



COMITÊ NACIONAL DE CLIMATÉRIO

Papel da TH nos distúrbios do sono, do humor e da cognição na Perimenopausa

Autores: Costa LOBF, Mendes MC, Sorpreso ICE, Bruno RV, Rodrigues MAH, Baccaro LFC, Orcesi-Pedro A, Sóstenes P, Wender MCO - Comitê do Climatério da SBRH

Inúmeras evidências comprovam a presença, a ampla distribuição de receptores e a atividade funcional dos esteroides sexuais em regiões do cérebro envolvidas na regulação do sono, do humor e da função cognitiva.¹

O estradiol tem efeito neuro-modulador e neuro-protetor do hipotálamo, amígdala e hipocampo, atua no endotélio vascular impedindo a vasoconstrição, aumenta a densidade dos receptores dos neurotransmissores (NT) em hipocampo, regula a glicose e o metabolismo oxidativo, ativam ou inibe enzimas de síntese dos NT e aumenta a triptofano-hidroxilase, importante enzima para a síntese da serotonina. A progesterona, aumentando a atividade da Monoaminaoxidase (MAO), reduz os níveis de serotonina, induz um efeito neuro-depressor, tem propriedade anestésica, tranquilizante, estabilizadora do humor e induz a redução de atividades mentais. A testosterona aumenta a proliferação, crescimento e sobrevivência celular no hipocampo.¹ Estas evidências sugerem que os esteroides sexuais, além de exercerem um efeito neuro-modulador cerebral, podem ter um efeito terapêutico sobre as disfunções afetivas e cognitivas da mulher na perimenopausa.

Embora os sintomas vasomotores (SVM), as alterações do sono, do humor e da cognição, possam estar relacionados diretamente com a redução dos estrógenos endógenos na Perimenopausa, evidências atuais mostram uma complexa interação multidirecional entre estas manifestações clínicas. Fogachos são fortemente correlacionados com as distúrbios do sono, medidas pela polissonografia (PSG), e parecem ser a principal causa dos distúrbios do sono que aparecem em até 50% das mulheres na Peri e Pós-menopausa.²

A interrelação entre os distúrbios do sono e as alterações do humor é bem definida na população geral e a mulher apresenta maior risco de desenvolver Depressão Maior e Transtornos de Ansiedade durante a Transição menopausal, principalmente, aquelas que apresentam SVM.³ Assim, tem sido sugerido que os SVM, interrompendo o sono, permitem a ocorrência de pensamentos ansiosos intrusivos durante os despertares noturnos, que irão predizer os distúrbios do humor durante o dia seguinte. Além disso, posteriormente, irão afetar negativamente tanto o adormecimento, quanto o despertar precoce, fechando um ciclo vicioso que tende a se autoperpetuar³.

As alterações polissonográficas do sono, correlacionadas aos SVM⁴, melhoram significativamente com a estrogênio-terapia⁵ e, possivelmente, com o uso da progesterona micronizada isolada em mulheres na Perimenopausa, parecendo ser uma boa opção para aquelas que ainda menstruam.⁶

O ensaio clínico KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) investigou, primariamente, os efeitos da terapia hormonal (TH) estrogênica (estrógenos conjugados 0,45 mg/dia ou estradiol transdérmico 50 mcg/dia, uso contínuo) associada a progesterona micronizada (200 mg/dia/ 12 dias / mês), na progressão da espessura da íntima média da carótida em mulheres na Perimenopausa, com no máximo três anos após a ocorrência da menopausa. Avaliou, secundariamente, os efeitos desses esquemas no sono, humor e na cognição. Foi observada uma redução significativa no *score* global do Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), da satisfação, qualidade, latência e distúrbios do sono, assim como nos *scores* dos SVM e suores noturnos, com o uso da TH comparada ao placebo. Entretanto, não foi observada uma correlação, estatisticamente significante, entre os índices médios de redução dos *scores* do PSQI e dos SVM, sugerindo que o efeito benéfico da TH no sono também seja mediado por outro mecanismo que não a melhora dos SVM.⁷

Uma revisão sistemática e metanálise avaliou diferentes esquemas de TH na qualidade do sono na Perimenopausa através da PSG e de medidas subjetivas obtidas através de diferentes inventários. Não foi observada nenhuma mudança, estatisticamente significante, no tempo total de sono, latência, eficiência do sono e número de despertares, quando avaliados pela PSG. Na análise subjetiva, entretanto, observou-se melhora, estatisticamente significante, na qualidade do sono com a estrogênio-terapia

oral ou transdérmica, em esquemas combinados, com o uso da progesterona micronizada ou do acetato de medroxiprogesterona, porém com um efeito mais favorável com o estradiol transdérmico e com a progesterona micronizada, desde que usados por pelo menos 6 meses. A metanálise concluiu que estradiol transdérmico combinado com a progesterona micronizada, por no mínimo 6 meses é o melhor esquema para o tratamento dos distúrbios do sono na Perimenopausa.⁸

Considerando a relação bidirecional entre a insônia e a depressão, é difícil determinar se a insônia na Perimenopausa está relacionada à elevada prevalência da depressão clínica ou sintomas depressivos durante este período ou ao *status* hormonal da Perimenopausa propriamente dito. Esquemas terapêuticos específicos para a abordagem da depressão relacionada à Menopausa ainda são discutidos.⁹

Algumas evidências têm mostrado que os efeitos da TH sobre a saúde mental depende do tipo de esquema hormonal, da via de administração e da população alvo.¹⁰ A estrogênio terapia, sobretudo a transdérmica, parece ter efeito antidepressivo de magnitude similar aos antidepressivos clássicos, quando administrados a mulheres na Perimenopausa com depressão maior, distímia ou sintomas depressivos, acompanhados ou não de SVM concomitantes.^{10,11} Entretanto, parece ser ineficaz como tratamento dos transtornos do humor em mulheres na Pós-menopausa. Este achado sugere uma possível janela de oportunidade para o uso efetivo da estrogênio terapia na terapêutica da depressão durante a Perimenopausa, mas não na Pós-menopausa.¹¹

Uma coorte prospectiva dinamarquesa acompanhou cerca de 190 mil mulheres em uso da TH sistêmica (E ou EP) a partir dos 45 anos, por 11 anos e observou um aumento, estatisticamente significativo, de cerca de 40%, na incidência de depressão, em mulheres sem antecedentes de depressão, a partir do 5º ano de uso. Observou, ainda, um aumento de mais de duas vezes em mulheres com antecedentes, a partir do 1º ano de uso. Os autores, no entanto, não ajustaram a incidência de depressão pela presença de SVM, considerado um significativo marcador de risco para a depressão.¹²

Um ensaio clínico avaliou a eficácia do estrogênio transdérmico associado à progesterona micronizada na prevenção de sintomas depressivos em mulheres eutímicas na Transição menopausal, sendo observada uma redução, estatisticamente significativa, de 15% no *score*

CES-D \geq 16% (diagnóstico de depressão). As evidências, entretanto, não são suficientes para a recomendação do uso preventivo da estrogênio terapia em mulheres assintomáticas na Perimenopausa.¹³

Alguns estudos clínicos têm avaliado o papel da estrogênio terapia na potencialização da resposta dos antidepressivos no tratamento da depressão ou sintomas depressivos na Peri e Pós-menopausa. De modo geral, foram observados efeitos positivos sobre o tratamento com antidepressivos. Em outro estudo, a estrogênio terapia não aumentou a resposta ou taxas de remissão dos sintomas induzidas pela sertralina, mas acelerou o início dos efeitos dos antidepressivos, comparados ao placebo. Isto sugere que a estrogênio terapia associada aos antidepressivos pode acelerar a recuperação de um episódio depressivo na Perimenopausa. Uma revisão sistemática, com poucos ensaios clínicos, demonstrou um incremento nos índices de resposta aos Inibidores da Recaptação da Serotonina (IRSS) administrados com a estrogênio terapia, quando comparados com o IRSS associado ao placebo.¹⁴ A potencialização dos antidepressivos, principalmente dos IRSS, associados aos estrogênios deve ser considerada com cautela, utilizando, preferentemente, quando a TH for indicada também para outras condições, como os SVM e suores noturnos, até que mais estudos confirmem esse benefício da estrogênio terapia.

Em relação à função cognitiva, os achados são divergentes. No estudo ELITE-Cog, o uso do estradiol oral associado à progesterona micronizada, em mulheres com até 6 anos ou mais de 10 anos de menopausa, não melhorou a função executiva, memória verbal ou habilidades cognitivas durante 5 anos de observação.¹⁵

Uma revisão sistemática e metanálise, que incluiu 10 ensaios clínicos randomizados e controlados, avaliou o efeito da TH em vários domínios da memória em mulheres na Pós-menopausa. Não foram observadas diferenças, estatisticamente significantes, nos padrões da memória imediata, memória tardia, memória visual precoce e tardia nas usuárias da TH, quando comparada ao placebo.¹⁶ Por outro lado, uma coorte prospectiva, de base populacional, observou em mulheres com mais de 40 anos, ao longo de pelo menos 7 anos de acompanhamento, uma redução progressiva do risco de demência (vascular, Alzheimer ou ambas) e em mulheres com depressão na Pós-menopausa, usuárias da TH, a partir do segundo ano de uso.¹⁷ Assim, outros estudos são necessários para confirmar a relação positiva entre a TH e a função cognitiva.

Conclusões:

1. Os SVM estão fortemente correlacionados à desordens do sono, medidas pela PSG, em mulheres na Transição menopausal.
2. As alterações polissonográficas do sono, correlacionadas aos SVM, melhoram significativamente, com a estrogenerioterapia e, possivelmente, com o uso da progesterona micronizada isolada em mulheres na Perimenopausa.
3. A estrogenerioterapia transdérmica combinada com a progesterona micronizada, por no mínimo 6 meses parece ser o melhor esquema para o tratamento dos distúrbios do sono na Perimenopausa, acompanhados ou não de SVM.
4. A TH parece ser melhor do que medicações específicas com ação no sistema nervoso central e seria a primeira linha de tratamento de insônia em pacientes na perimenopausa, mesmo que não apresentem fogachos. A TH com estrogenerioterapia transdérmica combinada com a progesterona micronizada, por no mínimo 6 meses, é o melhor esquema de TH preconizado.
5. Uma comprovada interrelação, entre os distúrbios do sono e as alterações do humor na mulher, aumenta o risco de Depressão Maior e Transtornos de Ansiedade durante a Transição menopausal, principalmente naquelas que apresentam SVM.
6. O uso da TH para o tratamento da depressão associada a SVM ou insônia, na Perimenopausa, deve ser considerado.
7. A maioria dos estudos sugere uma janela de oportunidade para o uso efetivo da estrogenerioterapia na terapêutica da depressão durante a Perimenopausa, mas não na Pós-menopausa.
8. A estrogenerioterapia pode potencializar a resposta dos antidepressivos no tratamento da depressão ou sintomas depressivos na Peri e Pós-menopausa.
9. Em relação à função cognitiva na mulher na Perimenopausa, o tratamento com TH apresenta resultados divergentes, sendo necessários mais estudos para chegar à conclusões definitivas.

Referências

1. Costa LOBF, Costa HLFF, Costa, MBF. Particularidades da Fisiologia Feminina. In: Transtornos Psiquiátricos na Mulher. Diagnóstico e manejo. Eds. Cantilino A, Neves MCL, Rennó Jr, J. 2023, Ed. Artmed, p. 1-16.
2. Thurston RC, Yuefang C, Kline CE et al. Trajectories of Sleep Over Midlife and Incident Cardiovascular Disease Events in the Study of Women's Health Across the Nation. *Circulation*. 2024;149:545–555. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066491
3. Jeon, GH. Insomnia in Postmenopausal Women: How to Approach and Treat It? *J. Clin. Med.* 2024, 13, 428. <https://doi.org/10.3390/jcm1302042>
4. Baker FC et al. Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition. *Sleep Med Clin* 2016, 13: 443–4562018
5. Prokai-Tatrai K and Prokai L (2024) The impact of 17b-estradiol on the estrogen-deficient female brain: from mechanisms to therapy with hot flashes as target symptoms. *Front. Endocrinol.* 14:1310432. doi: 10.3389/fendo.2023.1310432
6. Nolan BJ, Liang B, Cheung AS. Efficacy of micronised progesterone for sleep: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar 25;106(4):942-951. doi: 10.1210/clinem/dgaa873.
7. Cintron D, Lahr BD, Bailey KR. Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society.* 2017, 25:145-153. DOI: 10.1097/GME.0000000000000971
8. Pan Z, Wen S, Qiao X. Different regimens of menopausal hormone therapy for improving sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*, 2022. 29 (5): 627-635
9. Herson M. Hormonal Agents for the Treatment of Depression Associated with the Menopause *Drugs & Aging* (2022) 39:607–618.
10. Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ. Et al. Efficacy of Estradiol in Perimenopausal Depression: So Much Promise and So Few Answers. *Depression and Anxiety* 2015. 32:539–549.
11. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al, Board of Trustees for The North American Menopause Society (NAMS) and the Women and

- Mood Disorders Task Force of the National Network of Depression Centers. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause* 2018; 25:1069-1085.
12. Schmidt PJ, Wei SM, Martinez PE, et al. The short-term effects of estradiol, raloxifene, and a phytoestrogen in women with perimenopausal depression. *Menopause*. 2021 Jan 15;28(4):369-383. doi: 10.1097/GME.0000000000001724.
 13. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, et al. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75:149–157.
 14. Kleeblatt, J., et al., Efficacy of off-label augmentation in unipolar depression: A systematic review of the evidence. *European Neuropsychopharmacology* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.03.003>.
 15. Henderson VW, John JA, Hodis HN, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: A randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology*. 2016. PMID: 27421538.
 16. Chen L, Zheng W, Chen G et al. Menopausal hormone therapy does not improve some domains of memory: A systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol*. 2022, 2022 Sep 6:13:894883. doi: 10.3389/fendo.2022.894883. eCollection 2022.
 17. Kim H, Yoo J, Han K et al. Hormone therapy and the decreased risk of dementia in women with depression: a population-based cohort study. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2022, 14(1):83. doi: 10.1186/s13195-022-01026-3. 14:83.