndrome pré-menstrual e que estiveram deprimidas no período puerperal. Alguns autores classificam as mulheres com história de depressão como vulneráveis à ocorrência de sintomas depressivos relacionados com a perimenopausa em comparação com as mulheres sem história depressiva (Soares e Almeida, 2001).

Contudo, mesmo as mulheres sem história de depressão têm o dobro do risco de desenvolver depressão assim que entram na perimenopausa, em comparação com as mulheres da mesma idade e que continuam no período da pré-menopausa (Wise et al, 2008).

Assim, as mulheres que têm antecedentes de síndrome pré-menstrual e que já demonstraram ser vulneráveis às alterações dos níveis hormonais dos ciclos menstruais, também podem ser vulneráveis às flutuações hormonais que ocorrem durante o período da perimenopausa. Vários estudos têm suportado esta ligação. Stewart et al (1993) concluíram que o stress psicológico característico da perimenopausa está associado a antecedentes de síndrome pré-menstrual.

Outro estudo sobre a depressão na perimenopausa com 116 mulheres demonstrou que a síndrome pré-menstrual é um factor de predisposição para desenvolver depressão na perimenopausa (Steinberg et al, 2008).

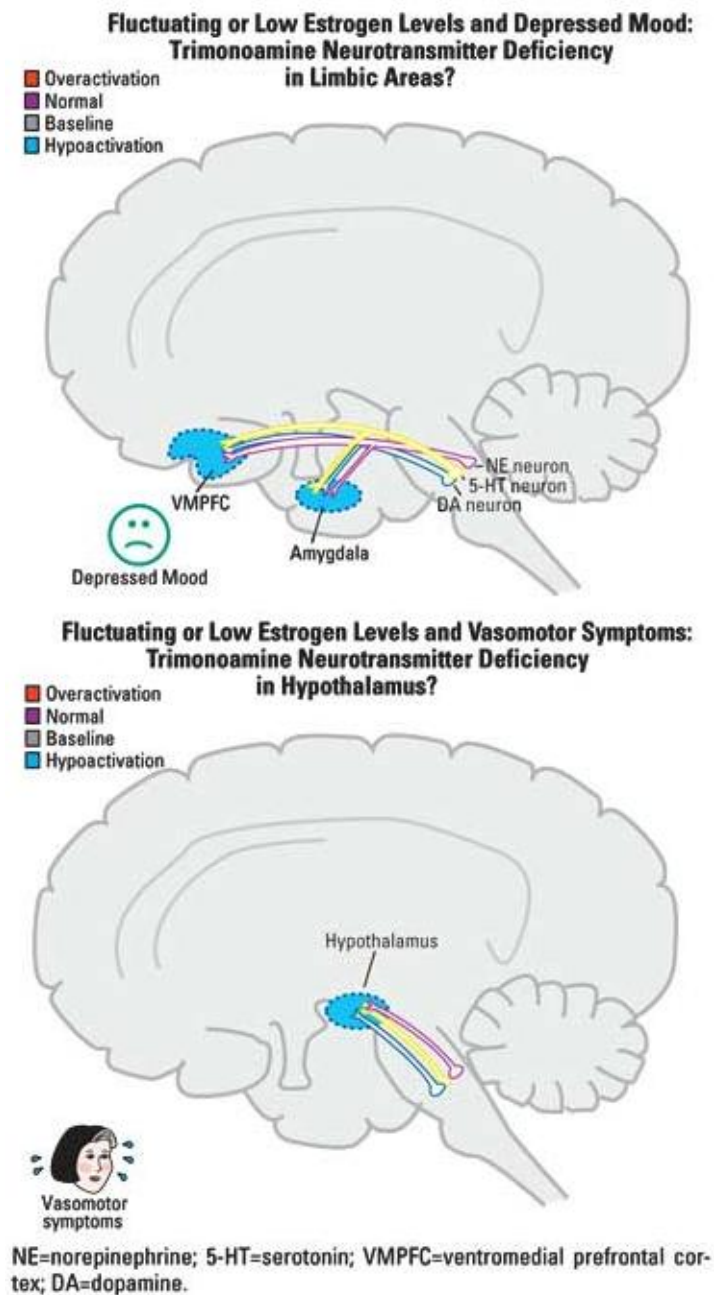


Figura 6: As flutuações dos níveis dos estrogénios podem levar a uma desregulação dos neurotransmissores monoaminérgicos (Wise et al, 2008)

Também foi considerado que vidas stressantes e problemas conjugais e familiares poderiam estar associados à recorrência e à persistência de sintomas depressivos. Segundo Harlow et al (1999), as mulheres viúvas, divorciadas ou que nunca casaram têm duas vezes mais probabilidades de desenvolver sintomas depressivos, em relação às mulheres casadas. E, segundo os mesmos autores, as mulheres com alto rendimento económico têm menor probabilidade de desenvolver depressão.

No estudo SWAN (*The Study of Women's Health Across the Nation*), estudo observacional com 3302 mulheres na perimenopausa que incluía mulheres de várias etnias e que pretendia entender os factores que influenciavam a saúde dessas mulheres durante esse período, considerou-se que a própria etnia e a sua contribuição para as alterações de humor são um problema bastante complexo que necessita clarificação. Neste estudo também foi demonstrado que as mulheres com nível educacional mais baixo apresentam maior vulnerabilidade (Bromberg et al, 2003).

Estudos realizados na população japonesa por Lock demonstraram que a vivência do período do climatério varia consideravelmente. Comparando as mulheres norte-americanas com as japonesas, estas apresentavam menos sintomas somáticos e emocionais (como depressão, ansiedade, suores nocturnos e principalmente afrontamentos) e uma incidência mais baixa de osteoporose, cancro da mama e doenças cardiovasculares. O autor dos estudos postulou que estas evidências estão relacionadas com as diferenças culturais e biológicas, como a importância que as mulheres idosas têm no Japão, bem como o facto da dieta asiática (por conter muitos produtos de soja) poder influenciar os perfis hormonais das mulheres na perimenopausa (Soares e Cohen, 2001). Culturalmente, nas sociedades ocidentais, valoriza-se mais a imagem corporal e a juventude, sendo os sintomas depressivos mais frequentes. Já nas sociedades orientais, onde a experiência e a maturidade são mais valorizadas, a prevalência de queixas psíquicas é menor.

Dennestein et al (2004) concluíram que a menopausa cirúrgica é um factor de risco muito forte para o desenvolvimento de depressão comparado com a menopausa natural. Noutro estudo, o Projecto Manitoba, a histerectomia foi o único factor de risco que associava a ocorrência de depressão na perimenopausa (Kanfert et al, 1992).

A identificação de factores de risco comuns associados aos distúrbios psiquiátricos que ocorrem durante os períodos de flutuações hormonais pode ajudar a clarificar quais as mulheres mais vulneráveis a desenvolver depressão durante estes períodos de alterações hormonais (tabela 6).

	<b>Síndrome pré-menstrual</b>	<b>Gravidez/ pós-parto</b>	<b>Perimenopausa</b>
Antecedentes de depressão e ansiedade	Risco elevado	Risco elevado	Risco elevado
História familiar de distúrbios afectivos	Risco/ND	Risco elevado	Risco elevado / ND
Etnia	Risco elevado / Baixo risco	?	Risco elevado
Estilo de vida (exercício, nicotina)	Risco elevado	Risco elevado	Risco elevado
Baixo nível sócio-económico	Baixo risco	Risco elevado	Risco elevado
Baixo nível educacional	Baixo risco	Risco elevado	Risco elevado
Problemas matrimoniais; solteira	Baixo risco	Risco elevado	Risco elevado
Eventos negativos na vida (stress)	Risco elevado	Risco elevado	Baixo risco
História de trauma	ND	Risco elevado	Risco elevado
Características menstruais	Baixo risco	ND	Risco elevado
Atitude negativa	ND	Risco elevado	Risco elevado

**Tabela 6: Factores de risco para os distúrbios de humor relacionados com o ciclo reprodutivo**  
 ND: não disponível; ?: desconhecido (adaptado de Feld et al, 2005)

As evidências suportam, assim, a condição de uma susceptibilidade aumentada para desenvolver depressão na perimenopausa, principalmente as mulheres que já têm história de episódios depressivos relacionados com alterações endócrinas reprodutivas (como o período pré-menstrual, a gravidez ou o período pós-parto).

## **RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS**

O principal desafio da terapêutica da depressão durante a perimenopausa é identificar aquelas mulheres com risco para desenvolverem sintomas depressivos. É importante oferecer a melhor forma de tratamento para evitar efeitos secundários, tendo em conta vários factores como a gravidade do distúrbio, a opinião da doente, a presença de doença somática ou a possível existência de algum factor de risco que possa contra-indicar o uso de determinados fármacos.

Para identificar as mulheres mais vulneráveis ao desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos e gerir o melhor tratamento nessas mulheres é importante avaliar a história ginecológica, focando especial interesse na história menstrual. Além disso é necessário incorporar meios de avaliação e monitorização dos sintomas psicológicos e físicos, relacionados com o período de transição para a menopausa. Alguns instrumentos específicos, como escalas, podem ajudar a delinear o melhor caminho a seguir. São exemplo “*Greene Climacteric Scale*”, “*Menopause-specific Quality of Life Questionnaire*” e “*Utian Menopause Quality of Life Score*”. É ainda crucial avaliar a presença de comorbilidades, de factores precipitantes e de possíveis contributos a nível psicossocial.

### **1) Psicoterapia**

Praticamente não existem estudos sobre a eficácia da psicoterapia como possível tratamento dos distúrbios depressivos durante a perimenopausa. Um estudo sobre o tratamento da

depressão na mulher (não sendo específico para as mulheres que se encontravam na perimenopausa) considera que a psicoterapia pode ser usada como tratamento co-adjuvante do tratamento farmacológico quando os sintomas são severos. Em relação aos sintomas moderados não existe consenso para o tratamento preferencial e em relação aos distúrbios mais ligeiros é sugerida a psicoterapia como primeiro tratamento (Altshuler et al, 2001).

## **2) Fármacos anti-depressivos**

As recomendações não são claras em relação ao tipo de anti-depressivos a usar no tratamento da depressão durante a perimenopausa. Pode optar-se por anti-depressivos tricíclicos ou heterocíclicos, inibidores selectivos de recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN), antagonistas  $\alpha_2$ , inibidores da MAO, etc.

Tem sido demonstrado em alguns estudos que os ISRS são bastante efectivos no tratamento da depressão nas mulheres que não apresentam sintomas vasomotores. Frequentemente, os ISRS são a primeira escolha como tratamento da depressão na perimenopausa, isto porque apresentam poucos efeitos secundários e um risco mais baixo de toxicidade num possível caso de sobredosagem. Os efeitos secundários dos ISRS são mais graves durante a primeira semana de tratamento (náuseas, vómitos, taquicardia, agitação, perda de líbido).

Num estudo sobre o tratamento da depressão e de sintomas somáticos na perimenopausa com escitalopram (ISRS) demonstrou-se que este anti-depressivo é um tratamento efectivo para a depressão major e também dos sintomas somáticos (Freeman et al, 2006). O tratamento foi bem tolerado por todas as mulheres e apesar de ser um estudo limitado pelo número de participantes (20 mulheres), é importante pelo incentivo que faz à realização de investigações semelhantes que possam corroborar estes resultados. Assim este tipo de tratamento poderia ser considerado eficaz tanto para os sintomas depressivos, como para os sintomas somáticos e seria de extrema relevância principalmente para aquelas mulheres que apresentam contra-

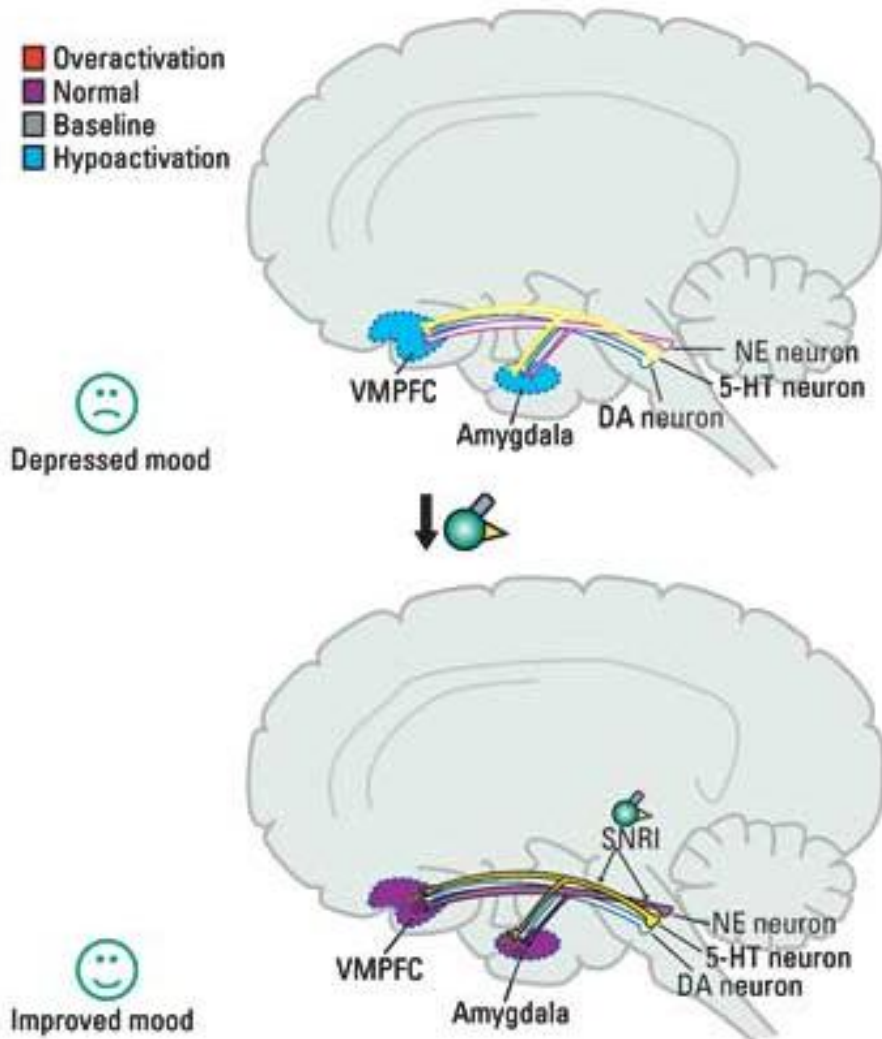


indicações ao uso de outras terapêuticas (nomeadamente a Terapêutica Hormonal de Substituição – THS). Alguns estudos demonstraram já a efectividade do tratamento dos afrontamentos com anti-depressivos em mulheres com indicações claras para não realizar THS (Stearns et al, 2000). Nestes casos, os anti-depressivos, em especial os ISRS, seriam a escolha mais óbvia de tratamento, ultrapassando as dificuldades que há em tratar as mulheres com sintomas depressivos e vasomotores concomitantes e que apresentam contra-indicações ao uso de terapêuticas hormonais.

Nas mulheres jovens (com menos de 40 anos), os ISRS parecem ser uma óptima escolha, mas nas mulheres com idades superiores a 44 anos o efeito parece perder-se, talvez, porque, os ISRS actuam mais facilmente na presença de estrogénios (Wise et al, 2008). Em contraste com esta afirmação parece que os IRSN (Inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina) são mais eficazes em todas as idades, incluindo o período da perimenopausa, podendo também ser eficazes contra os sintomas vasomotores (figura 7). Vários estudos mostraram uma eficácia superior dos IRSN em relação aos ISRS (Wise et al, 2008).

Nos casos em que a resposta clínica é baixa ou não existe depois de 6 semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada de 2 a 4 semanas. Contudo, se após 8-12 semanas de tratamento em dose máxima continuar a não haver resposta, o fármaco anti-depressivo deverá ser alterado por um da mesma classe ou mesmo por um de classe diferente (Gyllstrom et al, 2007). As doentes devem manter a terapêutica até que mudanças significativas nos sintomas depressivos sejam visíveis.

### SNRIs for Perimenopausal Depression?



\* The actions on both serotonergic and noradrenergic systems may be responsible for the ability of SNRIs to sustain efficacy even when estrogen levels are low.<sup>1</sup>

SNRIs=serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; NE=norepinephrine; VMPFC=ventromedial prefrontal cortex; 5-HT=serotonin; DA=dopamine.

Figura 7: Os IRSN parecem ser eficazes no tratamento dos sintomas depressivos, independentemente dos níveis de estrogénios (Wise et al, 2008)

### 3) Terapêutica Hormonal de Substituição (THS)

O objectivo da THS não é fazer substituição hormonal, mas sim obter um novo equilíbrio, que procure evitar as consequências da privação das hormonas endógenas. A THS pode ser

efectuada com estrogénios isolados, estroprogestativos cíclicos ou contínuos, tibolona (semelhante a estroprogestativos contínuos) e ainda estrogénios locais.

O papel da THS nos distúrbios do humor que ocorrem na perimenopausa não está ainda esclarecido. A THS tem mostrado ser um tratamento efectivo para o controlo de sintomas vasomotores e de outros sintomas como falta de lubrificação vaginal, além de oferecer protecção contra a osteoporose, mas os efeitos benéficos nos sintomas psicológicos não são convincentes (Inan et al, 2005). Contudo há estudos que referem benefícios claros da THS no tratamento da depressão. Segundo Soares e Cohen (2001), o tratamento da depressão leve a moderada, nas mulheres que se encontram na perimenopausa, especialmente quando também existem sintomas somáticos, deve ser feito com THS.

As teorias neurobiológica e do “dominó”, que estão envolvidas na etiopatogénese da depressão na perimenopausa são sustentadas por algumas investigações que demonstram que o tratamento com estrogénios é um tratamento efectivo para os sintomas depressivos durante este período (Rasgon et al, 2005).

Alguns estudos sugerem que o uso de THS em curta duração (de 3 a 6 semanas) pode diminuir os sintomas depressivos associados aos sintomas vasomotores, podendo ser indicada para a depressão na perimenopausa ou de forma profiláctica em mulheres com antecedentes pessoais de sintomas depressivos. Alguns autores defendem que a eficácia do tratamento hormonal na depressão passa pela redução dos sintomas vasomotores e pela melhoria da qualidade de sono (Boyd et al, 2004; Gyllstrom et al, 2007).

Várias pesquisas têm demonstrado a associação entre os sintomas depressivos e as flutuações hormonais, o que suporta a hipótese de fazer o tratamento da depressão na perimenopausa com estrogénios. Um estudo realizado por Schmidt et al (1997) demonstrou que doses fisiológicas de estrogénios administrados a mulheres com depressão na perimenopausa melhoram os sintomas depressivos, em comparação com o grupo placebo. Outra investigação

demonstrou haver uma resposta total ou parcial em 80% das mulheres com depressão na perimenopausa tratadas com estrogénios em comparação com 22% do grupo placebo (Schmidt et al, 2000).

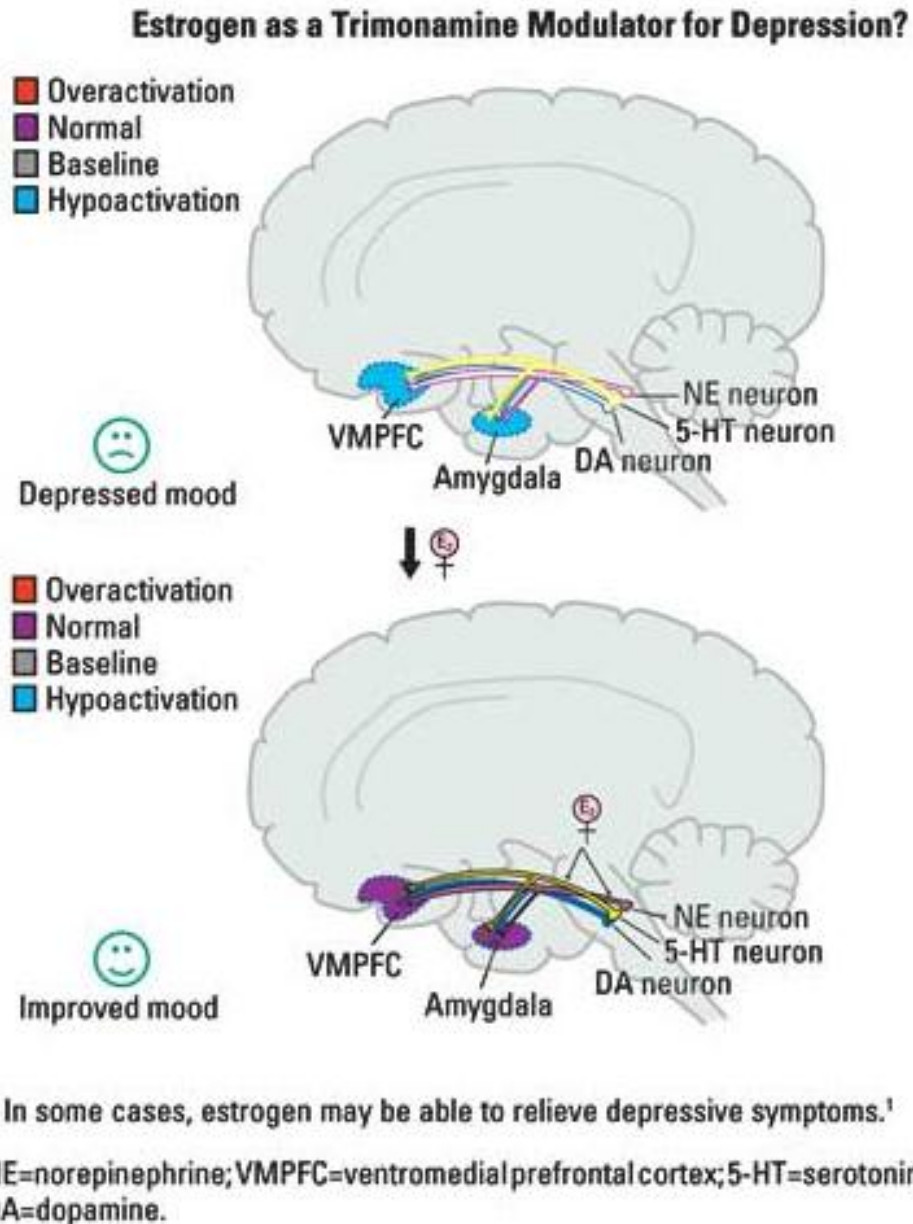


Figura 8: A flutuação dos níveis dos estrogénios leva à desregulação dos circuitos dos neurotransmissores, o que provoca o aparecimento de sintomas depressivos. Em alguns casos, os estrogénios parecem diminuir esses sintomas (Wise et al, 2008)

A THS pode ser administrada por via oral, por sistemas transdérmicos e ainda por via vaginal. Os sistemas transdérmicos evitam a metabolização hepática e estão indicados nas mulheres com hepatopatia. A formulação e a via de administração (transdérmica ou oral) da THS também podem afectar o efeito anti-depressivo, com respostas mais sólidas no uso de estradiol por via transdérmica e limitada nas preparações orais (Soares et al, 2001).

Inan et al (2005) realizaram um estudo com dois regimes diferentes de THS. Vinte e oito mulheres foram tratadas com tibolona (semelhante a estroprogestativos contínuos) e 33 com estroprogestativos cíclicos. O objectivo da associação do progestativo é reduzir o risco de hiperplasia endometrial em mulheres não hysterectomizadas (Soares e Cohen, 2001). Os resultados demonstraram que os dois regimes são efectivos no tratamento de sintomas depressivos, tendo 19,9% das mulheres do grupo da tibolona e 17,3% das mulheres no grupo dos estroprogestativos cíclicos experienciado uma diminuição dos sintomas psicológicos. Os potenciais benefícios nos sintomas depressivos da THS podem ocorrer pela diminuição dos sintomas vasomotores, o que faria acreditar na teoria do “dominó”, já relatada como uma possível teoria envolvida na etiopatogénese da depressão na perimenopausa. (Inan et al, 2005).

Não obstante de alguns resultados obtidos em diversos estudos, alguns autores indicam que a adição do progestativo à THS cíclica causa sintomas depressivos e físicos (Björn et al, 2003). Segundo os mesmos autores, são factores importantes deste efeito o tipo e a dose de progestativo e se a mulher tem antecedentes de síndrome pré-menstrual (porque estas serão mais sensíveis ao progestativo). Björn et al (2003) consideram que o progestativo isolado não provoca efeitos negativos, mas sim quando em combinação com algumas doses de estrogénios. Assim, realizaram um estudo para determinarem se a dose dos estrogénios tem impacto no distúrbio do humor, quando as mulheres se encontram na fase do progestativo do esquema terapêutico de estroprogestativo cíclico. Puseram a hipótese que durante a fase do

progestativo do ciclo em que há altas doses de estradiol podem ocorrer distúrbios do humor mais pronunciados que durante as fases do ciclo em que o nível de estradiol é mais baixo. Estudaram 28 mulheres que se encontravam na perimenopausa através de um estudo randomizado, com dupla ocultação e que distinguiu dois grupos: um grupo de mulheres que fazia um esquema com 2mg de estradiol e outro com 3mg e em ambos usaram o mesmo progestativo (acetato de medroxiprogesterona, derivado de 17  $\alpha$ -hidroxiprogesterona). Concluíram que sintomas como tensão, irritabilidade e humor depressivo aumentaram significativamente no grupo dos 3mg de estradiol, e que, por isso, quando na fase de associação do progestativo existem doses altas de estrogénios pode haver um aumento dos sintomas depressivos.

Um estudo, com 460 mulheres sem antecedentes pessoais de depressão e que se encontravam na pré-menopausa, pretendia examinar a possível ligação entre a transição para a menopausa e o desenvolvimento de um primeiro episódio de depressão. Demonstrou que as mulheres a fazer terapêuticas hormonais para aliviar os sintomas ou para regular os ciclos menstruais tinham um risco menor de ter sintomas depressivos severos, em comparação com as mulheres que não faziam qualquer terapêutica. Os autores consideram que as terapêuticas com estrogénios (contraceptivos orais, THS) podem ter um efeito benéfico muito significativo no humor, especialmente nas mulheres que se encontram no período da perimenopausa. (Cohen et al, 2006).

A THS é reconhecidamente o tratamento de eleição dos sintomas vasomotores da perimenopausa e, por isso, pode ser vista como uma escolha natural também para o tratamento da depressão que ocorre durante este período. Contudo não há ainda *guidelines* em relação à THS a aplicar no tratamento da depressão na perimenopausa e esta tarefa tem sido dificultada pela existência de inúmeras formulações no mercado. E também pelo estudo *Women's Health Initiative* (WHI), que foi um estudo de grandes dimensões, prospectivo,

randomizado e com dupla ocultação que tinha como objectivo avaliar o impacto da THS em patologias de grande relevância nas mulheres pós-menopausa americanas. Este estudo não demonstrou resultados positivos a nível da saúde em geral, da vitalidade, do bem-estar mental, dos sintomas depressivos ou satisfação sexual (Morgan et al, 2005). Além disso, a diversidade das populações estudadas, os estádios de depressão e os sintomas a ela associados e diferentes metodologias de estudo tem dificultado retirar conclusões sólidas e estabelecer linhas de orientação terapêutica.

Nas doentes que apresentam sintomas depressivos moderados a severos e irritabilidade, e também sintomas somáticos (tanto sintomas vasomotores como disfunção sexual), a THS deve ser encarada como o tratamento de base. A administração de estrogénios pode ajudar a aumentar a qualidade de vida bem como ajudar a prevenir determinados problemas de saúde de aparecimento frequente na perimenopausa.

A tabela seguinte mostra alguns casos clínicos mais comuns e as respectivas linhas de orientação de tratamento da depressão na perimenopausa.

Cenário clínico	Estratégias de tratamento/ pontos a considerar
<p>1. Início da depressão ocorre na perimenopausa juntamente com sintomas vasomotores significativos. Os sintomas depressivos são ligeiros a moderados, sem ideias ou pensamentos de suicídio.</p>	<p>1. Os anti-depressivos parecem ser uma opção válida para tratar tanto os sintomas depressivos como os sintomas somáticos.</p> <p>2. Se a THS não está contra-indicada, pode ser também considerada como opção – preferencialmente estradiol transdérmico (50-100 µg/d). Se eficaz, a resposta deverá ser observada ao fim de 4-8 semanas de tratamento.</p> <p>3. Se THS é iniciada, são necessárias reavaliações periódicas dos riscos de benefícios, particularmente ao fim de 3-5 anos de tratamento.</p> <p>4. Quando necessário, o uso concomitante de</p>

	<p>progestativos deve ser reduzido ao mínimo necessário para protecção endometrial (por exemplo progesterona micronizada 100-200 mg/dia para os dias 12-14, mensalmente ou a cada 3 meses).</p> <p>5. As doentes podem beneficiar do uso concomitante das duas intervenções (anti-depressivos e THS).</p>
<p>2. Doentes com história de episódios depressivos graves que permaneceram estáveis durante muitos anos medicadas com anti-depressivos (ISRS) e que actualmente estão na perimenopausa, enfrentando o agravamento dos sintomas depressivos e tendo também afrontamentos.</p>	<p>1. As doentes podem necessitar de um ajuste na dosagem do anti-depressivo.</p> <p>2. A THS deverá ser considerada como uma opção para promover o alívio dos afrontamentos e devido ao potencial efeito sinérgico com os anti-depressivos.</p> <p>3. Se não houver resposta a altas doses de anti-depressivos e a THS, considerar a mudança de anti-depressivo (por exemplo IRSN).</p>
<p>3. A doente está na pós-menopausa há vários anos e por vezes tem sintomas vasomotores; disfunção sexual significativa, principalmente diminuição da libido e diminuição da lubrificação vaginal; diminuição da energia e falta de motivação; agravamento dos problemas de sono após a menopausa.</p>	<p>1. Considerar o uso de anti-depressivos com um perfil mais favorável em relação a eventos sexuais adversos.</p> <p>2. THS terá pouco impacto nos sintomas de humor; considerar a possibilidade de THS para melhorar a disfunção sexual existente. A abordagem inicial da disfunção sexual com THS pode aumentar a aderência ao tratamento com anti-depressivos.</p> <p>3. Considerar medidas de higiene do sono e técnicas comportamentais para resolver os problemas do sono.</p>
<p>THS=Terapêutica Hormonal de Substituição; ISRS=inibidores selectivos da recaptação da serotonina; IRSN=inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina</p>	

Tabela 7: Cenários clínicos comuns e respectivas estratégias terapêuticas (adaptado de Soares et al, 2007)



Em determinados casos, tal como vimos no caso 1 apresentado na tabela 7, e segundo alguns estudos, pode realizar-se uma terapêutica concomitante de THS e anti-depressivos (principalmente quando associados a Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina). Um estudo não randomizado de 6 semanas com mulheres na pós-menopausa e com diagnóstico de depressão unipolar foi demonstrado que as 72 mulheres tratadas com fluoxetina (20mg/dia) e com THS registaram uma melhoria substancial nos sintomas depressivos, em comparação com as 286 mulheres tratadas apenas com THS (respectivamente 40% e 17%). As doentes tratadas apenas com fluoxetina não registaram melhoria significativa em relação ao grupo placebo (Schneider et al, 1997).

Um estudo com 70 mulheres, todas na perimenopausa e com diagnóstico de depressão, a tomar anti-depressivos há, pelo menos, 8 semanas, foram também medicadas com THS. Estas mulheres registaram uma diminuição da severidade dos sintomas depressivos, em comparação com o grupo do placebo (Morgan et al, 2005).

Nos doentes com depressão refractária à medicação, a THS pode aumentar a eficácia da medicação anti-depressiva (Stahl et al, 1998).

## **LIMITAÇÕES DA LITERATURA ACTUAL**

A literatura actual sobre a depressão e a perimenopausa está relativamente bem desenvolvida e foca vários grupos populacionais. As limitações prendem-se com aqueles estudos realizados em minorias étnicas, que tornam difícil uma generalização. Outro factor importante prende-se com as definições de depressão e de perimenopausa, que divergem muito entre estudos, dificultando a comparação entre investigações similares. O tamanho da amostra também pode comprometer algumas possíveis associações estatísticas. É um facto que há poucos trabalhos que abordem os factores de risco para a ocorrência de quadros de depressão na perimenopausa.

Há ainda muitos estudos com mulheres na pós-menopausa e esses resultados são muitas vezes extrapolados para as mulheres na perimenopausa. Assim como as terapêuticas que são testadas nas mulheres na pós-menopausa, e que depois se generaliza a todas as mulheres que se encontram no climatério. Cada subpopulação do climatério (seja pré, peri ou pós-menopausa) têm de ter avaliações individualizadas, porque há muitos aspectos que distinguem estas fases.

Segundo Burt et al (1998), a diversidade das metodologias de estudo, das escalas para classificar os sintomas depressivos e da definição de perimenopausa torna a discussão sobre se a perimenopausa é um período de risco acrescido para o desenvolvimento de depressão inconclusiva.

São necessários estudos controlados e randomizados, duplamente cegos e controlados com placebo, que tenham objectivos principais e secundários bem definidos, de modo a ajudar a clarificar a relação que existe entre a depressão e perimenopausa.

## **CONCLUSÃO**

A perimenopausa é considerada pela maioria dos autores como uma etapa em que há uma vulnerabilidade aumentada para desenvolver sintomas depressivos em algumas mulheres. As mulheres com antecedentes de depressão, em determinados períodos (como o período pré-menstrual, a gravidez e o puerpério) parecem ter um risco acrescido de desenvolver depressão na perimenopausa. Do ponto de vista etiopatogénico estão envolvidos factores genéticos, hormonais e psicossociais.

As linhas de orientação da terapêutica recomendam detectar a depressão nos cuidados primários, fazendo um diagnóstico apropriado. A terapêutica em si envolve terapêutica farmacológica e/ou psicoterapia, decisão que deve ser baseada na severidade da depressão. Em relação à THS não há ainda conclusões bem definidas sobre o seu papel no tratamento da

depressão na perimenopausa. Contudo, parece que a THS desempenha um papel importante no tratamento da depressão, principalmente naquelas mulheres com uma vulnerabilidade conhecida ao longo do seu ciclo reprodutivo.

No futuro, as investigações sobre este tema deverão focar-se em definições mais precisas, analisar os sintomas depressivos como um todo e ter em conta a flutuação dos níveis hormonais, pelo que seria importante um doseamento frequente ao longo dos estudos. São necessários estudos com tratamentos mais longos e com seguimentos bem definidos.

Há também necessidade de um trabalho mais cooperativo entre ginecologistas e psiquiatras, de modo a aumentar as possibilidades de tratamento da depressão na perimenopausa, que é uma patologia que compromete muito a qualidade de vida da mulher.

Tendo em conta o aumento da esperança média de vida em todas as partes do mundo, o estudo dos distúrbios do humor que ocorrem na perimenopausa torna-se bastante essencial. As repercussões que a depressão determina, acrescidas do aumento da morbimortalidade fazem com que o seu estudo seja extremamente importante, de entre as doenças que ocorrem nesse período específico de vida da mulher. A prevenção e o tratamento destas patologias será melhor quando houver um conhecimento claro da relação destes distúrbios com outros períodos de vulnerabilidade ao longo do ciclo reprodutivo da mulher.

O médico deve estar atento às queixas e transtornos que surgem neste período e que devem ser encarados no contexto de uma vivência global, que enquadra as alterações endócrinas mas também os conteúdos psicossociais que envolvem a mulher, bem como as características da personalidade de cada uma.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amore M, Donato PD, Berti A, et al (2007). Sexual and psychological symptoms in the climacteric years. *Maturitas* 56:303-311.
- Anderson E, Hamburger S, Liu JH, Rebar RW (1987). Characteristics of menopausal women seeking assistance. *Am J Obstet Gynecol* 156:428-433.
- Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K (1994). A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 4:214-220.
- Avis NE, McKinlay SM (1995). The Massachusetts Women's Health Study: an epidemiologic investigation of the menopause. *J Am Med Womens Assoc* 50(2):45-49,63.
- Avis NL, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K (1994). A longitudinal analysis of the association between menopause and depression: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 4:214-220.
- Aziz A, Bergquist C, Brännström M, Nordholm L, Silverstolpe G (2005). Differences in aspects of personality and sexuality between perimenopausal women making different choices regarding prophylactic oophorectomy at elective hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:854-859.
- Björn I, Sundström-Poromaa I, Bixo M, Nyberg S, Bäckström G, Bäckström T(2003). Increase of Estrogen Dose Deteriorates Mood during Progestin Phase in Sequential Hormonal Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 88(5):2026-2030.
- Boyd RC & Amsterdam JD (2004). Mood disorders in women from adolescence to late life: an overview, *Clin Obstet Gyneol* 47:515-526.
- Brambilla DJ, McKinaly SM & Johanes CB (1994). Definiting the perimenopausa for application in epidemiologic investigations. *Am J Epidemiol* 140:1091-1095.

- Bromberg JT, Mathews KA (1996). A longitudinal study of the effects of pessimism, trait anxiety, and life stress on depressive symptoms in middle-aged women. *Psychol Aging* 11:207-213.
- Bromberg JT, Matthews KA, Schott LL, Brockwell S, Avis NE, Kravitz HM, Rose SA, Gold EB, Sowers MF, Randolph JF (2007). Depressive symptoms during the menopausal transition: The study of women's health across the nation (SWAN). *J Affect Disord* 103(1-3):267-272.
- Bromberger JY, Assmann SF, Avis NE, Schocken M, Kravitz HM, Cordal A (2003). Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre- and perimenopausal women, *Am J Epidemiol* 158:347-356.
- Burt VK, Altshuler LL, Rasgon N (1998). Depressive symptoms in the perimenopause: prevalence, assessment, and guidelines for treatment. *Harv Rev Psychiatry* 6(3):121-132.
- Burt VK, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Stewart DE (2005). Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in women ages 40 to 55 years. *Psychosomatics* 46:345-354.
- Carroll DG, Noble SL (2002). Hormone Replacement Therapy: current concerns and considerations. *Am J Manag Care* 8:663-675.
- Chedraui P, San Miguel G, Avila C (2009). Quality of life impairment during the female menopausal transition is related to personal and partner factor. *Gynecol Endocrinol* 25(2):130-135.
- Cheung AM, Chaudhry R, Kapral M, Jackevicius C, Robinson G (2004). Perimenopausal and postmenopausal health. *BMC Women's Health* 4(Suppl 1):S23.
- Cohen LS, Soares CN, Joffe H (2005). Diagnosis and management of mood disorders during the menopausal transition. *Am J Med* 118(Suppl 12B):93-97.

- Cohen LS, Soares CN, Poitras JR, Prouty J, Alexander AB, Shifren JL (2003). Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 160:1519-1522.
- Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL (2006). Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The Harvard study of Mood and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 63:385-390.
- Dennerstein L, Guthrie JR, Clark M et al (2004). A population-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause* 11:563-568.
- Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee BH, Bienvenu OJ, Zandi P (2008). Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 65:513-520.
- Feld J, Halbreich U, Karkun S (2005). The association of perimenopausal mood disorders with other reproductive-related disorders. *CNS Spectr* 10(6):461-470.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al (2007). Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol* 110:230-240.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB (2006). Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006: 63:375-382.
- Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L (2004). Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 61:60-70.
- Freeman EW, Sammel MD, Rinaudo PJ, Sheng L (2004). Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 103:960-966.

- Freeman MP, Hill R, Brumbach BH (2006). Escitalopram for perimenopausal depression: an open-label pilot study. *J Women's Health* 15(7):857-861.
- García-Portilla MP (2009). Depression and perimenopausa: a review. *Actas Esp Psiquiatr* 37(4):213-221.
- Gregory RJ, Masand PS, Yohai NH (2000). Depression across the reproductive life cycle: correlations between events. *J Clin Psychiatry* 2:127-129.
- Gyllstrom ME, Schreiner PJ, Harlow BL (2001). Perimenopause and depression: strength of association, causal mechanisms and treatment recommendations. *Best Pract Clin Obstet Gynaecol* 21:275-292.
- Harlow B, Cohen L, Otto M, Spiegelman D, Cramer D (1999). Prevalence and predictors of depressive symptoms in older premenopausal women: Harvard Study of Mood and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 54:418-424.
- Harlow BL, Wise LA, Otto MW et al (2003). Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers with perimenopausa: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 60:29-36.
- Inan I, Kelekci S, Yilmaz B (2005). Psychological effects of tibolone and sequential estrogen-progestogen therapy in perimenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 20(2):64-67.
- Kaufert PA, Gilbert P, Tate R (1992). The Manitoba Project: a re-examination of the link between menopause and depression, *Maturitas* 14:143-155.
- Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB (1993). Sex and depression in The National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 29:85-96.
- Kowalcek I, Rotte D, Banz C et al (2005). Women's attitude and perceptions towards menopause in different cultures: cross-cultural and intra-cultural comparison of pre-

- menopause and post-menopause women in Germany and Papua New Guinea. *Maturitas* 51:227-235.
- Lima MS (1999). Epidemiologia e impacto social. *Ver Bras Psiquiatr* 21(1):01-05.
- Lock M (1994). Menopause in culture context. *Exp Gerontol*; 29:307-317.
- Maartens LWF, Knottnerus JA, Pop VJ (2002). Menopausal transition and increased depressive symptomology: community based prospective study. *Maturitas* 42:195-200.
- McIntyre RS, Zonarski JZ, Grigoriadis S, et al (2005). Hormone replacement therapy and antidepressant prescription patterns: a reciprocal relationship. *CMAJ* 172(1):57-59.
- Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF (2005). Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 66:774-780.
- Oishi A, Mochizuki Y, Otsu R, Inaba N (2007). Pilot study of fluvoxamine treatment for climacteric symptoms in Japanese women. *BioPsychosocial Medicine* 1:12.
- Owens JF & Matthews KA (1998). Sleep disturbances in healthy middle-aged women. *Maturitas* 30:41-50.
- Parry BL (2008). Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 165:23-27.
- Pérez JAM, Garcia FC, Palacios S, Pérez M (2009). Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women. *Maturitas* 62:30-36.
- Polisseni AF, Araujo DAC, Polisseni F, Junior CAM, Polisseni J, Fernandes ES, Guerra MO (2009). Depressão e ansiedade em mulheres climatéricas: fatores associados. *Ver Bras Ginecol Obstet* 31(1):28-34.
- Rasgon N, Shelton S, Halbreich U (2005). Perimenopausal mental disorders: epidemiology and phenomenology. *CNS Spectr* 10(6):471-478.
- Richards M, Rubinow DR, Daly RB, Schmidt PJ (2006). Premenstrual symptoms and perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 163:133-137.



- Ryan J, Carrière I, Scali J, Ritchie K, Ancelin MA (2008). Lifetime hormonal factors may predict late-life depression in women. *Int Psychogeriatr* 20(6):1203-1218.
- Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR (2004). A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 161:2238-2244.
- Schmidt PJ, Murphy JH, Haq N, Rubinow DR, Danaceau MA (2004). Stressful life events, personal losses, and perimenopausa-related depression. *Arch Womens Ment Health* 7:19-26.
- Schmidt PJ, Nazli H, Rubinow DR (2004). A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausa women. *Am J Psychiatry* 161(12):2238-2244.
- Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al (2000). Estrogen replacement in perimenopausa-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 183(2):414-420.
- Schmidt PJ, Roca CA, Bloch M, Rubinow DR (1997). The perimenopausa and affective disorders. *Semin Reprod Endocrinol* 15(1):91-100.
- Schmidt PJ. Depression, the perimenopausa, and estrogen therapy (2005). *Ann NY Acad Sci* 1052:27-40.
- Sjatovic M, Friedman SH, Schuermeyer IN, et al (2006). Menopause Knowledge and subjective experience among peri- and postmenopausal women with bipolar disorder, schizophrenia and major depression. *J Nerv Ment Dis* 194:173-178.
- Smith LN (1996). Causality, menopause, and depression: a critical review of the literatue. *BMJ* 313:1229-1232.
- Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS (2001). Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 58:529-534.

- Soares CN, Cohen LS (2001). The perimenopausa, depressive disorders, and hormonal variability. *Sao Paulo Med J* 119(2):78-83.
- Soares CN, Zitek B (2008). Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *J Psychiatry Neurosci* 33(4):331-343.
- Stahl SM (1998). Basic psychopharmacology of antidepressants, part 2: estrogen as an adjunct to antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 59(suppl 4):15-244.
- Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E (2003). Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: A randomized controlled trial. *JAMA* 289:2827-2831.
- Stearns V, Isaacs C, Rowland J, et al (2000). A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 11:17-21.
- Steinberg EM, Rubinow DR, Bartko JJ, et al (2008). A cross-sectional evaluation of perimenopausal depression. *J Clin Psychiatry* 69:973-979.
- Studd J (2007). Why are estrogens rarely used for the treatment of depression in women? *Gynecol Endocrinol* 23(2):63-64.
- Stewart DEM, Boydell KM (1993). Psychologic distress during menopause: associations across the reproductive life cycle. *Int J Psychiatry Med* 23:157-162.
- Suau GM, Normandia R, Rodriguez R, Romaguera J, Segarra L (2005). Depressive Symptoms and risk factors among perimenopausal women. *PRHSJ* 24(3):207-210.
- Takeo C, Negishi E, Nakajima A et al (2005). Association of cytosine-adenine repeat polymorphism of the estrogen receptor- $\beta$  gene with menopausal symptoms. *Gend Med* 2:96-105.

- Wise DD, Felker A, Stahl S (2008). Tailoring treatment of depression for women across the reproductive lifecycle: the importance of pregnancy, vasomotor symptoms, and other estrogen-related events in psychopharmacology. *CNS Spectr* 13(8):647-655;658-662.
- Woods NF, Mitchell ES (1996). Patterns of depressed mood in midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Res Nurs Health* 19:111-123.
- Öztürk Ö, Eraslan D, Mete HE, Özşener S (2006). The risk factors and symptomatology of perimenopausal depression. *Maturitas* 55:180-186.