

Associação entre depressão na perimenopausa e níveis séricos de estradiol e hormônio folículo-estimulante

Association between depression in the perimenopause and serum levels of estradiol (E2) and follicle-stimulating hormone (FSH)

Cláudio N Soares^a e Osvaldo P Almeida^b

^a Center for Women's Mental Health – Massachusetts General Hospital – Harvard Medical School, Boston, USA e ^b Department of Psychiatry – University of Western Australia, Perth, Australia

Resumo **Objetivos:** A perimenopausa é frequentemente associada ao surgimento de alterações físicas e emocionais. Estudos prévios indicam uma associação entre variações dos hormônios folículo-estimulante (FSH), luteinizante (LH) bem como de estrógenos e o surgimento de transtornos do humor, particularmente depressão. Este estudo investigou a correlação entre mudanças nos níveis de estradiol (E2) e FSH e a sintomatologia depressiva em mulheres na perimenopausa.

Métodos: Cinquenta mulheres foram recrutadas nos atendimentos de uma clínica de menopausa e de um serviço psiquiátrico para realização de ensaio clínico com uso de 17 b-estradiol ou placebo. Selecionaram-se mulheres em perimenopausa (idade entre 40 e 55 anos, presença de alterações vasomotoras, irregularidade menstrual nos últimos 6 meses e/ou amenorréia há no máximo 12 meses, níveis de FSH > 20 UI/L) e com diagnóstico de transtorno depressivo pelo DSM-IV (transtorno depressivo maior, transtorno distímico ou transtorno depressivo sem outra especificação). Dosagens séricas iniciais e finais (semana 12) de FSH e E2, bem como avaliações da sintomatologia depressiva (escores da MADRS) foram analisadas e suas correlações investigadas.

Resultados: As pacientes apresentaram mudanças ($p < 0,05$) entre os níveis séricos de FSH e E2 colhidos pré e pós-intervenção (placebo ou 17 b-estradiol). Observou-se, também, mudança significativa na sintomatologia depressiva ($p < 0,05$). Houve correlação significativa entre as mudanças na sintomatologia depressiva e as mudanças nos níveis de E2 (r de Pearson = 0,436, $p = 0,003$) e de FSH ($r = 0,554$, $p < 0,001$), independentemente do tipo de tratamento empregado.

Conclusões: Embora limitado pelo tamanho da amostra e a subpopulação estudada, este estudo preliminar identificou uma correlação significativa entre sintomatologia depressiva e níveis séricos de FSH e E2. Seguidos populacionais prospectivos poderão esclarecer o papel da variabilidade hormonal no surgimento/exacerbação dos transtornos depressivos na perimenopausa.

Descritores Climatério. Perimenopausa. Depressão. Estrógenos. Diagnóstico. Tratamento. MADRS.

Abstract **Objectives:** Previous studies suggest that the perimenopause is a period of increased risk for physical and emotional disturbances. The intense fluctuation in hormone levels during the perimenopause has been associated with the presence of depressive symptoms. The present study investigated the association between levels of estradiol (E2) and follicle-stimulating hormone (FSH) and the severity of depressive symptoms of women in the perimenopause.

Methods: Fifty perimenopausal women (age: 40-55 years, all meeting DSM-IV criteria for depressive disorders [major depressive disorder, dysthymia or depressive disorders NOS], with irregular periods and FSH levels > 20 IU/L) were selected from a larger sample of patients attending specialized gynecologic (n=101) and psychiatric (n=75) outpatient services. They were randomized to receive treatment with patches of placebo or 17 b-estradiol for 12 weeks. Serum levels of estradiol and FSH, and scores on the Montgomery-Åsberg Depression Scale (MADRS) were used as outcome measures.

Results: There was a significant correlation between changes in MADRS scores and changes in FSH (r de Pearson = 0.554, $p < 0.001$) and E2 levels ($r = 0.436$, $p = 0.003$) among patients treated with placebo or E2.

Conclusions: These preliminary results show a significant association between hormone levels and changes in depression scores. They also suggest that changes in hormone levels play an important role in the pathogenesis and/or treatment of depression in the perimenopause. The results of large community-based cohort studies should clarify the importance of the association between hormonal fluctuation and depressive symptoms during the perimenopause.

Keywords Estrogen. Hormone replacement therapy. Estrogen replacement therapy. Depression. Depressive disorder. Women. Perimenopause. Climacteric. Treatment. MADRS. FSH. Estradiol.

Introdução

A perimenopausa engloba o período entre o início dos sintomas que antecedem a menopausa até um ano após a última menstruação¹ e é freqüentemente identificada pelo aparecimento de irregularidades menstruais e queixas vasomotoras. A fisiologia hormonal desse período é caracterizada por alterações na produção hipofisária das gonadotrofinas (hormônio folículo-estimulante [FSH] e hormônio luteinizante [LH]). As gonadotrofinas hipofisárias regulam a produção ovariana de progesterona e estrógenos, recebendo desses, e da inibina, uma retroalimentação negativa. A produção de FSH parece aumentar com a idade, mesmo em vigência de ciclos menstruais regulares. Esse aumento é considerado a primeira manifestação endócrina do envelhecimento reprodutivo,¹ caracterizando o processo de falência ovariana ou transição menopausal.

O processo de falência ovariana é acompanhado de diversas alterações clínicas: ondas de calor ou fogachos e sudorese noturna,² mudanças no metabolismo ósseo e lipídico,³ e alterações do trato genito-urinário e do funcionamento sexual.⁴

A perimenopausa é também considerada um período de maior risco para o surgimento de transtornos mentais, particularmente a depressão.⁵

Estudos transversais de mulheres atendidas em clínicas especializadas (“menopause clinics”) indicam que até 63% dessas mulheres apresentam sintomatologia depressiva.⁶ Recentemente investigou-se a morbidade psiquiátrica entre 101 mulheres brasileiras na perimenopausa, atendidas em um serviço público de ginecologia endócrina em São Paulo.⁷ Detectou-se a presença significativa de sintomas psiquiátricos (8 ou mais sintomas dentre os 20 descritos na versão brasileira do *Self-report questionnaire* [SRQ-20]⁸) em 50 dessas pacientes (49,5%), sendo que, em 60% dos casos (N=30), confirmou-se posteriormente o diagnóstico de episódio depressivo maior, segundo os critérios do DSM-IV.⁹

A prevalência de morbidade psiquiátrica entre mulheres vivendo na comunidade é sensivelmente menor, embora os resultados de alguns estudos tenham confirmado que sintomas depressivos e ansiosos são freqüentes em casos de menopausa cirúrgica, entre mulheres de baixo nível socioeconômico ou com expectativas negativas da menopausa.^{10,11}

Evidências da ação dos esteróides sexuais sobre a fisiologia cerebral provêm de estudos *in vitro*, de experimentos animais, de estudos populacionais e de ensaios clínicos.¹²⁻¹⁴ Pesquisas com modelos animais demonstraram a existência de receptores de estrógenos em regiões corticais e cerebelares, no hipocampo,

no hipotálamo, no sistema límbico e na amígdala.¹⁵⁻¹⁶ A ação dos estrógenos nessas áreas é bastante complexa e diversificada. Sua ação genômica possivelmente se dá pela ligação com receptores intracelulares, modificando a seqüência de transcrição de genes e a produção de enzimas que regulam a síntese e o metabolismo de neurotransmissores e neuropeptídeos, e modulam os receptores do fator de crescimento neural.¹³ A ação não-genômica permite a modulação de sistemas que utilizam serotonina (facilitando, por exemplo, a “down-regulation” dos receptores 5-HT₂), noradrenalina ou dopamina.¹⁷

Diversas repercussões da ação dos hormônios gonadais femininos sobre a regulação do humor e dos processos cognitivos têm sido melhor investigadas por meio de estudos populacionais e ensaios clínicos recentes. Tang et al,¹⁸ em seguimento de 1124 mulheres por cinco anos, constataram que o uso de reposição estrogênica reduziu significativamente o risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. A utilização de estrógenos se mostrou eficaz no tratamento de quadros depressivos puerperais¹⁹ e pré-menstruais.²⁰ Por fim, ensaios clínicos abordando mulheres em peri e pós-menopausa demonstraram melhora significativa de queixas depressivas e vasomotoras com o uso de estrógenos, em estudos controlados com o uso de placebo.^{21,22}

O presente estudo investigou a relação entre níveis séricos de estradiol (E2), hormônio folículo-estimulante (FSH) e mudanças nos escores de depressão em mulheres perimenopausadas. A hipótese investigada foi a da existência de correlação, por mais de uma avaliação, entre as mudanças observadas na gravidade da sintomatologia depressiva e nos níveis hormonais que refletissem alteração/restauração da função ovariana (níveis séricos de estradiol e de FSH). Para tanto, utilizou-se uma população de mulheres submetidas a um ensaio clínico duplo-cego, controlado com placebo, de avaliação da eficácia do uso transdérmico do 17 b-estradiol no tratamento de transtornos depressivos durante a perimenopausa.⁷

Métodos

Amostra

Cinquenta pacientes que preenchiam os critérios do DSM-IV para o diagnóstico de transtorno depressivo (transtorno depressivo maior [N=26], transtorno distímico [N=11] ou transtorno depressivo sem outra especificação [N=13]) foram selecionadas a partir de atendimentos consecutivos em um serviço ginecológico de menopausa (n=101) e em um ambulatório psiquiátrico especializado no atendimento de transtornos mentais

associados ao ciclo reprodutivo ($n=75$), entre novembro de 1995 e julho de 1998. O recrutamento dessas pacientes visava selecionar uma amostra para a realização de estudo clínico de 12 semanas (duplo-cego, randomizado, controlado com placebo) sobre a eficácia de 100 mg de 17 β -estradiol no tratamento de quadros depressivos durante a perimenopausa. Para tanto, além dos critérios do DSM-IV para transtornos depressivos, utilizou-se como critério para definição da perimenopausa: (1) idade entre 40 e 55 anos, (2) presença de queixas vasomotoras e outras alterações somáticas associadas à perimenopausa, avaliadas pelo Índice Menopausal de Blatt-Kupperman,²³ história de irregularidade menstrual nos últimos 6 meses e/ou amenorréia há no máximo 12 meses e (3) níveis séricos de FSH >20 UI/L, como confirmação hormonal do processo de falência ovariana. Foram excluídas mulheres utilizando psicofármacos e/ou hormônios, bem como aquelas que apresentassem contra-indicações para uso de reposição estrogênica.

Procedimentos

Dosagens hormonais

Níveis séricos de FSH e E2 foram obtidos no início do estudo. No caso das pacientes que ainda apresentassem ciclos com menor irregularidade (até 45 dias), a coleta inicial foi realizada durante a primeira semana do ciclo menstrual (início da fase folicular), visando particularmente à avaliação de seus níveis máximos de FSH ($N=32$). No caso das demais pacientes ($N=18$), com ciclos mais irregulares e/ou maiores períodos de amenorréia, a coleta se deu por ocasião da triagem para o estudo. A característica do ciclo menstrual desse último grupo torna improvável que o período no qual se deu sua coleta (mais flexível) tenha maior influência nos valores de FSH observados. É importante frisar, entretanto, que a perimenopausa é um período de intensa variabilidade hormonal, no qual um mesmo indivíduo pode apresentar grandes oscilações de FSH e E2 entre um ciclo e outro, sem que ocorra, necessariamente, repercussões imediatas em suas características clínicas.

Avaliação da sintomatologia depressiva

A Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MADRS), em sua versão brasileira,²⁴ foi utilizada para avaliar a gravidade da sintomatologia depressiva no início (semana 0) e no final do estudo (semana 12).

O protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Análise estatística

A associação entre níveis séricos de FSH e E2, no início do estudo, e os escores da MADRS foi estimada pelo coeficiente de correlação de Pearson. A associação entre as mudanças ocorridas (comparando-se valores da semana 0 e semana 12) nos níveis séricos de FSH e E2 e as mudanças nos escores da MADRS também foi estimada pelo coeficiente de Pearson, investigando-se o grupo como um todo (pacientes que receberam placebo ou E2). Diferenças entre as dosagens hormonais iniciais e finais foram avaliadas pelo teste t de Student pareado. Utilizou-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$ = não significa-

tivo). Médias foram apresentadas com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC).

Resultados

A amostra populacional desse estudo apresentava idade média de 49,82 anos (IC=48,72 a 50,86), estava em amenorréia há cerca de 5 meses (média=158 dias, IC=118,82 a 197,28) e relatava menarca ocorrida aos 12 anos de idade (média=12,78 anos, IC=12,35 a 13,21). O grupo estudado era constituído em sua maioria (54%) por mulheres casadas, sendo que cerca de 70% dessas tiveram até 8 anos de educação formal e apenas 44% mantinham algum vínculo empregatício.

Quarenta e três pacientes recebendo 17 β -estradiol ($N=23$) ou placebo ($N=20$) completaram as 12 semanas do ensaio clínico. No início do estudo, não se observou uma associação entre sintomatologia depressiva e níveis séricos de FSH (r de Pearson=0,242, $p=0,09$) ou E2 ($r=0,085$, $p=0,56$). Houve uma mudança significativa entre os níveis séricos iniciais (média=52,49 UI/L, IC=45,68 a 59,29) e finais (média=34,57 UI/L, IC=27,30 a 41,84) de FSH (t de Student pareado=4,27, $p<0,01$). Mudança significativa (t de Student pareado=-3,96, $p<0,01$) também ocorreu entre os níveis iniciais de E2 (média=47,16 pmol/L, IC=34,42 a 59,90) e os obtidos após 12 semanas (média=177,01 pmol/L, IC=107,17 a 246,55). A sintomatologia depressiva avaliada no início do estudo (MADRS: média=23,33, IC=21,49 a 25,17) diferiu significativamente da obtida ao final de 12 semanas (média=12,02, IC=10,03 a 14,02), (t de Student pareado=8,65, $p<0,01$).

Houve uma associação significativa (r de Pearson=4,36, $p=0,03$) entre a mudança observada nos níveis de E2 e na sintomatologia depressiva. Mais significativa ainda foi a associação entre mudanças nos níveis de FSH e nos escores da MADRS (Figura - $r=0,554$, $p<0,01$) (Figura).

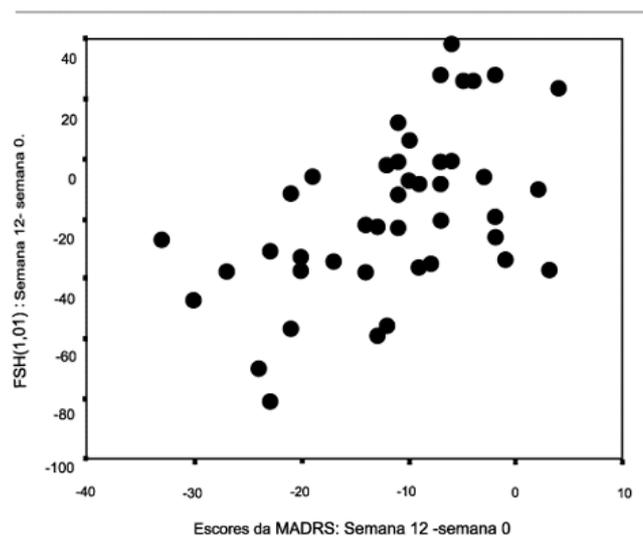


Figura – Ilustração da correlação entre as mudanças ocorridas ($N=43$) nos níveis de FSH (UI/L) e na sintomatologia depressiva (escores da MADRS) entre o início (semana 0) e o final do ensaio clínico (semana 12)

Discussão

O presente estudo indica a existência de uma correlação temporal significativa entre mudanças nos níveis hormonais (FSH e E2) e a gravidade da sintomatologia depressiva observada durante a perimenopausa, corroborando os resultados de outros estudos.²⁵ A perimenopausa é considerada um período de grande variabilidade hormonal. Os níveis de FSH (maiores ou menores) durante esse período podem funcionar como indicador do comprometimento da função ovariana,²⁶ por vezes precedendo às flutuações estrogênicas.

Roca et al²⁷ recentemente demonstraram, em um ensaio clínico de 8 semanas com o uso de estrógenos por via oral, a concordância entre restauração da função ovariana (avaliada pela redução observada nos níveis séricos de FSH) e do humor (avaliada pela redução dos escores da escala *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; CES-D*).

Estudo populacional²⁸ incluindo 10.000 mulheres em pré e pós-menopausa da região metropolitana de Boston, EUA, identificou maior prevalência (14%) de casos de menopausa precoce (antes dos 40 anos de idade) associados à história prévia de depressão. Os autores aventam a possibilidade dos quadros depressivos representarem, nesse grupo, um marcador clínico do processo de falência ovariana. Outra hipótese discutida, e ainda não investigada de forma sistemática, é a possível influência da exposição aos antidepressivos sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovários.

Resultados preliminares do seguimento de 4.200 mulheres desse grupo em pré-menopausa (36 a 44 anos), por meio de um estudo de cohort ("Harvard Study of Moods and Cycles"), revelaram uma associação entre novos episódios depressivos e maior variabilidade hormonal, particularmente níveis séricos mais elevados de FSH. Como esse grupo inclui apenas mulheres em pré-menopausa, o estudo da Harvard pretende avaliar o que ocorrerá durante toda a transição menopausal (Harlow et al, comunicação pessoal).

Os achados deste estudo reforçam a hipótese de que a de-

pressão na perimenopausa está associada a alterações funcionais do eixo hipotálamo/hipófise/gonadal. Não foi possível investigar se essa associação estabelece, necessariamente, uma maior vulnerabilidade aos sintomas depressivos como decorrência das alterações hormonais. Estudos populacionais prospectivos, como o conduzido pela Harvard, investigam atualmente diversas hipóteses, tais como a da história prévia de depressão se constituir num fator preditivo de maiores alterações hormonais na perimenopausa (fator gerador de vulnerabilidade? Manifestações distintas de um mesmo processo "neuro-psico-endocrinológico"?). Outra hipótese aventada, e até agora pouco investigada, condicionária, em um subgrupo de mulheres deprimidas em fase de perimenopausa, a boa resposta ao tratamento com estradiol à restauração da função ovariana.

A limitação dos resultados obtidos é decorrência natural do tipo de estudo realizado: amostra selecionada em uma subpopulação específica de pequeno tamanho e acompanhada por um intervalo limitado de tempo. Estudos prospectivos populacionais, com avaliações psiquiátricas padronizadas e dosagens hormonais seriadas, deverão esclarecer definitivamente a relevância dessa associação.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Janssen/Cilag do Brasil pelo fornecimento da medicação utilizada no ensaio clínico. Agradecem também a valiosa colaboração dos doutores Nilson Roberto de Melo, César Eduardo Fernandes e das equipes do "Pró-Mulher" (Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP) e do Hospital Pérola Byington envolvidas no recrutamento de pacientes para este estudo.

Projeto financiado pela Fapesp (Processo n° 96/05105). Bolsa de doutorado de Cláudio N Soares pela Fapesp (Processo n° 99/08459-3).

Conflito de interesses não declarado.

Referências

1. McKinlay SM, Kinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992;14:103-15.
2. Swartzman LC, Edelberg R, Kemmann E. The menopausal hot flush: symptom reports and concomitant physiological changes. *J Behav Med* 1990;13:15-30.
3. Guthrie JR, Dennerstein L, Hopper JL, Burger HG. Hot flushes, menstrual status, and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstet Gynecol* 1996;88:437-42.
4. Sarrel PM. Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol* 1990;75(Suppl 4):26S-30S.
5. Ballinger CB. Psychiatric morbidity and the menopause: survey of a gynaecological outpatient clinic. *Br J Psychiatry* 1977;131:83-9.
6. Anderson E, Hamburger S, Liu JH, Rebar RW. Characteristics of menopausal women seeking assistance. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:428-33.
7. Soares CN. Depressão na perimenopausa: morbidade psiquiátrica, associação com distúrbios perimenstruais e impacto da terapêutica com 17 b-estradiol [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1999. p. 275.
8. Mari JJ, Williams P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of S. Paulo. *Br J Psychiatry* 1986;148:23-6.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
10. Avis NE, McKinlay SM. A longitudinal analysis of women's attitudes towards menopause: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Maturitas* 1991;13:65-79.
11. Morse CA, Smith A, Dennerstein L, Green A, Hopper J, Burger H, et al. The treatment-seeking woman at menopause. *Maturitas* 1994;18:161-73.
12. Seeman MV. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 1997;154:1641-7.
13. McEwen B, Alves SE, Bulloch K, Weiland NG. Ovarian steroids and the brain: implications for cognition and aging. *Neurology* 1997;48(Suppl 7):8S-15S.
14. Halbreich U. Role of estrogen in postmenopausal depression. *Neurology* 1997;48(Suppl 7):16S -20S.
15. Don Carlos LL, Monroy E, Morrell JI. Distribution of estrogen-receptor-immunoreactive cells in the forebrain of the female guinea pig. *J Comp Neurol* 1991;305:591-612.
16. Weiland NG, Orikasa C, Hayashi S, McEwen BS. Localization of estrogen receptors in the hippocampus of male and female rats [abstract]. *Soc Neurosci Abst* 1996;22:618.

17. Stahl SM. Augumentation of antidepressants by estrogen. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:319-21.
18. Tang MX, Jacobs D, Stern Y. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-432.
19. Gregoire APJ, Kumar R, Everitt B, Henderson AF, Studd JWW. Transdermal oestrogen for the treatment of severe postnatal depression. *Lancet* 1996;347:930-3.
20. Smith RNJ, Studd JWW, Zamblera D, Holland EF. A randomised comparison over 8 months of 100 mg and 200 mg twice weekly doses of transdermal oestradiol in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:475-84.
21. Brincaat M, Studd JWW, O'Dowd T, Magos A, Cardozo LD, Wardle PJ, et al. Subcutaneous hormone implants for the control of climacteric symptoms. *Lancet* 1984;1:16-8.
22. Bech P, Munk-Jensen N, Obel EB, Ulrich LG, Elken P, Pors Nielsen S. Combined versus sequential hormone replacement therapy: a double-blind, placebo-controlled study of quality of life-related outcome measures. *Psychother & Psychosom* 1998;67:259-65.
23. Blatt MH, Weisbader H, Kupperman HS. Vitamin E and climacteric syndrome. *Arch Intern Med* 1953;91:792-9.
24. Dratcu L, Ribeiro LC, Calil HM. Escalas de avaliação da depressão e sua utilidade clínica: Hamilton, Montgomery-Asberg e visual análoga do humor. *Rev Ass Bras Psiq* 1985;7:59-65.
25. Baischer W, Koinig G, Hartmann B, Huber J, Langer G. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depressed premenopausal women: elevated blood testosterone concentrations compared to normal controls. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:553-9.
26. Schmidt PJ, Roca CA, Bloch M, Rubinow DR. The perimenopause and affective disorders. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15(1):91-100.
27. Roca CA. Estrogen and mood in perimenopausal women. In: *Mood & psychotic disorders in women: an update on treatment*. Washington (DC): American Psychiatric Association Annual Meeting; 1999.
28. Harlow BD, Cramer DW, Kathryn MA. Association of medically treated depression and age at natural menopause. *Am J Epidemiol* 1995;141:1170-6.

Correspondência:

Cláudio N Soares

Perinatal and Reproductive Psychiatry Clinical Research
ProgramMassachusetts General Hospital – Harvard Medical School
15 Parkman Street, WACC 812

Boston, MA 02114, USA

Fax: (00xx1) (617) 724 3028

E-mail: csoares@partners.org
