

## **Transtornos depressivos em mulheres no climatério: Uma revisão sistemática**

Depressive disorders in women during climateric: A systematic review

Transtornos depresivos en mujeres en el climatério: Una revisión sistemática

Recebido: 11/12/2024 | Revisado: 19/12/2024 | Aceitado: 19/12/2024 | Publicado: 21/12/2024

**Pedro Henrique Lago de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8484-5742>

Universidade do Estado do Pará, Brasil

E-mail: [pedro.hldoliveira@aluno.uepa.br](mailto:pedro.hldoliveira@aluno.uepa.br)

**Fernando Gabriel dos Santos Santiago**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8960-8037>

Universidade do Estado do Pará, Brasil

E-mail: [Fernando\\_gsantiago@outlook.com](mailto:Fernando_gsantiago@outlook.com)

**Cleberon Dias Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1384-0220>

Universidade do Estado do Pará, Brasil

E-mail: [cleberon.drodrigues@aluno.uepa.br](mailto:cleberon.drodrigues@aluno.uepa.br)

**Lucas Alves Leão**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1572-5203>

Universidade do Estado do Pará, Brasil

E-mail: [lucas.aleao@aluno.uepa.br](mailto:lucas.aleao@aluno.uepa.br)

**José Mauro de Almeida Leão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8459-9721>

Universidade do Estado do Pará, Brasil

E-mail: [jmestudosmedicina@gmail.com](mailto:jmestudosmedicina@gmail.com)

**Pedro Murilo Moreira Pantoja**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0142-6965>

Universidade do Estado do Pará, Brasil

E-mail: [pedro\\_murilo@hotmail.com](mailto:pedro_murilo@hotmail.com)

### **Resumo**

O climatério, período compreendido entre a fase reprodutiva e não-reprodutiva das pessoas do sexo feminino, é caracterizado por alterações hormonais significativas, que podem ter um impacto profundo na saúde mental das mulheres, estando relacionado a depressão, irritabilidade, ansiedade. Assim, o objetivo desse estudo é conhecer o estado da arte das alterações psíquicas decorrentes das mudanças endócrinas relacionadas ao climatério e seus reflexos na qualidade de vida das mulheres. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura baseada no protocolo PRISMA, norteado pela pergunta de pesquisa: "Quais as repercussões da depressão no climatério?" realizada no período de junho de 2024 a dezembro de 2024. Foram analisados 12 estudos, em sua maioria de qualidade alta, que descreveram diversos achados relacionados aos sintomas depressivos da menopausa, como idade, alterações nutricionais, influência das taxas hormonais, fatores neurotróficos, alterações em níveis de neurotransmissores e uso de anticoncepcionais. As alterações hormonais em mulheres no climatério levam a significativas mudanças fisiológicas, como alterações em níveis neurotróficos e em neurotransmissoes. Tais alterações podem repercutir em queixas psiquiátricas, sendo que as mais relatadas envolvem labilidade humoral e estão relacionadas à realização de terapia de reposição hormonal, ainda que não haja consenso. A grande variabilidade de humor não é causada somente por ação direta dos hormônios, mas por efeitos indiretos como sobre o sono. O detalhamento dos mecanismos fisiopatológicos poderá possibilitar o desenvolvimento de planejamentos terapêuticos individualizados, com consequente manejo mais resolutivo às pacientes.

**Palavras-chave:** Climatério; Depressão; Menopausa.

### **Abstract**

The climacteric, the period between the reproductive and non-reproductive phases in females, is characterized by significant hormonal changes that can have a profound impact on women's mental health, being related to depression, irritability, and anxiety. Thus, the objective of this study is to understand the state of the art of psychic changes resulting from endocrine changes related to the climacteric and their reflections on women's quality of life. This is a systematic literature review based on the PRISMA protocol, guided by the research question: "What are the repercussions of depression in the climacteric?" conducted from June 2024 to December 2024. Twelve studies were analyzed, mostly of high quality, describing various findings related to menopausal depressive symptoms, such as age, nutritional changes, influence of hormone levels, neurotrophic factors, changes in neurotransmitter levels, and use of contraceptives. Hormonal changes in women during the climacteric lead to significant physiological changes, such as alterations in

neurotrophic levels and neurotransmissions. These changes can result in psychiatric complaints, with the most reported involving mood lability and being related to hormone replacement therapy, although there is no consensus. The great variability in mood is not caused solely by the direct action of hormones but also by indirect effects such as on sleep. Detailing the pathophysiological mechanisms may enable the development of individualized therapeutic plans, resulting in more effective management for patients.

**Keywords:** Climacteric; Depression; Menopause.

### Resumen

El climatérico, período entre las fases reproductiva y no reproductiva en la mujer, se caracteriza por importantes cambios hormonales que pueden tener un profundo impacto en la salud mental de la mujer, relacionándose con depresión, irritabilidad y ansiedad. Así, el objetivo de este estudio es comprender el estado del arte de los cambios psíquicos resultantes de cambios endocrinos relacionados con el climatérico y sus reflejos en la calidad de vida de la mujer. Métodos: Se trata de una revisión sistemática de la literatura basada en el protocolo PRISMA, guiada por la pregunta de investigación: "¿Cuáles son las repercusiones de la depresión en el climatérico?" realizado de junio de 2024 a diciembre de 2024. Se analizaron doce estudios, en su mayoría de alta calidad, que describen diversos hallazgos relacionados con los síntomas depresivos de la menopausia, como edad, cambios nutricionales, influencia de los niveles hormonales, factores neurotróficos, cambios en los niveles de neurotransmisores y uso de anticonceptivos. Los cambios hormonales en la mujer durante el climatérico conllevan cambios fisiológicos significativos, como alteraciones en los niveles neurotróficos y las neurotransmisiones. Estos cambios pueden resultar en quejas psiquiátricas, y la mayoría de las veces involucran labilidad del estado de ánimo y están relacionadas con la terapia de reemplazo hormonal, aunque no hay consenso. La gran variabilidad del estado de ánimo no se debe únicamente a la acción directa de las hormonas sino también a efectos indirectos como, por ejemplo, sobre el sueño. Detallar los mecanismos fisiopatológicos puede permitir el desarrollo de planes terapéuticos individualizados, lo que resultará en un manejo más eficaz de los pacientes. **Palabras clave:** Climatérico; Depresión; Menopausia.

## 1. Introdução

O climatério, período compreendido entre a fase reprodutiva e não-reprodutiva das pessoas do sexo feminino, apresenta atualmente um processo de aumento de prevalência devido ao envelhecimento progressivo da população mundial (Sourouni et al., 2021). As alterações hormonais representam um fator de grande impacto na saúde mental dessa população – em especial ao se tratar do período climatérico (Conde et al., 2021).

Ainda que nem todos os efeitos sejam interpretados e experienciados como negativos, é reconhecido que muitas mudanças sofridas por mulheres impactam em seu bem-estar, afetando sobremaneira sua saúde mental (Curta & Weissheime, 2020). Assim, as reações emocionais no climatério são extremamente variáveis, pois muitas mulheres vivenciam este período de forma assintomática, ou com sintomas inexpressivos, entendendo-o como o início de uma nova etapa do amadurecimento existencial, que lhes permitirá uma vida com maior segurança e confiança (Pertesi et al., 2019). Outras, porém, vivenciam-no de forma negativa e apresentam vários sintomas e queixas psíquicas, dos quais se destacam a irritabilidade, ansiedade, depressão e as disfunções sexuais, como alterações do desejo, da excitação e do orgasmo (Martins et al., 2021).

Dentre as sugestões fisiopatológicas, destaca-se que os estrogênios, que são os hormônios de maior variação durante esse período, apresentam certa propriedade de alterar e elevar o humor por meio de um mecanismo complexo, ainda não integralmente elucidado, envolvendo os neurotransmisores. Assim, o hipostrogenismo parece estar associado a uma depressão do humor, acarretando no surgimento de episódios depressivos e ocasionando maior incidência de depressão (Silva, 2024).

Os distúrbios psiquiátricos, juntamente com os neurovegetativos, estão entre as queixas mais recorrentes, sendo amplamente evidenciado que a presença de sintomas depressivos no período climatérico pré-menopausal aumenta a probabilidade de episódios depressivos após a menopausa, além de reações como sintomas vasomotores (Negreiros et al., 2021). Ademais, observa-se uma correlação positiva entre a duração da menopausa e a ocorrência de sintomas psíquicos, bem como entre a existência prévia de Transtorno Depressivo Maior (TDM) e o surgimento de novos quadros depressivos (Negreiros et al., 2021).

Apesar de um grande número de pesquisas envolvendo as alterações hormonais e seus diversos efeitos sobre a fisiologia feminina, o número de estudos que relacionam especificamente os efeitos depressivos do humor pelo climatério é, a um exame

geral, restrito, culminando em certa disparidade de conhecimentos entre esses distúrbios e os neurovegetativos - tornando mais desafiadora a intervenção dos profissionais de saúde mental e a estruturação de condutas frente a tais casos (Galdino, 2021).

Desse modo, este estudo tem o objetivo de conhecer o estado da arte das alterações psíquicas decorrentes das mudanças endócrinas relacionadas ao climatério e seus reflexos na qualidade de vida das mulheres.

## 2. Metodologia

O trabalho foi realizado de acordo com a declaração de Helsinque, código de Nuremberg e princípios estabelecidos no Conselho Nacional de Saúde (Res. 466/12). Além disso, o presente estudo não precisou de submissão e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), pois se utilizou dados de plataformas abertas, sem envolver diretamente seres humanos.

A pesquisa foi realizada no período de junho a agosto de 2024, estruturando-se como uma revisão sistemática da literatura (Gomes & Caminha, 2014) de abordagem quantitativa na contagem da quantidade de artigos e qualitativa na análise deles e caráter descritivo (Pereira et al., 2018), realizado de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA), norteada pela pergunta de pesquisa: “Qual a prevalência e repercussões da depressão no climatério?”. O protocolo dessa revisão foi registrado na plataforma PROSPERO sob identificação CRD42024583098.

Foram incluídos artigos que preencheram os seguintes critérios: 1) Descrição clara das informações requeridas do artigo; 2) Escritos em inglês, espanhol ou português; 3) Artigos com restrição temporal de 6 anos; 4) Estudos de caso-controle, de coorte, relatos de caso, ensaios clínicos randomizados e não randomizados; e 5) Artigos gratuitos.

Foram excluídos artigos que, após serem analisados por dois ou mais autores, não tiveram relação com o tema, trabalhos com foco de pesquisa em depressão na senectude, artigos não disponíveis na íntegra e gratuitamente e artigos repetidos em dois ou mais bancos de dados e outras revisões de literatura.

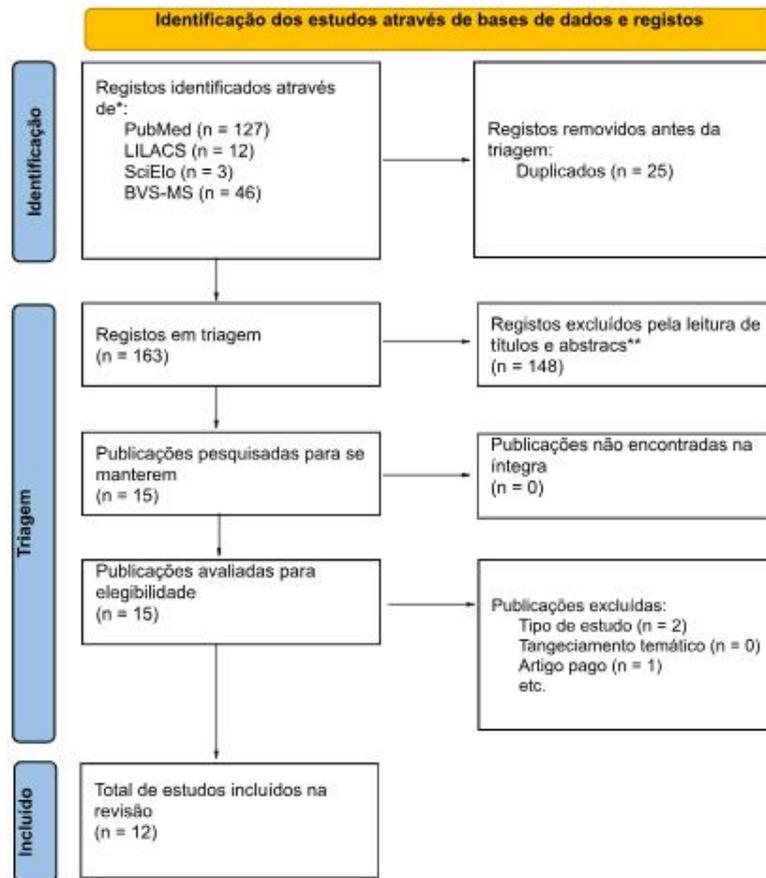
Dessa forma, uma busca abrangente da literatura foi conduzida nos bancos de dados PubMed, SciELO, LILACS e na BVS-MS, usando-se os seguintes descritores com operadores booleanos: ((Climatério) or (Climacteric) or (Menopausa) AND (depressão)) OR (depression) OR ((Sintomas depressivos) OR (Sintomatologia da depressão)). Da realização da seleção e coleta de dados participaram 5 revisores, que realizaram as buscas de forma padronizada e individualizada. Em seguida, os dados foram transferidos para a plataforma Rayyan. Nesta plataforma, foram, então, avaliados entre todos os revisores de forma blindada e selecionados.

Quanto à avaliação da qualidade, fez-se de acordo com o tipo de estudo selecionado, utilizando a ferramenta Joanna Briggs Institute (JBI) para os estudos observacionais, sendo classificado como qualidade alta (para pontuação  $\geq 70\%$ ), média (para pontuação de 50–69%) e baixa (para pontuação  $< 50\%$ ) (Instituto JB, 2020). Enquanto que para os estudos experimentais não randomizados foi utilizada a ferramenta ROBINS-I.

## 3. Resultados

De todos os bancos de dados pesquisados, a pesquisa inicial gerou 188 resultados (Figura 1). Depois que os estudos duplicados foram removidos, 163 artigos permaneceram. Na fase de triagem do título, 148 artigos foram removidos da análise, restando 15 artigos para a etapa de avaliação para elegibilidade, sendo 12 artigos considerados adequados para inclusão na triagem de texto completo.

**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção de artigos.



Fonte: Autores (2024).

Os artigos incluídos pelos autores para compor a amostra são apresentados no Quadro 1, divididos por autores/ano, objetivo, tipo de estudo, instrumento de avaliação de depressão, principais resultados e referência.

A maioria dos estudos avaliaram os sintomas depressivos por instrumentos validados, exceto por três que não descreveram quais instrumentos utilizaram. Os estudos mostraram um total de 253.221 participantes, com idades entre 38 a 65 anos, de várias nacionalidades e áreas geográficas, como Estados Unidos da América, Canadá, Coreia do Sul, China, Arábia Saudita, Turquia e México.

Dos 12 estudos incluídos 4 estudos são coorte, 1 estudo caso controle, 1 estudo ensaio clínico não randomizado e 6 são estudos transversais. A partir da avaliação de qualidade de estudo, foram identificados 8 artigos de qualidade alta e 4 artigos com qualidade moderada, conforme descritos nos Quadros 2 a 5.

**Quadro 1** - Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática, distribuídos por artigo, objetivo, desenho de estudo, principais resultados e referência.

<b>Autor</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Instrumento</b>	<b>Resultado</b>
Harder et al. (2023)	avaliar a relação entre os sintomas de depressão na perimenopausa com os níveis de BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro) e citocinas ao longo do ciclo menstrual	Estudo coorte	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)	Em sintomas de depressão na perimenopausa, os níveis de BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro) estão elevados e estão associados a uma maior gravidade dos sintomas de humor.
Tran et al. (2023)	Comparar os níveis de ácido gama-aminobutírico no córtex pré-frontal medial em mulheres saudáveis em idade reprodutiva (RD) e mulheres perimenopáusicas (PM).	Estudo caso controle	The Mini-International Neuropsychiatric Interview; Beck's Depression Inventory (BDI)	A perimenopausa está associada a níveis reduzidos de GABA+/Cr+Pcr no córtex pré-frontal medial (MPFC), o que pode contribuir para o aumento do risco de experimentar um episódio de transtorno depressivo maior (MD) durante a perimenopausa
Ryu et al. (2022)	Avaliar a associação entre idade na menopausa e ideação suicida em mulheres coreanas de meia-idade na menopausa.	Estudo transversal	Questionário de saúde do paciente-9 (PHQ-9)	A prevalência de ideação suicida diferiu significativamente de acordo com a idade na menopausa (abaixo de 40 anos, 30,0%; menopausa precoce, 12,7%; menopausa – acima de 45 anos, 8,0%). A análise revelou que a insuficiência ovariana primária estava significativamente associada à ideação suicida após o ajuste para idade, índice de massa corporal e educação, renda familiar e níveis de caminhada.
Chu et al. (2022)	Investigar a gravidade da depressão entre mulheres que passam pela menopausa e analisar as relações entre características demográficas, sintomas da menopausa, níveis hormonais e sintomas depressivos, e revelar os fatores relacionados à depressão.	Estudo transversal	Índice de Menopausa de Kupperman modificado (mKMI) e Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão	A prevalência de sintomas de depressão foi de 47,43%. Idade mais avançada, níveis mais altos de hormônio folículo estimulante, níveis mais baixos de estradiol e menos paridade foram positivamente relacionados com a intensidade da depressão.
Feng, et al. (2022)	Explorar os aspectos moduladores da terapia de reposição hormonal nas desordens de humor de mulheres na menopausa.	Estudo coorte	Escala de depressão do Center for Epidemiological Studies (CES-D) e o questionário da escala Generalized Anxiety Disorder (GAD-7).	Foi encontrado que a terapia de reposição hormonal funcionou como modulador favorável do estado de depressão de mulheres no período pós-menopausa. No questionário CES-D os principais critérios que diferiram nos dois grupos foram de emoção depressiva e sintomas somáticos associados. A terapia hormonal foi eficaz principalmente na melhora de sintomas em mulheres com sobrepeso. Não houveram mudanças significativas no controle da ansiedade.
Meijsen et al. (2023)	Investigar potenciais influências genéticas compartilhadas entre a sintomatologia da menopausa e de desordens psiquiátricas.	Estudo observacional transversal	Não especificado	Em pacientes em uso de estrogênios, comparativamente com o outro grupo, foi identificado um locus no gene TACR3, que estava associado aos sintomas vasomotores de pacientes na menopausa. Foi identificada influência genética compartilhada entre a menopausa e depressão. Análises não genéticas identificaram maiores índices de depressão em pacientes que não utilizaram estrógenos.

Alsugeir et al. (2024)	Medir e comparar a taxa de incidência de diagnósticos comuns de saúde mental em mulheres com idade ≥45 anos em comparação com homens da mesma idade	Estudo de coorte	Não especificado	Durante o período do estudo, 477.371 pessoas com idade ≥45 anos registraram ansiedade ou depressão. A proporção de mulheres foi de 60,43% e 39,57% eram homens. Mulheres com 45 anos ou mais têm 1,5 vez mais probabilidade de serem diagnosticadas com transtornos depressivos, em comparação com homens da mesma idade.
Bayram et al. (2024)	Detectar problemas contínuos de sono e nutrição em mulheres na menopausa	Estudo transversal	The pittsburg sleep index e depression anxiety stress scale	Os scores eram maiores nas mulheres com menopausa <5 anos, enquanto mulheres com menopausa >5 apresentavam maior IMC e massa de gordura maior, além de melhor qualidade de sono e menor disfunção diurna.
Albert et al. (2021)	Investigar se há diferença na modulação cognitiva e emocional por uso de estrogênio entre mulheres menopausadas com e sem TDM	Ensaio clínico não randomizado	Montreal Imaging Stress Task, Stress Arousal Checklist e fMRI	Pior resposta de humor ao estresse e menor atividade em regiões de regulação emocional em mulheres sem histórico de TDM; menor resposta negativa ao estresse e menor atividade em regiões de percepção de estresse em mulheres com histórico de TDM.
Hernández-Muñoz et al. (2019)	Determinar o risco de se apresentar TDM ao haverem alterações na sintomatologia menopáusicas e outras características sociodemográficas e clínicas das mulheres	Estudo transversal	Inventário de depressão de Beck, escala de avaliação da menopausa	Há prevalência de 40,5% para TDM, havendo associação com uso pregresso de anticoncepcionais e com agravamento de sintomatologia; há risco maior de ocorrência de TDM se houverem alterações de domínios sintomatológicos.
Lee et al. (2023)	Investigar se uma transição menopausal sintomática aumenta os riscos de depressão, ansiedade e distúrbios do sono	estudo de coorte retrospectivo	Não especificado	Em mulheres com transição menopausal sintomática apresentam um risco aumentado de desenvolver depressão, ansiedade e distúrbios do sono.
Wenzel et al. (2021)	Examinar as diferenças de sexo em fatores associados ao humor e à ansiedade em homens e mulheres de meia-idade durante a pandemia de COVID-19.	estudo transversal	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)	O apoio social influenciou a saúde mental durante a pandemia de COVID-19 na meia idade, principalmente para mulher

Fonte: Autores (2024).

**Quadro 2** - Análise da qualidade metodológica com a ferramenta do Joanna Briggs Institute (JBI).

Estudos observacionais transversais	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Total	Qualidade
Ryu et al. (2022)	S	S	S	S	N	N	S	S	6	Alta
Chu et al. (2022)	S	S	S	S	N	N	S	S	6	Alta
Bayram et al. (2024)	S	S	S	S	N	S	N	S	6	Alta
Hernández et al. (2019)	S	S	I	S	N	N	S	S	5	Moderada
Meijssen et al. (2023)	S	S	I	S	N	N	S	S	5	Moderada
Wenzel et al. (2024)	S	S	S	S	I	I	S	S	6	Alta

Legenda: S= Sim; N= Não; I= Incerto; NA= Não aplicável; Q1. Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos? Q2. Os sujeitos e o ambiente foram descritos detalhadamente? Q3. A exposição foi medida de forma válida e confiável? Q4. Foram utilizados critérios objetivos e padronizados para medição da condição? Q5. Foram identificados fatores de confusão? Q6. Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão? Q7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? Q8. Foi utilizada análise estatística apropriada? Fonte: Autores (2024).

**Quadro 3** - Análise da qualidade metodológica para estudos observacionais de coorte com a ferramenta do Joanna Briggs Institute (JBI).

Estudos observacionais coorte	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Qualidade
Harder et al. (2023)	S	S	NA	S	S	S	S	S	N	N	S	Alta
Alsugeir et al. (2024)	S	S	I	S	S	S	S	S	S	N	I	Alta
Lee et al. (2023)	S	S	S	S	I	S	S	S	N	N	S	Alta
Feng, et al. (2022)	S	S	S	I	I	S	S	S	S	I	S	Moderada

Legenda: S= Sim; N= Não; I= Incerto; NA= Não aplicável; Q1. Os dois grupos são similares e recrutados de uma mesma população? Q2. As exposições foram mensuradas de forma semelhante para atribuir pessoas aos grupos expostos e não expostos? Q3. A exposição foi medida de forma válida e confiável? Q4. Os fatores de confusão foram identificados? Q5. Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão? Q6. Os grupos/participantes estavam livre do desfecho no início do estudo? Q7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? Q8. Os desfechos foram mensurados de forma válida? Q9. O acompanhamento foi completo e, se não, as razões para a perda de acompanhamento foram descritas e exploradas? Q10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto? Q11. Foi realizada uma análise estatística apropriada? Fonte: Autores (2024).

**Quadro 4** - Análise da qualidade metodológica para estudos observacionais de coorte com a ferramenta do Joanna Briggs Institute (JBI).

Estudos observacionais caso-controle	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Qualidade
Tran et al. (2023)	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	Alta

Legenda: S= Sim; N= Não; I= Incerto; NA= Não aplicável; Q1. Os grupos eram comparáveis, exceto pela presença da doença nos casos ou pela ausência da doença nos controles? Q2. Os casos e controles foram pareados adequadamente? Q3. Os mesmos critérios foram usados para a identificação dos casos e controles? Q4. A exposição foi medida de forma padrão, válida e confiável? Q5. A exposição foi medida da mesma forma para casos e controles? Q6. Foram identificados fatores de confusão? Q7. Foram estabelecidas estratégias para lidar com fatores de confusão? Q8. Os desfechos foram avaliados de forma padronizada, válida e confiável para casos e controles? Q9. O período de exposição de interesse foi longo o suficiente para ser significativo? Q10. Foi utilizada uma análise estatística apropriada. Fonte: Autores (2024)

**Quadro 5** - Análise do risco de viés a partir da ferramenta ROBINS-I.

Ensaio clínico não randomizados	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Resultado Geral
Albert et al. (2021)	B	B	B	M	B	B	B	M

Legenda: V1: Viés de confusão; V2: Viés de seleção de participantes; V3: Viés de classificação das intervenções; V4: Viés de desvio das intervenções; V5: Viés de dados faltantes; V6: Viés de medidas do desfecho; V7: Viés de seleção dos resultados. RG: Risco geral. B: Baixo risco de viés; M: Risco moderado de viés; S: Riscos sérios de viés; C: Risco crítico de viés. Fonte: Autores (2024).

## 4. Discussão

Por meio dos artigos obtidos nos resultados dessa revisão, foram encontrados e discutidos diversos fatores associados à depressão em mulheres no período da menopausa. Chu et al. (2022) destaca que a intensidade dos sintomas depressivos esteja relacionada a idade mais avançada, níveis mais altos de FSH e níveis mais baixos de estradiol. Por outro lado, Balan et al. (2020) argumenta que não existem dados compatíveis de uma conexão entre a gravidade de sintomas de humor e níveis séricos de qualquer hormônio. Adicionalmente, Joffe et al. (2020) esclarece que é a maior variabilidade do estradiol sérico que está associada a níveis mais intensos de depressão.

O histórico de uso de anticoncepcionais, conforme relatado por Hernández-Muñoz et al (2019), é um fator associado ao desenvolvimento de TDM em mulheres climatéricas – sendo registrado, no estudo, em mais de 40% dos casos contabilizados - destacado como único antecedente de relevância estatística, e tendo tais efeitos intensificados se usados por mais de dois anos. Também foi relatado nesse trabalho que a intensificação da sintomatologia somática do quadro climatérico eleva o risco de desenvolvimento de TDM, bem como que há direta proporcionalidade entre ambos.

A terapia de reposição hormonal visa amenizar os sintomas originados pela menopausa, além de prevenir as consequências da ausência de estrógenos a longo prazo no corpo feminino, oferecendo, assim, substancial melhora na qualidade de vida das mulheres. No que tange aos efeitos da terapia de reposição hormonal no controle do humor das pacientes, Feng et al. (2022), ao analisar a modulação humoral resultante da terapêutica, encontrou resultados positivos para a diminuição do humor depressivo e seus sintomas associados, principalmente em mulheres com sobrepeso, reforçando a eficácia terapêutica e auxiliando positivamente a autopercepção corporal das pacientes quanto ao ganho de peso que acompanha a menopausa, como aponta Curta (2020). Foi também encontrado, por Albert et al (2021), que o uso de estradiol (E2) oral por pacientes com histórico de TDM melhora os sintomas de humor e reduz a ativação das regiões cerebrais relacionadas à ocorrência de emoções negativas (região frontal inferior esquerda e giro angular) – e o efeito oposto foi descrito em mulheres sem o histórico. Desse modo, é sugestionado o potencial terapêutico de terapias de reposição hormonal para quadros depressivos associados ao climatério – valendo salientar suas vantagens econômicas, de acesso e efeitos sistêmicos (Harper-Harrison et al, 2024).

Por outro lado, Meijssen et al. (2023), que investigou as influências genéticas nos distúrbios psiquiátricos advindos da menopausa, relacionando também o perfil psiquiátrico das pacientes e os medicamentos hormonais em uso, encontrou que pacientes que utilizavam estrógenos, tanto isoladamente quanto combinados a progestágenos, foram mais propensos a desenvolver sintomas depressivos e transtorno depressivo maior. Também apresentaram maior risco de desenvolver transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), cerca de 6-10 anos após a medicação, estatísticas que podem apontar para uma correlação entre a ocorrência desses distúrbios e o uso de hormônios, ou maior uso da terapia de reposição por mulheres já afetadas por sintomas psiquiátricos. Já em análises genéticas se encontrou relação direta da participação de genes, em especial o *TACR3* e suas proteínas correspondentes (neurocinina B/ neurocinina 3), e que as mutações dos receptores destas são determinantes na ocorrência de sintomas vasomotores da menopausa.

Já no estudo de Harder et al. (2023), verificou-se que elevados níveis do biomarcador sérico denominado fator neurotrófico derivado do cérebro (FNDC) apresentam associação com sintomas depressivos em mulheres na perimenopausa, sendo um fator preditor positivo para a piora do humor. Os autores destacam que tal aumento está relacionado ao desbalanço de sua regulação pelos hormônios estradiol e progesterona durante o período de perimenopausa. Em outra perspectiva, Tran et al (2023) relacionaram os sintomas depressivos na perimenopausa com níveis reduzidos do neurotransmissor GABAA no córtex pré-frontal, devido a alterações metabólicas nos níveis de estradiol/progesterona, de modo a causar disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que pode aumentar a suscetibilidade das mulheres ao estresse e à depressão.

No que tange o fator idade, uma revisão sistemática sobre o risco aumentado de desenvolver depressão e ansiedade durante a menopausa incluiu sete estudos que encontraram uma associação significativa entre a transição da menopausa e depressão e/ou ansiedade, assim como incluiu outros cinco que não faziam essa associação (Alblooshi; Taylor; Gill, 2023). Apesar da pequena diferença na quantidade de estudos a favor do aumento da prevalência de depressão em mulheres que estão entrando na menopausa, quando se faz uma comparação entre os sexos, as mulheres com 45 anos ou mais têm 1,5 vez mais probabilidade de serem diagnosticadas com depressão do que os homens de mesma idade de acordo com Alsugeir et al. (2024). Já ao que se refere aos fatores nutricionais em mulheres na perimenopausa e com sintomas depressivos, Bayram et al (2024) propõe que o sobrepeso é um fator de risco para a piora dos sintomas relacionados à perimenopausa e sintomas depressivos.

A redução nos níveis de estrogênio e progesterona durante a perimenopausa está intimamente ligada à disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que pode contribuir para a instabilidade emocional e os distúrbios do sono (Santos et al, 2021). Estudos recentes indicam que mulheres que experimentam sintomas vasomotores, como nevoeiros e sudorese noturnos, têm um risco significativamente maior de desenvolver sintomas de ansiedade e depressão (Lee et al, 2023). Além disso, também segundo Lee et al (2023), as alterações na qualidade do sono, frequentemente relatadas por mulheres na transição da menopausa, não apenas intensificam os sintomas depressivos, mas também podem contribuir para a exacerbação da ansiedade, criando um ciclo vicioso que prejudica o bem-estar psicológico e físico.

## 5. Considerações finais

As alterações hormonais em mulheres no climatério levam a significativas mudanças fisiológicas, associadas a ampla sintomatologia. As queixas psiquiátricas mais relatadas envolvem labilidade humoral e estão relacionadas (bem como são intensificadas) à realização de terapia de reposição hormonal, ainda que não haja consenso. A grande variabilidade de humor não é causada somente por ação direta dos hormônios, mas por efeitos indiretos como sobre o sono. O detalhamento dos mecanismos fisiopatológicos poderá possibilitar o desenvolvimento de planejamentos terapêuticos individualizados, com consequente manejo mais resolutivo às pacientes.

## Referências

- Albert, K. M., et al. (2021). Differential effects of estradiol on neural and emotional stress response in postmenopausal women with remitted Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 293, 355-362.
- Alblooshi, S., Taylor, M., & Gill, N. (2023). Does menopause elevate the risk for developing depression and anxiety? Results from a systematic review. *Australasian Psychiatry*, 31(2), 165-173.
- Alsugeir, D., et al. (2024). Common mental health diagnoses arising from or coinciding with menopausal transition and prescribing of SSRIs/SNRIs medications and other psychotropic medications. *Journal of Affective Disorders*, 364, 259-265.
- Balan, A., et al. (2020). Hormonal fluctuations related to depressive symptoms in menopause. *Bulletin of the Transilvania University of Brasov. Medical Sciences. Series VI*, 13(2).
- Bayram, S., et al. (2024). Sleep, mood, and nutrition patterns of postmenopausal women diagnosed with Major Depressive Disorder by menopause periods. *Life*, 14, 775.
- Chu, K., et al. (2022). Biopsychosocial risk factors of depression during menopause transition in southeast China. *BMC Women's Health*, 22(273), 1-10.
- Conde, D. M., et al. (2021). Menopausa e comprometimento cognitivo: uma revisão narrativa do conhecimento atual. *Revista Mundial de Psiquiatria*, 11(8), 412-428.
- Curta, J. C., & Weissheimer, A. M. (2020). Percepções e sentimentos sobre as alterações corporais de mulheres climatéricas. *Rve Gaúcha Enferm*, 41, 1-9.
- Feng, P., et al. (2022). Impacts of menopause hormone therapy on mood disorders among postmenopausal women. *Climacteric*, 25, 579-585.
- Galdino, V. S. (2021). Climatério e depressão: análise de prevalência em mulheres climatéricas e fatores associados. (Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências Médicas, João Pessoa).
- Gomes, I. S & Caminha, I. O. (2014). Guia para estudos de revisão sistemática: uma opção metodológica para as ciências do Movimento humano. *Movimento*.
- Harder, et al. (2023). Brain-derived neurotrophic factor and mood in perimenopausal depression. *Journal of Affective Disorders*, 300, 145-149.
- Harper-Harrison, G., Carlson, K., & Shanahan, M. M. (2024). Hormone Replacement Therapy, Estados Unidos. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493191/>>
- Hernández-Muñoz, A. E., et al. (2019). Riesgo para el desarrollo de Trastorno Depresivo Mayor al existir alteraciones en la sintomatología menopáusica en mujeres de Guadalajara, Jalisco. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 84, 297-306.
- Instituto JB. (2020). Ferramentas de Avaliação Crítica. Disponível em: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>. Acesso em: 11 de novembro de 2024.
- Joffe, H., et al. (2020). Impact of estradiol variability and progesterone on mood in perimenopausal women with depressive symptoms. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105, e642-e650.
- Lee, D. Y., et al. (2023). Impact of symptomatic menopausal transition on the occurrence of depression, anxiety, and sleep disorders: A real-world multi-site study. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 66(1), e80.

- Martins, K. S. M., et al. (2021). O climatério e suas implicações psicológicas na saúde da mulher: uma revisão bibliográfica. *Revista Científica Multidisciplinar*, 2(11), 1-7.
- Meijssen, J. J., et al. (2023). Shared genetic influences on depression and menopause symptoms. *Psychological Medicine*, 53, 2241-2251.
- Negreiros, B. A., et al. (2021). Transtornos psicóticos associados ao período do climatério. *Research, Society and Development*, 10(10), -8.
- Pertesi, S., et al. (2019). Menopause, cognition and dementia - a review. *Post Reproductive Health*, 25(4), 200-206.
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFMS.
- Ryu, K. J., et al. (2022). Age at Menopause and Suicidal Ideation in Menopausal Women: A Study of Korea National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Journal of Korean Medical Science*, 37(45), 1-9.
- Santos, M. A., et al. (2021). Sleep quality and its association with menopausal and climacteric symptoms. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 74, 1-7.
- Silva, M. S. (2024). Fatores biopsicossociais relacionados com a disfunção sexual e depressão ao longo da vida. (Dissertação de Mestrado, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto).
- Sourouni, M., et al. (2021). Assessment of the climacteric syndrome: a narrative review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 304, 855-862.
- Tran, K. H., et al. (2023). Decreased GABA+ Levels in the Medial Prefrontal Cortex of Perimenopausal Women: A 3T 1H-MRS Study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 26(1), 32-41.
- Wenzel, E. S., et al. (2021). Mental health during the COVID-19 pandemic and beyond: The importance of the vagus nerve for biopsychosocial resilience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 125, 1-10.