

MECANISMOS NEUROENDÓCRINOS DOS TRANSTORNOS DO HUMOR NA TRANSIÇÃO MENOPAUSAL

Isabel C E Sorpreso e Comissão de Climatério SBRH

A transição menopausal ocorre frequentemente em um período marcado por mudanças biológicas, psicológicas e sociais. Alterações nas condições de saúde, sintomas vasomotores, distúrbios do sono, eventos estressantes e modificações nos papéis familiares e profissionais podem interagir e aumentar a vulnerabilidade a sintomas depressivos, ansiedade e instabilidade do humor. Essa vulnerabilidade, contudo, não é uniforme nem inevitável. História pessoal ou familiar de depressão, transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), depressão perinatal, adversidades na infância e exposição recente a eventos estressantes identificam grupos de maior risco.

Nesse contexto, os sintomas psicológicos não devem ser atribuídos automaticamente às alterações hormonais. A avaliação clínica deve considerar simultaneamente fatores endócrinos, psiquiátricos, psicossociais, medicamentosos e clínicos, incluindo distúrbios do sono, doenças da tireoide, anemia, uso de substâncias e efeitos adversos de medicamentos. As alterações neuroendócrinas da transição menopausal constituem um dos componentes desse modelo multifatorial.

Durante a transição menopausal, a redução progressiva da reserva folicular é acompanhada por maior variabilidade das concentrações de estradiol, ciclos anovulatórios e irregularidade na produção de progesterona, aumento de FSH (hormônio folículo estimulante) com recrutamento folicular acelerado e episódios de hiperestimulação dos folículos remanescentes, resultando em acentuada variabilidade do estradiol, que pode alternar entre níveis elevados e reduzidos.

O estradiol modula diferentes sistemas envolvidos na regulação do humor, incluindo as vias serotoninérgica, dopaminérgica, noradrenérgica e glutamatérgica. Também participa da plasticidade sináptica, da expressão de fatores neurotróficos e da regulação de circuitos cerebrais relacionados à recompensa, à memória, ao processamento emocional e à resposta ao estresse. As oscilações do estradiol podem, em mulheres biologicamente suscetíveis, comprometer a estabilidade desses sistemas e favorecer sintomas depressivos, ansiedade, anedonia e maior reatividade emocional.

O estradiol também influencia a neurotransmissão serotoninérgica por meio da modulação da síntese e da disponibilidade de serotonina, de seus receptores, do transportador de serotonina e da atividade da monoamina oxidase. Esses efeitos não devem ser interpretados como uma relação causal simples, mas como parte de

uma interação complexa entre hormônios, neurotransmissores, sono, estresse e vulnerabilidade individual.

Adicionalmente, os neurônios KNDy — que coexpressam kisspeptina, neurocinina B e dinorfina — são sensíveis ao feedback estrogênico. A redução do estradiol durante a transição menopausal diminui esse feedback inibitório, aumentando a atividade do sistema KNDy/NKB, alterando sua comunicação com áreas pré-ópticas do hipotálamo, responsáveis pela termorregulação, mecanismo central na gênese dos sintomas vasomotores. A kisspeptina e seus receptores também estão presentes em regiões límbicas, como a amígdala e o hipocampo, sugerindo possíveis efeitos sobre o sono, o humor, a memória e outros comportamentos; entretanto, a participação direta dos neurônios KNDy nessas manifestações ainda não está completamente estabelecida e permanece em investigação.

A alopregnanolona é um neuroesteroide sintetizado a partir da progesterona. Inicialmente, a progesterona é convertida em 5 α -diidroprogesterona pela enzima 5 α -redutase; posteriormente, a 3 α -hidroxiesteroide desidrogenase converte a 5 α -diidroprogesterona em alopregnanolona.

A alopregnanolona atua como modulador alostérico positivo dos receptores GABA(A), potencializando a neurotransmissão inibitória no sistema nervoso central. Em determinadas concentrações e condições fisiológicas, exerce efeitos ansiolíticos, sedativos e anticonvulsivantes. Sua ação, entretanto, depende não apenas da concentração circulante, mas também da composição, da sensibilidade e da capacidade de adaptação dos receptores GABA(A). Em condições fisiológicas, os receptores GABA(A) modificam sua composição e sensibilidade em resposta às oscilações da alopregnanolona.

Algumas mulheres apresentam plasticidade inadequada desses receptores e, conseqüentemente, menor capacidade de adaptação às variações dos neuroesteroides. Nesses casos, elevações ou reduções rápidas da alopregnanolona podem produzir respostas paradoxais, caracterizadas por irritabilidade, ansiedade, labilidade afetiva e maior sensibilidade ao estresse. Esse mecanismo é particularmente relevante para o TDPM, entendido atualmente não como consequência de concentrações necessariamente anormais de estradiol ou progesterona, mas como expressão de sensibilidade cerebral alterada às oscilações hormonais e aos neuroesteroides derivados da progesterona. Durante a transição menopausal, a irregularidade da ovulação e as oscilações imprevisíveis de progesterona e alopregnanolona podem reproduzir, em mulheres vulneráveis, mecanismos semelhantes aos observados nos transtornos afetivos relacionados ao ciclo reprodutivo. A exposição cumulativa ao estresse pode amplificar a vulnerabilidade neuroendócrina. Experiências adversas na infância, abuso, disfunção familiar crônica, dificuldades socioeconômicas, violência e eventos estressantes recentes estão associados a maior risco de TDPM e transtornos depressivos.

Essas experiências podem produzir alterações persistentes na regulação do eixo HHA e nos circuitos cerebrais responsáveis pelo processamento de ameaças e pela regulação emocional. Na transição menopausal, a combinação entre vulnerabilidade prévia, oscilação dos esteroides ovarianos, sintomas vasomotores, comprometimento do sono e novos estressores psicossociais pode ultrapassar a capacidade adaptativa individual e precipitar manifestações clínicas.

As concentrações circulantes de testosterona diminuem gradualmente ao longo da vida adulta, sem uma queda abrupta atribuível exclusivamente à menopausa

natural. Embora os androgênios participem de funções sexuais, metabólicas e neurológicas, ainda não está estabelecido que a redução da testosterona seja causa direta de depressão ou comprometimento cognitivo em mulheres na meia-idade.

Um estudo piloto observacional com mulheres na peri e pós-menopausa encontrou melhora autorreferida de sintomas do humor e da cognição após quatro meses de testosterona transdérmica. Entretanto, a ausência de grupo placebo, a seleção das participantes e o caráter observacional impedem estabelecer causalidade. Os resultados devem ser considerados exploratórios e necessitam de confirmação em ensaios clínicos randomizados.

Ainda, recente estudo de coorte retrospectiva com 920 mulheres com 448 (48,7%) na perimenopausa e 435 (47,3%) na pós-menopausa que iniciaram ou otimizaram a THM, com 44,59% de melhora global na pontuação média do Meno-D diminuiu 44,59% (IC 95% -46,83% a -42,34%, $p < 0,001$) após um acompanhamento médio de 107 dias. Os sintomas de humor melhoraram significativamente ($p < 0,01$ por sintoma). A melhora ocorreu tanto em mulheres na perimenopausa quanto na pós-menopausa. Todos os regimes de THM melhoraram a saúde mental, incluindo diferentes tipos de progestágenios, e testosterona, e a estratégia de otimização da THM (utilizadoras de THM tratadas com uma dose mais elevada de estradiol versus adição de testosterona versus dose mais elevada de estradiol e testosterona, 34,70%, 43,93% e 43,25%, respectivamente, $P = 0,38$).

Até o momento, a única indicação para terapia com testosterona sustentada por consenso internacional é o tratamento do transtorno do desejo sexual hipoativo em mulheres na pós-menopausa, após avaliação biopsicossocial adequada. Não existem evidências suficientes para recomendar testosterona como tratamento de depressão, ansiedade, fadiga ou alterações cognitivas relacionadas à menopausa.

Implicações para o cuidado clínico

O atendimento à mulher na transição menopausal deve incluir rastreamento sistemático de sintomas depressivos, ansiedade, ideação suicida, distúrbios do sono, sintomas vasomotores, uso de substâncias e fatores psicossociais. Antecedentes de depressão, TDPM, depressão perinatal e trauma devem ser valorizados como marcadores de vulnerabilidade.

A terapia hormonal da menopausa permanece indicada principalmente para sintomas vasomotores e síndrome geniturinária, considerando benefícios, riscos, idade, tempo desde a menopausa e preferências da paciente. Há evidências de possível efeito antidepressivo do estrogênio, particularmente em mulheres na perimenopausa com sintomas vasomotores concomitantes. Entretanto, a terapia hormonal não está formalmente aprovada como tratamento isolado da depressão e não substitui antidepressivos e psicoterapia quando existe transtorno depressivo maior.

A chamada “janela de oportunidade” — início da terapia hormonal antes dos 60 anos ou dentro de dez anos da menopausa — refere-se principalmente à relação benefício–risco do tratamento dos sintomas menopausais e não constitui, isoladamente, indicação para tratamento dos transtornos do humor.

O cuidado integral exige escuta qualificada, reconhecimento do sofrimento psíquico e compreensão de que os sintomas resultam da interação entre mecanismos neuroendócrinos, experiências de vida, condições clínicas e contexto social. A integração entre ginecologia, outros clínicos, psiquiatria e psicologia permite individualizar o tratamento e evitar tanto a medicalização indiscriminada quanto a atribuição reducionista de todo sofrimento emocional às flutuações hormonais.

Referências

- Fidecicchi T, et al. Neuroendocrine mechanisms of mood disorders during the menopausal transition. *Maturitas*. 2024. [Artigo](#).
- Gordon JL, Girdler SS, Meltzer-Brody SE, et al. Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model. *Am J Psychiatry*. 2015;172(3):227–236. [Texto completo](#).
- Gordon JL, Eisenlohr-Moul TA, Rubinow DR, Schrubbe L, Girdler SS. Naturally occurring changes in estradiol concentrations in the menopause transition predict morning cortisol and negative mood in perimenopausal depression. *Clin Psychol Sci*. 2016;4(5):919–935.
- Hantsoo L, Epperson CN. Allopregnanolone in premenstrual dysphoric disorder: evidence for dysregulated sensitivity to GABA(A) receptor-modulating neuroactive steroids across the menstrual cycle. *Neurobiol Stress*. 2020;12:100213. [Texto completo](#).
- Schüle C, Nothdurfter C, Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Prog Neurobiol*. 2014;113:79–87. [PubMed](#).
- Bixo M, Johansson M, Timby E, Michalski L, Bäckström T. Effects of GABA-active steroids in the female brain with a focus on the premenstrual dysphoric disorder. *J Neuroendocrinol*. 2018;30(2). [PubMed](#).
- Purdy RH, Morrow AL, Moore PH Jr, Paul SM. Stress-induced elevations of γ -aminobutyric acid type A receptor-active steroids in the rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(10):4553–4557. [PubMed](#).
- Hantsoo L, et al. The role of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in depression across the female reproductive lifecycle. *Front Endocrinol*. 2023;14:1295261. [Texto completo](#).
- Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause*. 2018;25(10):1069–1085. [PubMed](#).
- The North American Menopause Society. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794. [Documento](#).
- Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global Consensus Position Statement on the use of testosterone therapy for women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4660–4666. [Texto completo](#).
- Glynne S, Kamal A, Kamel AM, Reisel D, Newson L. Effect of transdermal testosterone therapy on mood and cognitive symptoms in peri- and postmenopausal women: a pilot study. *Arch Womens Ment Health*. 2025;28(3):541–550. [PubMed](#).
- Glynne S, Kamal A, McColl L, Newson L, Reisel D, Mu E, Hendriks O, Saini P, Gurvich C, Kulkarni J. Transdermal oestradiol and testosterone therapy for menopausal depression and mood symptoms: retrospective cohort study. *Br J Psychiatry*. 2026 May;228(5):409–418. doi: 10.1192/bjp.2025.101. Epub 2025 Jun 16. PMID: 40519046.
- Rance NE. Menopause and the human hypothalamus: evidence for the role of kisspeptin/neurokinin B neurons in the regulation of estrogen negative feedback. *Peptides*. 2009;30(1):111–122. doi: 10.1016/j.peptides.2008.05.016.
- Mittelman-Smith MA, Williams H, Krajewski-Hall SJ, McMullen NT, Rance NE. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin neurons in cutaneous

vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(48):19846-19851. doi: 10.1073/pnas.1211517109.

- Moore AM, Novak AG, Lehman MN. KNDy Neurons of the Hypothalamus and Their Role in GnRH Pulse Generation: an Update. *Endocrinology*. 2023 Dec 23;165(2):bqad194. doi: 10.1210/endocr/bqad194. PMID: 38170643; PMCID: PMC10768882.
- Sarah Glynne, Aini Kamal, Lynsey McColl, Louise Newson, Daniel Reisel, Eveline Mu, Olivia Hendriks, Pooja Saini, Caroline Gurvich and Jayashri Kulkarn
- Transdermal oestradiol and testosterone therapy for menopausal depression and mood symptoms: retrospective cohort stud