



ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Ano letivo 2015/2016

Abordagem da síndrome vasomotora, perturbações psíquicas e do sono na menopausa

Francisca de Brito Marinho Marques¹

Orientadora: Dr.^a Márcia Sofia Alves Caxide e Abreu Barreiro²

¹Estudante do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto. Nº de aluno: 201004884

Endereço eletrónico: franciscadbmm@gmail.com

² Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar do Porto. Diretora do Centro de Procriação Medicamente Assistida do Centro Hospitalar do Porto. Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Abordagem da síndrome vasomotora, perturbações psíquicas e do sono na menopausa

Resumo

O climatério é o período da vida da mulher em que ocorre a transição de um estado reprodutivo para um estado não reprodutivo. O fenómeno central do climatério é a menopausa, que se refere ao último período menstrual em consequência de falência ovárica definitiva.

A peri-menopausa associa-se a alterações significativas dos níveis das hormonas reprodutivas. A hormona folículo-estimulante aumenta, devido principalmente ao declínio do feedback negativo pela inibina, à medida que as reservas foliculares nos ovários diminuem. Os níveis de estradiol são variáveis durante a fase precoce da transição menopáusicas, antes de diminuírem para níveis baixos após a menopausa.

Em associação com este ambiente hormonal em modificação, há frequentemente uma elevada prevalência de sintomas vasomotores, humor deprimido e distúrbios do sono. O estado de hipoestrogenismo também exerce influência sobre outros sistemas, tais como o sistema genitourinário, cardiovascular, ossos, pele e faneras. A síndrome do climatério tem um impacto significativo na saúde e qualidade de vida da mulher.

A Terapêutica Hormonal de Substituição prescrita de forma individualizada, assume um papel fulcral no alívio da sintomatologia climatérica. Nos casos em que esta terapêutica está contraindicada, outros fármacos estão disponíveis.

A presente dissertação tem como objetivo rever o impacto clínico e a abordagem terapêutica farmacológica da síndrome vasomotora, perturbação depressiva e do sono, no período climatérico.

Palavras-chave: Menopausa; Sintomas vasomotores; Depressão; Sono; Terapêutica hormonal

Approach to the vasomotor syndrome, psychological and sleep disturbances during menopause

Abstract

The climacteric is the period of a women's life when a transition from a reproductive to a nonreproductive state occurs. The central phenomenon is the menopause, the last menstrual period due to definitive ovarian failure.

The approach to menopause is associated with significant changes in the hormonal milieu with an increase in follicle-stimulating hormone due principally to the decline in negative feedback from inhibin, as follicular reserves in the ovaries decline. Estradiol levels are erratic during the early menopausal transition, before declining to low levels after menopause.

In association with this changes, there is often an increased prevalence of vasomotor symptoms, depressed mood and sleep disturbances. The climacteric syndrome has a significant impact on a women's health and quality of life. The hypoestrogenic state also influences other systems, such as the genitourinary system, cardiovascular, bones, skin and nails.

Hormone therapy prescribed on an individual basis is crucial in alleviating climacteric symptoms. In cases in which it is contraindicated, there are other drugs available.

This article aims to review the clinical impact and pharmacological therapeutic approach of the vasomotor symptoms, depressed mood and sleeping problems, in the climacteric.

Key words: Menopause; Vasomotor symptoms; Depression; Sleep; Hormone therapy

Índice

Lista de abreviaturas e siglas	4
1. Introdução	5
2. Métodos	6
3. Fisiologia	6
4. Consequências precoces e tardias	7
5. Síndrome vasomotor	9
5.1 Epidemiologia.....	9
5.2 Fisiologia.....	10
5.3 Apresentação clínica.....	10
5.4 Fatores de risco.....	11
5.5 Impacto na qualidade de vida.....	14
5.6 Tratamento farmacológico hormonal.....	15
5.6.1 Benefícios e riscos.....	15
5.6.2 Mecanismo de ação.....	16
5.6.3 Modalidades terapêuticas.....	17
5.6.4 Vias de administração.....	18
5.6.5 Recomendações terapêuticas.....	19
5.7 Outras opções terapêuticas.....	20
6. Distúrbios do sono	21
6.1 Epidemiologia.....	21
6.2 Fatores relacionados.....	22
6.3 Apresentação e impacto clínico.....	23
6.4 Tratamento farmacológico.....	24
7. Perturbação depressiva	24
7.1 Epidemiologia.....	24
7.2 Fatores relacionados.....	25
7.3 Apresentação e impacto clínico.....	26
7.4 Tratamento farmacológico.....	26
8. Conclusão	27
Agradecimentos	28
Referências bibliográficas	29

Lista de abreviaturas e siglas

DIU: dispositivo intrauterino

FSH: hormona folículo-estimulante

GABA: ácido gama-aminobutírico

GnRH: hormona libertadora de gonadotrofinas

HDL: *high-density lipoprotein* - lipoproteína de alta densidade

IMC: índice de massa corporal

LH: hormona luteinizante

NREM: movimento não rápido dos olhos

OPG: osteoprotegerina

RANKL: ligante do receptor ativador do fator nuclear KappaB

REM: movimento rápido dos olhos

SNRIs: inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

SSRIs: inibidores seletivos da recaptção da serotonina

SVM: sintomas vasomotores

SWAN: *Study of Women's Health Across the Nation*

THS: terapêutica hormonal de substituição

1. Introdução

A menopausa designa o momento do último período menstrual, como consequência de falência ovárica definitiva.¹ O diagnóstico clínico é estabelecido retrospectivamente após 12 meses consecutivos de amenorreia e ocorre habitualmente entre os 45 e 55 anos de idade.¹

A confirmação diagnóstica é realizada através do doseamento dos níveis séricos de hormona foliculo-estimulante (FSH), que será superior a 40 mUI/ml, e do estradiol, que será inferior a 20-30 pg/ml.²

A menopausa pode ser natural, ocorrendo em média aos 51 anos de idade,³ ou iatrogénica, resultante de ooforectomia cirúrgica bilateral, ação de fármaco citostático ou radioterapia.²

É ainda classificada como precoce se ocorre antes dos 40 anos, e tardia se ocorre após os 55 anos de idade.²

O climatério é o período da vida da mulher em que ocorre um declínio progressivo da função ovárica e que marca a transição de um estado reprodutivo para um estado não reprodutivo. Sendo a menopausa o fenómeno central do climatério, este engloba os períodos da pré-menopausa, peri-menopausa e pós-menopausa.^{1,2}

A pré-menopausa inicia com o declínio da função ovárica e termina na menopausa. A peri-menopausa abrange a pré-menopausa e até um ano após a menopausa; tem duração típica de 6 anos ou mais⁴ e marca o início das alterações endócrinas, alterações do ciclo menstrual e sintomas relacionados com a menopausa. A transição menopáusicas corresponde à peri-menopausa, mas termina no último período menstrual. A pós-menopausa inicia-se com a última menstruação.^{1,2}

Com o aumento da esperança média de vida, milhões de mulheres em todo o mundo passam cerca de 30-40% da sua vida na pós-menopausa.^{2,5}

Oito em cada dez mulheres experiencia sintomas menopáusicos, cuja duração habitual é cerca de 4 anos após o último período menstrual. Contudo, em 10% das mulheres os sintomas podem permanecer até 12 anos. Além disso, 25% apresenta sintomas graves, que podem afetar significativamente a qualidade de vida.⁵

Com efeito, a deteção, acompanhamento e minimização das consequências físicas e psicológicas inerentes à menopausa, torna-se cada vez mais importante na garantia de uma boa saúde em geral e qualidade de vida das mulheres.

Nesta dissertação proponho rever as repercussões clínicas e tratamento farmacológico da síndrome vasomotora, perturbação depressiva e do sono, no período climatérico.

2. Métodos

Para a elaboração desta monografia foram pesquisados artigos científicos nas bases de dados *Pubmed*, *Science Direct* e *SCIELO*, bem como material relevante nos Websites da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Internacional de Menopausa e Sociedade Norte-Americana de Menopausa.

As palavras-chave utilizadas foram “*Menopause*”, “*Vasomotor symptoms*”, “*Depression*”, “*Sleep*” e “*Hormone therapy*”.

A pesquisa foi limitada a artigos em inglês e português e no total foram analisados artigos publicados entre 1999 e 2015.

3. Fisiologia

No período anterior à menopausa, a secreção pulsátil de hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo estimula a síntese e libertação de FSH e hormona luteinizante (LH) pela hipófise anterior. A FSH atua nos folículos ováricos, estimulando a produção de estradiol e inibina B. Por sua vez, o estradiol e inibina B exercem feedback negativo sobre o eixo hipotálamo-hipófise. A produção e libertação de FSH e LH coordenada e no *timing* correto, permite o desenvolvimento folicular, ovulação e menstruação.⁶

A menopausa natural resulta da perda da função ovárica, sendo este o passo final de uma complexa cascata de eventos que ocorrem no cérebro e nos ovários. Vários fatores, que ainda carecem de identificação e compreensão plenas, contribuem para o declínio da função ovárica e entrada na menopausa. Destacam-se fatores hormonais relacionados com o envelhecimento hipotalâmico e ovárico, fatores ambientais, genéticos, estilo de vida e doenças sistémicas.⁶

O envelhecimento hipotalâmico conduz à secreção dessincronizada de GnRH e compromete o *timing* do pico de LH. Estas alterações neuroendócrinas do sistema nervoso central, juntamente com o envelhecimento dos ovários (redução da massa e função folicular), impedem a maturação dos folículos ováricos, a produção hormonal de estradiol (níveis sofrem flutuação e declínio), inibina B e hormona anti-mulleriana (ambos os níveis diminuem) e também a ovulação. Finalmente, estes fenómenos levam a irregularidades do ciclo menstrual e regulação positiva da FSH.⁶

4. Consequências precoces e tardias

A carência estrogénica resultante da falência ovárica repercute-se em vários tecidos e órgãos, nomeadamente na pele e faneras, sistema nervoso central, genitourinário, cardiovascular e ósseo.

O período climatérico está frequentemente associado a determinados sinais e sintomas que constituem a “síndrome do climatério”.¹

A ocorrência e intensidade dos sintomas varia muito entre as mulheres e depende de fatores genéticos, ambientais, antropométricos, raça e estilo de vida.⁶ Além disso, a intensidade dos sintomas relaciona-se com a rapidez de instalação da insuficiência estrogénica.²

As manifestações precoces relacionam-se com a flutuação dos níveis estrogénicos.² Incluem irregularidades menstruais e amenorreia, sendo que aproximadamente 90% das mulheres experimenta alterações do ciclo menstrual nos 4 a 8 anos que antecedem a menopausa natural.^{2,7} Relativamente aos sintomas, os mais comuns são os sintomas vasomotores (SVM), ou seja, calores, afrontamentos e suores noturnos. Outros sintomas frequentes são distúrbios do sono e perturbações psíquicas.^{1,5} Estes sintomas serão discutidos detalhadamente noutra secção do texto.

Mialgias e artralguas também são frequentes na pós-menopausa e estão fortemente associadas aos SVM.^{6,8} Das mulheres com SVM muito intensos, 60.2% apresenta também mialgias e artralguas intensas ou muito intensas. A gravidade de ambas correlaciona-se com o aumento da atividade simpática do sistema nervoso central, que por sua vez também está envolvido na génese dos SVM.⁸ A sintomatologia músculo-esquelética está também relacionada com a presença de humor depressivo.⁶

Também pode haver exacerbação de enxaquecas na peri-menopausa, devido em parte às flutuações hormonais.⁹ A enxaqueca sem aura, contrariamente à enxaqueca com aura, frequentemente melhora de frequência e gravidade após a menopausa.⁷

As manifestações tardias relacionam-se com a carência estrogénica.² Incluem alterações cutâneas, nomeadamente rugas, perda de elasticidade, espessura e resistência da pele. A queda do cabelo e pilosidade excessiva são comuns na peri e pós-menopausa, sendo influenciadas pelo hiperandrogenismo relativo.^{2,7}

Também é frequente a síndrome genitourinária da menopausa, resultante da atrofia dos tecidos delimitadores da vagina, vulva, bexiga e uretra, em consequência do hipoestrogenismo. As manifestações incluem secura vaginal, dispareunia, disfunção sexual, prurido, irritação, ardor e desconforto vulvovaginal, urgência miccional, disúria e

infecções urogenitais recorrentes.^{2,6,7} Está descrito que 27% a 60% das mulheres relatam sintomas moderados a graves de secura vaginal e dispareunia.¹⁰

Embora a prevalência da incontinência urinária aumente com a idade, não há uma associação forte entre esta condição e a menopausa.⁷ Num estudo longitudinal recente não se verificou uma relação significativa entre os níveis séricos de estradiol endógeno e o desenvolvimento ou agravamento de incontinência urinária em mulheres na perimenopausa.¹¹ Contrariamente aos SVM, que tendem a melhorar com o tempo, a síndrome genitourinária persiste ao longo da pós-menopausa, podendo prejudicar a saúde sexual e qualidade de vida em geral.⁶

Relativamente ao sistema ósseo, os estrogénios regulam o acoplamento dos processos de reabsorção e formação dos ossos. O declínio dos níveis de estrogénios leva ao desacoplamento da remodelação óssea, resultando em reabsorção excessiva. De facto, os osteoblastos aumentam a expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear KappaB (RANKL) e diminuem a síntese de osteoprotegerina (OPG); conseqüentemente, ocorre ativação dos osteoclastos, que por sua vez aumentam a reabsorção óssea. O déficit de estrogénios também favorece a síntese de esclerostina pelos osteócitos, contribuindo para a diminuição da formação óssea.⁶

Estes eventos podem ser agravados por alterações do metabolismo e remodelação óssea inerentes ao envelhecimento. Distúrbios da homeostasia do cálcio e vitamina D levam a hiperparatiroidismo secundário e conseqüente aumento da reabsorção óssea. Inatividade física e sarcopenia diminuem a estimulação mecânica dos osteócitos, contribuindo para a redução da formação óssea.⁶

A combinação de elevada reabsorção e reduzida formação óssea, provoca perda da massa e arquitetura óssea (osteoporose), com conseqüente risco de fraturas perante trauma mínimo.⁶

Os estrogénios também apresentam efeitos benéficos a nível vascular, metabólico e imune.⁶ Perante carência estrogénica, há ativação do sistema renina-angiotensina, aumento da endotelina e redução do óxido nítrico, provocando a nível vascular stress oxidativo, proliferação, inflamação, rigidez arterial e disfunção endotelial. O hipostrogenismo também aumenta o risco cardiovascular indiretamente, pois contribui para o desenvolvimento de adiposidade visceral, dislipidemia, insulino-resistência, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e inflamação crónica.⁶

Por outro lado, alterações relacionadas com o estilo de vida e envelhecimento concorrem para a prevalência aumentada de obesidade na pós-menopausa. Destacam-se

a redução do gasto energético por inatividade física frequentemente agravada por humor depressivo, sarcopenia e baixa taxa metabólica basal. Há um ganho ponderal médio de 2.3 kg na peri-menopausa.⁷ Embora a menopausa per se não esteja associada a ganho ponderal, conduz ao aumento da gordura corporal total e redistribuição adiposa com acumulação visceral.⁶ Todos estes eventos contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose, que por sua vez aumenta o risco de doença isquêmica cardiovascular e cerebrovascular.⁶

Ao nível do sistema nervoso central, os estrogênios promovem o crescimento e sobrevivência neuronal, função neural, sinaptogênese, limitam a resposta inflamatória e exercem ação neurotrófica em áreas envolvidas na memória e cognição, contribuindo para evitar distrofia e propensão para demência.^{6,12} A menopausa afeta a função cognitiva, particularmente a memória verbal e fluência verbal.⁶ Ademais, a carência estrogênica associa-se a déficit de concentração e memória recente e aumento do risco de doença de Alzheimer.² Apesar de o efeito parecer ser pequeno, as alterações cognitivas são frequentemente incomodativas. Contudo, embora a menopausa pareça estar associada a estas alterações, não pode ser assumido que a terapêutica estrogênica previne a deterioração cognitiva. É do consenso geral que a terapêutica estrogênica oral não deve ser prescrita para prevenir ou tratar o declínio cognitivo.⁶

5. Síndrome vasomotor

5.1 Epidemiologia

Os sintomas mais frequentes, característicos e incomodativos do período climatérico são os SVM, ou seja, os afrontamentos e suores noturnos.^{6,13,14} Está descrito que 60-80% das mulheres experimentam SVM em algum momento da transição menopáusica.¹³ Contudo, apresentam grande variabilidade interindividual em termos de frequência, duração e gravidade,¹⁰ dependendo de fatores raciais/étnicos, antropométricos, ambientais, genéticos e estilo de vida.⁶

Em termos gerais, o pico de ocorrência e frequência acontece na peri-menopausa tardia e nos primeiros anos da pós-menopausa, embora em alguns casos persistam por vários anos após a menopausa. Ocasionalmente, surgem na fase tardia da vida reprodutiva e antes do início das alterações menstruais, ou então vários anos após a menopausa.^{6,13}

Em termos concretos, a prevalência aumenta abruptamente nos 2 anos anteriores ao último período menstrual e o pico verifica-se 1 ano após esse momento. Em 50% dos casos, os sintomas persistem após 4 anos do último período menstrual e em 10% após 12 anos.¹⁵

Adicionalmente, mais de 50% das mulheres peri-menopáusicas experimentam SVM frequentes, isto é, pelo menos 6 dias com sintomas nas 2 últimas semanas. Neste caso, duram aproximadamente 7.4 anos e persistem por 4.5 anos após o último período menstrual.¹⁶

As mulheres afro-americanas apresentam a duração mais longa, 10.1 anos. As perturbações da ansiedade, stress e depressão, também estão associados a uma duração mais longa.¹⁶

5.2 Fisiologia

A fisiologia precisa não é conhecida, mas admite-se que resulta de distúrbios no centro termorregulador hipotalâmico, nomeadamente do estreitamento da zona térmica neutra.^{6,14} Esta disfunção está associada às flutuações e declínio dos níveis de estrogénio, após exposição prévia a esta hormona. Envolve alterações em neurotransmissores cerebrais (aumento da atividade dos recetores centrais serotoninérgicos e noradrenérgicos) e também na reatividade vascular periférica.^{6,10,14} Pequenas elevações da temperatura central excedem aquela zona e desencadeiam mecanismos de dissipação de calor, tais como vasodilatação periférica e sudorese.⁶

Em termos genéticos, constatou-se que polimorfismos nos genes que codificam o recetor do estrogénio alfa e enzimas envolvidas na síntese e conversão de estrogénios, podem prever a probabilidade de desenvolver SVM. Porém, não se sabe se estes fatores genéticos atuam no cérebro, ou periféricamente no sistema nervoso autónomo, na vasculatura, ou noutros sistemas potencialmente envolvidos.¹³

5.3 Apresentação clínica

Os afrontamentos caracterizam-se por episódios súbitos de sensação de calor intenso na face, pescoço e tórax, que duram 1 a 5 minutos e são acompanhados frequentemente por sudorese profusa e rubor cutâneo e por vezes palpitações.^{6,14} Envolvem inicialmente vasodilatação súbita marcada e posterior vasoconstrição.¹⁴ Podem ser espontâneos ou desencadeados por vários fatores, incluindo situação embaraçosa, alteração súbita da temperatura ambiental, stress, consumo de álcool, cafeína e bebidas quentes.¹⁴

A presença de SVM clássicos em mulheres em idade climatérica não requer avaliação adicional, exceto se existe suspeita de outras causas.¹⁷ De facto, há outras causas de rubor cutâneo (*flushing*), além da menopausa ou estado de carência estrogénica que são importantes excluir, especialmente em mulheres com apresentação atípica e/ou não respondedoras ao tratamento dirigido aos sintomas menopáusicos.¹⁴

Há dois tipos de rubor cutâneo. O rubor autonómico ou termorregulador é o mais comum, caracteriza-se por rubor e diaforese e envolve ativação do sistema nervoso autónomo. Pode ser devido à menopausa, exercício físico, febre, exposição ao calor, estado emocional e doenças neurológicas.¹⁴

O rubor vasodilatador apenas cursa com rubor e deve-se à ação de substâncias vasoativas endógenas ou exógenas. Entre outros, pode dever-se a rosácea, hipertiroidismo, fármacos (ex: nitroglicerina, nifedipina, ácido nicotínico, tamoxifeno, inibidores seletivos da recaptção da serotonina em alta dose), alimentos contendo capsaicina, consumo de álcool em indivíduos com deficiência da aldeído desidrogenase ou em combinação com certos fármacos, síndrome carcinoide, mastocitose ou feocromocitoma.¹⁴

5.4 Fatores de risco

Os SVM revelam diferenças significativas de acordo com a raça/etnia. As mulheres afroamericanas apresentam a maior taxa de relato de sintomas, enquanto que as chinesas e japonesas apresentam a menor taxa. As caucasianas e hispânicas apresentam taxas semelhantes.¹³ Estas variações são multicausais, mas ainda não foram totalmente elucidadas.

A experiência e relato de sintomas físicos, incluindo os vasomotores, são processos complexos e dependem, entre outros, da perceção individual do meio interno, fatores fisiológicos, psicológicos, demográficos e culturais. Isto pode contribuir para as diferenças observadas.^{13,18}

A elevada taxa de relato de SVM em mulheres afroamericanas poderá ser explicada por diferenças na perceção e tolerância ao desconforto térmico. Demonstrou-se que os afroamericanos têm níveis mais baixos de tolerância ao frio e calor, comparando com os caucasianos. Ademais, um maior número de afroamericanos classifica a sensação de calor como sendo desagradável, comparando com os caucasianos.¹⁸

Por vários anos admitiu-se que a obesidade exercia um papel protetor face aos SVM, pela presença de níveis mais elevados de estrogénios, devido à conversão dos androgénios em estrogénios no tecido adiposo.¹³

Contudo, a obesidade pode constituir um fator de risco durante a peri-menopausa precoce. Os mecanismos responsáveis por esta associação positiva não são bem compreendidos, mas podem relacionar-se com propriedades termorreguladoras e endócrinas do tecido adiposo.¹³

As mulheres com SVM infrequentes ou ausentes apresentam um índice de massa corporal (IMC) inferior (28 kg/m^2), comparando com as mulheres com sintomas mais frequentes (31 kg/m^2). Esta associação positiva entre o IMC e os SVM é mais consistente com um modelo termorregulador, em que o tecido adiposo atua como um isolador, impedindo a ação dissipadora de calor dos SVM, aumentando assim a sua frequência ou gravidade.¹³

Também é importante avaliar a associação entre a obesidade e os SVM, através da adiposidade. Uma elevada percentagem de gordura corporal total, bem como o ganho de gordura corporal de um ano para o outro, aumenta a probabilidade de ter sintomas. Além disso, uma elevada adiposidade abdominal, incluindo a adiposidade visceral e em particular a adiposidade subcutânea pelo seu efeito isolador significativo, está associada a uma maior probabilidade de ter afrontamentos.¹³

No modelo termorregulador, o tecido adiposo atua como isolador, impedindo a dissipação de calor, aumentando a frequência e gravidade dos afrontamentos. Ademais, as suas propriedades pró-inflamatórias podem atuar diretamente no sistema termorregulador central, aumentando os afrontamentos.¹⁹

No modelo endócrino, as adipocinas pró-inflamatórias na peri-menopausa precoce podem ter efeito deletério na função ovárica, que ainda está intacta.¹⁹ Contrariamente, a associação positiva entre a obesidade e os SVM não é aparente na peri-menopausa tardia e pós-menopausa, altura em que a função ovárica já cessou e o tecido adiposo tornou-se na fonte primária de estrogénios. Saliente-se que o controlo para os níveis de estradiol tem pouco impacto nos resultados observados, logo outros fatores poderão ser importantes.¹⁹

Relativamente ao estilo de vida, o consumo de tabaco é o fator mais claramente associado aos SVM. As fumadoras têm uma probabilidade aumentada em 60% de relatar estes sintomas, comparando com as não-fumadoras. Tem-se admitido que a associação entre o tabaco e os SVM é devida aos efeitos anti-estrogénicos daquele. No entanto, o

estudo *SWAN (Study of Women's Health Across the Nation)* demonstrou que diferenças nos níveis de estradiol endógeno não explicam esta associação.¹³

Outros fatores, tais como dieta e atividade física apresentam associações fracas ou inconsistentes com os SVM.¹³

História de abusos ou negligência infantil e baixo estatuto socioeconômico aumentam a probabilidade de relatar SVM na transição menopáusicas. Estas associações resultam provavelmente de interações entre fatores sociais, psicológicos e fisiológicos.¹³

Os SVM associam-se a uma diminuição da qualidade de vida ao nível do sono, humor e função cognitiva. Esta associação negativa é mais evidente nas mulheres com SVM mais frequentes.¹³

Existe uma forte associação positiva entre o relato de SVM e a autopercepção (medição subjetiva) de distúrbios da continuidade e qualidade do sono, incluindo despertar matinal precoce, início e manutenção do sono.¹³ Em contraste, não se verifica que a qualidade do sono medida objetivamente, através de polissonografia, difere de acordo com o relato de afrontamentos.²⁰

O afeto/humor negativo tem sido consistentemente associado aos SVM, pois aumenta a ocorrência e frequência destes, bem como a tendência para classificá-los como mais incomodativos. Por sua vez, os SVM também influenciam o estado de humor. Esta relação bidirecional não está totalmente esclarecida e provavelmente envolve uma complexa interação entre fatores fisiológicos e psicológicos.¹³

Verificou-se que é mais comum a presença de elevados níveis de sintomas depressivos e depressão clinicamente significativa durante a peri e pós-menopausa precoce, período em que os SVM são mais prevalentes.¹³

Os SVM podem preceder, suceder ou coocorrer com a depressão, sugerindo uma associação multicausal.^{13,21} Podem motivar distúrbios do humor, pois causam perturbações do sono, que é um importante fator de risco para depressão. Isto poderá explicar a ocorrência simultânea ou posterior de depressão, em relação aos SVM.¹³

As mulheres peri-menopáusicas com SVM têm maior probabilidade de desenvolver depressão após o início daqueles, comparando com as assintomáticas, embora estas associações possam dever-se a outros fatores relacionados com a depressão, tais como história prévia de perturbação da ansiedade e eventos de vida stressantes.¹³ Estes últimos podem ter uma maior contribuição (comparando com os SVM) para a inauguração de um episódio de depressão *major* em mulheres de meia idade.²²

Inversamente, os SVM podem ser uma manifestação inicial de distúrbios nos sistemas de neurotransmissores serotoninérgico e noradrenérgico, também envolvidos na patogénese da depressão. Isto sugere que alterações no sistema nervoso central aumentam a vulnerabilidade tanto para SVM, como para depressão.¹³

Num estudo longitudinal, constatou-se que é mais provável o relato de sintomas depressivos preceder, do que suceder, o relato de afrontamentos (24% *versus* 8%). O intervalo de tempo entre o relato de ambos foi de aproximadamente 1.5 anos.²¹

Não obstante, a observação de que os SVM ocorrem na ausência de depressão e de que a depressão ocorre em mulheres de meia idade sem SVM, indica que uma condição não é requerida para a outra se manifestar.¹³

Relativamente à função cognitiva, no estudo *SWAN* verificou-se uma diminuição transitória da capacidade de aprendizagem durante a peri-menopausa, que resolveu na pós-menopausa. Esta observação não apresentou relação com os SVM medidos por autorrelato.¹³

Em contraste, quando os SVM são medidos objetivamente, verifica-se uma relação inversa entre aqueles e a performance cognitiva. Isto sugere que alterações fisiológicas envolvidas na génese dos SVM podem estar ligadas diretamente e centralmente à função cognitiva.¹³

5.5 Impacto na qualidade de vida

Em 20-25% dos casos os SVM exercem um impacto negativo na qualidade de vida. Interferem nas atividades da vida diária, atividade profissional e sono, provocando fadiga, défice de concentração e sintomas depressivos. Isto por sua vez afeta a vida familiar, social e relação com o parceiro.¹⁴

A qualidade de vida da mulher na meia idade não é determinada apenas pela saúde geral e sintomas menopáusicos. Inclui também a perceção do seu *life status* inserido na sua cultura e sistema de valores, sendo influenciada pelos seus objetivos, expectativas e preocupações. A avaliação da qualidade de vida é realizada através de escalas e é considerada um importante *outcome* terapêutico.⁷

5.6 Tratamento farmacológico hormonal

A síndrome climatérica está relacionada com a diminuição da produção ovárica de estrogénios. As opções para tratamento das consequências desta carência hormonal constituem a "Terapêutica Hormonal de Substituição (THS)".¹

5.6.1 Benefícios e riscos

A terapêutica estrogénica (com ou sem progestagénio) é o tratamento mais eficaz dos SVM moderados a graves, sendo esta a indicação primária.²³ Revelou eficácia em cerca de 90% das mulheres com afrontamentos, reduzindo a sua frequência em 75-95%.²⁴ Os benefícios suplantam os riscos na maioria das mulheres saudáveis sintomáticas que iniciam THS com menos de 60 anos de idade, ou dentro de 10 anos após a menopausa.^{7,23}

As perturbações do humor e do sono também podem melhorar com esta terapêutica.^{1,25}

Outros benefícios, que não serão aprofundados neste trabalho, incluem o tratamento da atrofia e sintomatologia genitourinária, menopausa precoce (pelo risco aumentado de osteoporose, doença cardiovascular e sintomas menopáusicos severos, é aconselhado fazer THS sistémica pelo menos até à idade habitual da menopausa natural), e prevenção da osteoporose pós-menopáusicas e fraturas associadas.^{1,23,26}

As contra-indicações absolutas para o uso de progestativos e estrogénios associados, são a doença hepática aguda e tromboembolismo agudo; para progestativos, o meningioma; para os estrogénios, a hemorragia genital não esclarecida e tumores hormono-dependentes, nomeadamente cancro da mama.^{1,5,27}

As contra-indicações relativas para ambos são porfiria, enxaqueca, doença cardiovascular estabelecida e antecedentes de tromboembolismo. Para os estrogénios, são também os miomas, endometriose, insuficiência hepática e trombofilia.¹

O aumento do risco de cancro da mama atribuível à THS é pequeno e está primariamente relacionado com a adição de um progestagénio à estrogenoterapia e com a duração do uso.²⁷ O risco diminui após cessar o tratamento, regressando aos valores basais após 5 anos de suspensão.^{1,5}

A estrogenoterapia isolada associa-se a pequena ou nenhuma alteração no risco de cancro da mama, enquanto que a terapêutica estroprogestativa pode associar-se a um aumento do risco.⁵ Verifica-se um aumento do risco com o uso de terapêutica estroprogestativa por mais de 3 a 5 anos. Com a terapêutica estrogénica não se observou um risco acrescido após 7 anos de uso, embora possa aumentar com o uso mais prolongado.^{7,23}

A evidência atual é insuficiente para concluir que o uso a longo prazo de terapêutica estrogénica ou estroprogestativa melhora os *outcomes* cardiovasculares, pelo que a THS não está indicada na prevenção primária ou secundária da doença coronária.²⁸

A iniciação de THS em mulheres com mais de 60 anos de idade ou há mais de 10 anos na pós-menopausa pode associar-se a um aumento do risco de eventos coronários nos primeiros 2 anos de tratamento, decrescendo desde então.^{29,30} Noutros estudos, a THS não teve efeito significativo no risco de doença coronária.^{31,32}

A terapêutica estrogénica e estroprogestativa não parece aumentar o risco de eventos coronários em mulheres saudáveis com menos de 60 anos de idade ou dentro de 10 anos após a menopausa.²⁹ Estes achados não são influenciados pela via de administração.⁵

A iniciação de estrogoterapia isolada pode reduzir a doença coronária e a mortalidade por todas as causas nas mulheres com menos de 60 anos de idade e dentro de 10 anos após a menopausa.^{5,27} A terapêutica estroprogestativa nesta população mostrou uma tendência semelhante para a mortalidade, mas mostrou redução não significativa da doença coronária.²⁷

O risco de tromboembolismo venoso e acidente vascular cerebral isquémico aumenta com o uso de THS oral estrogénica e estro-progestativa. O aumento do risco está dependente de outros fatores associados, mas antes dos 60 anos de idade estes eventos são raros e o risco absoluto é baixo. A terapêutica transdérmica parece acarretar um risco inferior.²⁷ O risco de tromboembolismo venoso é superior no primeiro ano de tratamento e cessa após suspensão.¹

5.6.2 Mecanismo de ação

Os efeitos dos progestativos são modulados pelos recetores da progesterona. Interagem ainda com recetores de androgénios, mineralocorticóides, glucocorticóides e estrogénios.¹

No endométrio diminuem a regulação dos recetores dos estrogénios (interferindo com as ações genómicas dos estrogénios), diminuem a atividade mitótica e aumentam o estroma.¹ Na mama os progestagénios atuam como mitogéneos, podendo estimular as células epiteliais.³³ A terapêutica combinada parece aumentar o risco de cancro da mama.⁷

Alguns progestativos com maior potência androgénica devem ser evitados em mulheres com risco cardiovascular, pois podem atenuar os efeitos benéficos dos estrogénios sobre o perfil lipídico (elevação do colesterol HDL) e vasos (vasodilatação e ação anti-inflamatória). Ademais, provocam intolerância à glucose e hiperinsulinismo.¹

Os estrogénios são hormonas endógenas com múltiplas ações fisiológicas, que podem ser explicadas pela diferente distribuição tecidual dos recetores de estrogénio: alfa e beta no sistema nervoso central e ovário; alfa na mama, fígado e útero; beta nos vasos sanguíneos, osso, pulmão e trato urogenital.¹ Durante a peri-menopausa os níveis de estradiol (potente) diminuem e os de estrona (fraco) aumentam.³³

A resposta ao declínio dos estrogénios varia entre indivíduos e de órgão para órgão, influenciando a suscetibilidade aos tratamentos. Os diversos tipos de estrogénios têm eficácia terapêutica equivalente.¹

5.6.3 Modalidades terapêuticas

Os estrogénios isolados são administrados ininterruptamente e constituem a primeira linha de tratamento das mulheres histerectomizadas sem endometriose ou cancro hormonodependente.¹ A adição de progestagénio à estrogénoterapia sistémica é requerida na presença de útero.²⁷

Na peri-menopausa, quando surgem as irregularidades menstruais e após avaliação do endométrio, deve ser instituído um regime progestagénico cíclico (1ª linha), até cessarem as hemorragias de privação (sinal de hipoestrogenismo), com o objetivo de prevenir a hiperplasia endometrial. O seu uso durante o tratamento hormonal da pós-menopausa é importante para contrariar os efeitos proliferativos dos estrogénios a nível endometrial, reduzindo o risco de hiperplasia e cancro. Na THS os progestativos devem ser usados o menor número de dias possível, logo os esquemas cíclicos são preferíveis aos contínuos.^{1,2}

A terapêutica progestagénica é uma opção, embora não recomendada, para tratar os SVM. Não é tão eficaz como a estrogénoterapia e os dados sobre perfil de segurança a longo prazo são limitados.^{7,33}

Estroprogestativo cíclico consiste na combinação de um estrogénio durante 21/28 dias, com um progestativo nos últimos 10 a 14 dias. Existe habitualmente hemorragia de privação. É indicado para tratar as irregularidades menstruais após avaliação do endométrio (2ª linha) e SVM da peri-menopausa. Também está indicado na menopausa precoce e na mulher que deseja manter a hemorragia.¹

Estroprogestativo contínuo implica a associação diária e sem pausas de um estrogénio e um progestativo. Por norma não há hemorragia de privação, podendo surgir *spotting*. Para evitar os efeitos sistémicos dos progestativos, pode-se optar por dispositivo intrauterino

(DIU) com libertação intrauterina de um progestativo. Está indicado em mulheres que não desejam ter hemorragia de privação, com epilepsia ou endometriose.¹

Tibolona é um regulador seletivo da atividade tecidual estrogénica, atuando como estroprogestativo contínuo. Interfere no metabolismo tecidual por bloqueio enzimático seletivo, podendo ter ação estrogénica, progestagénica ou androgénica. Tem ação agonista dos estrogénios no osso, cérebro e vagina; antagonista na mama e endométrio; mista no sistema cardiovascular e levemente androgénica no sistema nervoso central.¹ Além das indicações idênticas aos estroprogestativos contínuos, é adequada para alterações da libido e humor, tensão mamária, mastodinia, aumento da densidade mamográfica em antecedentes ou sob outras modalidades de THS, patologia benigna da mama e/ou útero.¹

A combinação bazedoxifeno (modulador seletivo do recetor do estrogénio) com estrogénio conjugado está aprovada para o tratamento de SVM moderados a graves e prevenção de osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com útero. O bazedoxifeno reduz o risco de hiperplasia endometrial induzido pelo estrogénio.⁷

5.6.4 Vias de administração

A via oral é preferível se existe hipercolesterolemia e alergia ou má adesividade da via transdérmica. Tem como vantagens o alívio mais rápido dos SVM, efeitos positivos no perfil lipídico e redução dos níveis de homocisteína. As desvantagens são o aumento dos triglicéridos, insulino-resistência na terapêutica combinada, aumento de marcadores inflamatórios de doença arterial, substrato da renina, litogenicidade biliar e hipercoagulação.^{1,34}

A via transdérmica evita o efeito de primeira passagem hepática. É preferível em caso de diabetes mellitus, litíase vesicular, hipertensão arterial, risco tromboembólico, cefaleias, epilepsia, hipertrigliceridemia, transplante hepático ou renal, hipocoagulação ou polimedicação. As vantagens são a estabilidade dos níveis séricos, minimizando as flutuações hormonais (relevante em caso de cefaleias e enxaquecas); menor efeito nos fatores de coagulação e não interfere com os níveis de triglicéridos e sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). As desvantagens são alergia ou má adesividade, efeito benéfico menos marcado no colesterol e alívio menos rápido da sintomatologia vasomotora.^{1,34}

A via mista (estrogénio oral ou transdérmico e DIU libertador de levonorgestrel) permite os benefícios sistémicos dos estrogénios, proteção local do endométrio, minimização dos

efeitos gerais dos progestativos, administração de estrogénios isolados em mulheres não hysterectomizadas, contraceção na pré-menopausa e controlo de hemorragias da peri-menopausa. As desvantagens relacionam-se com a aplicação do DIU e aceitabilidade do método.^{1,34}

A via vaginal tem efeito predominante a nível urogenital e reduzido efeito sistémico, não sendo eficaz no tratamento dos SVM.^{1,34}

5.6.5 Recomendações terapêuticas

Os SVM frequentemente melhoram na pós-menopausa.¹⁰ Contudo, o seu tratamento deve ser ponderado se são incomodativos, perturbam o sono ou afetam negativamente a qualidade de vida.^{7,27}

A decisão de iniciar, a modalidade, dose e duração do tratamento devem ser individualizados com base na gravidade dos sintomas e impacto na qualidade de vida, fatores de risco pessoais, relação risco/benefício, objetivos terapêuticos e atitudes da mulher face à menopausa e ao uso de fármacos.^{7,27}

Assim, antes de iniciar a THS, deve ser feita anamnese com ênfase para a idade da mulher, tempo desde a menopausa, risco de doença cardiovascular, cancro da mama, tromboembolismo venoso e acidente vascular cerebral;^{1,2,27} exame físico completo; ecografia preferencialmente transvaginal; perfil analítico; e mamografia. A densitometria óssea é facultativa para a THS, mas recomendada quando se pondera prescrever e monitorizar tratamentos específicos para a osteoporose em mulheres de risco.^{1,2}

Recomenda-se iniciar THS o mais precocemente possível após o início dos sintomas, de forma a maximizar a sua eficácia e segurança. A dose deve ser a mínima eficaz e a duração a mais curta possível, sendo o limite de 5 anos favorável e aconselhado.^{7,33}

A necessidade de tratamento deve ser periodicamente avaliada, pois a maioria apresenta melhoria dos SVM ao longo do tempo.

A extensão do uso de THS com a mínima dose eficaz é aceitável para tratar sintomas menopáusicos incomodativos persistentes, numa mulher informada sobre os riscos do uso de THS além dos 60 anos de idade, com vigilância clínica e na qual os benefícios suplantam os riscos.³⁵

Um tratamento eficaz requer estabelecer uma boa relação entre o médico e a mulher, privilegiar uma decisão informada, considerar as preferências pessoais, garantir que

compreende e é capaz de seguir as recomendações e avaliar periodicamente a resposta e adesão à terapêutica, ajustando-a quando necessário.⁷

5.7 Outras opções terapêuticas

Quando há contra-indicações ou a mulher não deseja fazer THS para aliviar os SVM menopáusicos, pode recorrer-se a alternativas que mostraram eficácia superior ao placebo, mas inferior ao estrogénio.^{36,37}

Porém, poucos estudos comparam diretamente as várias alternativas com a estrogénoterapia e entre si, logo não se pode concluir definitivamente sobre a eficácia relativa.^{37,38}

Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs) e os inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (SNRIs) associam-se a melhorias leves a moderadas dos afrontamentos.³⁸ Aqueles com reduções significativas incluem a paroxetina, escitalopram, citalopram, venlafaxina e desvenlafaxina. As reduções variam de 25% a 69%, com melhorias na frequência e gravidade de 27% a 61%. Observaram-se resultados menos significativos com a sertralina e fluoxetina.³⁸ Provavelmente por aumentarem os níveis cerebrais de serotonina, os SSRIs alargam a zona térmica neutra, melhorando os SVM.³³ A eficácia dos SSRIs e SNRIs no alívio dos SVM em mulheres menopáusicas não-depressivas, apoiam a teoria de que diferentes mecanismos atuam no alívio dos SVM e sintomas depressivos.³⁹

A paroxetina em baixa dose (7.5 mg/dia) parece ter a melhor evidência de eficácia e é o primeiro fármaco não hormonal aprovado para o tratamento de SVM moderados a graves associados à menopausa. Verifica-se melhorias na frequência e gravidade destes sintomas até 24 meses e melhorias na disrupção do sono, sem efeitos negativos a nível da libido ou ganho ponderal.^{36,38}

Os SSRIs, particularmente paroxetina e fluoxetina, podem inibir de forma potente o citocromo CYP2D6 e interferir com a metabolização do tamoxifeno no seu metabolito ativo (endoxifeno), reduzindo a eficácia daquele. Opções mais seguras para mulheres a usar tamoxifeno incluem venlafaxina e desvenlafaxina (SNRIs) ou escitalopram e citalopram (SSRIs).^{33,38} Um dos efeitos laterais dos SNRIs é a insónia.³³

A eficácia do estradiol em baixa dose na redução da frequência dos SVM pós 8 semanas de uso, parece ser ligeiramente superior à da venlafaxina, mas a diferença é pequena e de relevância clínica incerta. A redução da severidade dos sintomas foi semelhante para ambos, embora apenas significativa com o estradiol. Ambos foram bem tolerados.⁴⁰

A gabapentina, antiepilético análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA), demonstrou reduzir a frequência e severidade dos SVM. Pensa-se que afeta a regulação da temperatura corporal via modulação dos canais de cálcio dependentes da voltagem no hipotálamo.^{33,24} Em pequenos estudos randomizados, a gabapentina mesmo em baixa dose (300 *versus* 2.400 mg/dia) e após 12 meses de uso, parece ter eficácia significativa e comparável ao estrogénio (0.625 mg/dia) na redução da frequência e severidade dos afrontamentos, com poucos efeitos adversos. Porém, será necessário determinar a eficácia e *compliance* a longo-prazo.⁴¹ A sonolência como efeito lateral poderá ser útil em mulheres com distúrbios do sono derivados dos SVM. A pregabalina tem igual mecanismo de ação e também diminui os afrontamentos, mas não está tão bem estudada. Pode perturbar a memória ou concentração.^{36,38}

A clonidina, agonista adrenérgico alfa-2 centralmente ativo, mostrou eficácia modesta no alívio dos afrontamentos. É usada infreqüentemente devido aos efeitos adversos.³⁸ O mecanismo de ação pode relacionar-se com a diminuição da reatividade vascular periférica (por diminuição do *outflow* central adrenérgico).²⁴

Veralipride é um neuroléptico benzamídico usado em alguns países para controlar os SVM e parece ser uma opção segura.³⁶

Beta-bloqueadores têm sido sugeridos para reduzir palpitações e ansiedade, embora o seu impacto nos afrontamentos e insónia seja limitado.³⁶

Os fitoestrogénios são substâncias derivadas de plantas (ex: soja e linhaça), com atividade estrogénica, propostos para tratamento dos SVM.⁴² Num estudo recente de meta-análise, os fitoestrogénios parecem reduzir a frequência dos afrontamentos e ser bem tolerados, embora não sejam eficazes na redução dos restantes sintomas menopáusicos.⁴³

Contudo, a evidência geral sobre a eficácia na redução da frequência e gravidade dos SVM é insuficiente ou conflitosa e dados sobre o perfil de segurança a longo prazo (nomeadamente efeitos na mama e endométrio) são escassos.^{36,42,44}

6. Distúrbios do sono

6.1 Epidemiologia

A qualidade do sono geralmente deteriora-se com a idade e a transição menopáusicas parece contribuir para este declínio.^{10,45,46} Com efeito, as mulheres queixam-se mais frequentemente de redução da qualidade do sono à medida que entram na transição

menopáusica e aquelas com SVM são mais prováveis de relatar distúrbios do sono e cumprir critérios de insónia crónica.⁷

No estudo *SWAN* cerca de 38% das mulheres de meia idade relatam problemas de sono. A prevalência das queixas aumentou da pré-menopausa para a peri-menopausa tardia e estabilizou na pós-menopausa. Similar à maioria dos sintomas menopáusicos, a severidade e prevalência dos problemas de sono atingiu o pico durante a fase tardia da transição menopáusica.⁴⁵

A dificuldade de manutenção do sono em particular, mas também da iniciação do sono e despertares precoces matinais, são relativamente prevalentes na transição menopáusica.⁴⁶

Na pós-menopausa, a insatisfação global com o sono parece dever-se essencialmente a dificuldades de manutenção do sono. Estas resultam de despertares frequentes e sono agitado e estão fortemente relacionadas com os SVM.⁴⁷

6.2 Fatores relacionados

A associação entre a peri-menopausa e o relato de distúrbios do sono parece ser multifatorial. Verifica-se independentemente da idade e em mulheres sem SVM.⁴⁵ Ademais, a THS nem sempre é eficaz em tratar problemas do sono em mulheres de meia idade e mais velhas.¹⁰

De facto, além da idade (a partir dos 40 anos são frequentes as queixas de dificuldade em manter o sono), SVM (na meia idade, os afrontamentos estão associados a insónia crónica independentemente do status menopáusico; a associação é forte se são severos⁴⁸), alterações hormonais endógenas e estadios da transição menopáusica, outros fatores foram associados a sono de má qualidade. Incluem má higiene do sono, humor depressivo e ansioso (associados a dificuldade em adormecer e despertar precoce), dor crónica, artrite, reduzida atividade física, consumo de tabaco, raça caucasiana, baixo estatuto socioeconómico, baixa felicidade marital, fraca qualidade de vida e saúde debilitada auto-percebida^{10,45,49} A apneia do sono, síndrome das pernas inquietas e movimentos periódicos dos membros também devem ser considerados,¹⁰ pois aumentam com a idade e associam-se a insónia.⁴⁸

As alterações hormonais da transição menopáusica podem contribuir para distúrbios do sono de forma indireta através de alterações da termorregulação (mediação pelos afrontamentos) ou direta, através do ambiente hormonal em evolução.⁴⁶ A interação das

hormonas reprodutivas com os sistemas reguladores do sono-vigília não é bem compreendida. Sabe-se por exemplo que há recetores do estradiol em áreas cerebrais reguladoras do sono e que o eixo reprodutivo influencia o sistema da orexina, envolvido na regulação do sono-vigília.⁵⁰

Níveis de estradiol e inibina B baixos ou em declínio e FSH alta ou em elevação, foram associados a fraca qualidade do sono subjetiva em mulheres peri-menopáusicas.⁵⁰ Destacam-se reduções do estradiol relacionados com problemas em adormecer e despertares frequentes, e aumentos da FSH com despertares frequentes.⁴⁶

São escassos os estudos que associam os níveis das hormonas reprodutivas com medidas polissonográficas objetivas do sono.

Num estudo recente envolvendo mulheres perimenopáusicas, não se verificou uma correlação entre o estradiol e *outcomes* polissonográficos. Contudo, demonstrou-se uma associação positiva entre a FSH e medidas polissonográficas (níveis de vigília após início do sono e número de despertares) nas mulheres sem insónia, independentemente da idade, IMC e afrontamentos.⁵⁰ Isto não se verificou nas mulheres com insónia. Nestas, o padrão e qualidade do sono poderá ser influenciado por outros fatores inerentes à insónia, tais como hiperatividade psicofisiológica, ansiedade, depressão e elevada variabilidade noturna.⁵⁰

Por outro lado, não se verifica que a qualidade do sono medida de forma objetiva difere de acordo com o relato de afrontamentos.²⁰

Por fim, constata-se que os afrontamentos ocorrendo na primeira metade da noite estão associados a mais despertares, do que na segunda metade. Uma possível explicação é que o sono REM (movimento rápido dos olhos), que é mais frequente na segunda metade, suprime a termorregulação logo diminui o relato de afrontamentos e os despertares associados.⁴⁵

6.3 Apresentação e impacto clínico

Os distúrbios do sono provocam fadiga, sonolência diurna, alterações do humor, redução da qualidade de vida e aumento do risco de desenvolver doença cardiometabólica.^{10,45,49}

A avaliação clínica deve excluir certas patologias (ex: perturbação depressiva e ansiosa, doença pulmonar obstrutiva crónica, hipertiroidismo) e fármacos (ex: betabloqueadores, corticóides, descongestionantes) que podem contribuir para problemas de sono.⁴⁵

Os sintomas depressivos estão associados a distúrbios do sono independentemente do status menopáusico, logo devem ser considerados em todas as mulheres de meia-idade com perturbações do sono.⁴⁷

6.4 Tratamento farmacológico

Classicamente, a administração exógena de hormonas interfere com os sistemas cerebrais envolvidos na regulação do sono e com o seu ritmo circadiano. A progesterona afeta primariamente o sono NREM (movimento não rápido dos olhos); tem efeito sedativo e altera a arquitetura do sono tal como as benzodiazepinas, incluindo encurtamento da latência para o início do sono e redução dos despertares/vigília após o início do sono. O estrogénio aumenta a quantidade e diminui a latência para o sono REM.⁵¹

Na peri-menopausa, a THS pode ser considerada em mulheres com distúrbios do sono associados aos SVM.¹⁰ Em contraste, a medicação hipnótica não deve ser a primeira linha para o tratamento da insónia menopáusica.⁴⁷

Contudo, a THS isoladamente pode ser insuficiente para melhorar a qualidade do sono, pelo que a terapia cognitivo-comportamental é um adjuvante útil.^{45,49} A THS parece beneficiar maioritariamente as mulheres na pós-menopausa natural (melhoria em adormecer e manter o sono) e cirúrgica (melhoria em adormecer).⁴⁹

Para algumas mulheres, o conforto de que a qualidade do sono poderá melhorar em algum grau após a transição menopáusica é suficiente.⁴⁵

7. Perturbação depressiva

7.1 Epidemiologia

A depressão habitualmente surge na quarta década de vida e as mulheres apresentam aproximadamente o dobro do risco, comparando com os homens.¹⁰

De acordo com o *National Comorbidity Study*, as mulheres entre os 45 e 54 anos têm um risco de depressão *major* ao longo da vida de 21,8%. É nesta faixa etária, coincidente com os anos peri-menopáusicos, que se verificam maiores taxas de recorrência de depressão.⁵²

Há evidência de que a peri-menopausa representa um período de vulnerabilidade, com maior risco de desenvolver sintomas depressivos e possivelmente depressão clínica, comparando com a pré e pós-menopausa (tardia).¹⁰

Porém, embora os sintomas psicológicos sejam comuns, a maioria das mulheres não se torna clinicamente depressiva na transição menopáusica.⁷

7.2 Fatores relacionados

História prévia de depressão é um dos preditores mais fortes do desenvolvimento de sintomas depressivos (risco 13 vezes superior) e doença depressiva na transição menopáusica. O risco também está aumentado nas mulheres sem história de depressão, mas a prevalência é significativamente inferior.⁵²

Os SVM e perturbações do sono são potenciais fatores de risco.⁵² Admite-se que as mulheres com SVM apresentam risco aumentado de desenvolver humor deprimido, provavelmente porque aqueles provocam distúrbios do sono, posteriormente fadiga diurna e fraca qualidade de vida e subsequentemente sintomas depressivos. Mas a direção oposta também é observada, pelo que a depressão menopáusica pode ocorrer na ausência de SVM. Com efeito, é mais frequente os sintomas depressivos precederem os afrontamentos, quando co-existem.^{10,52} Apesar de partilharem eventos endócrinos, poderão ter diferentes mecanismos subjacentes e ser modulados por diferentes fatores exógenos ou endógenos, que ainda não foram determinados.⁵²

Outros fatores de risco independentes para humor depressivo durante a transição menopáusica incluem perturbação da ansiedade, eventos de vida stressantes (são comuns na meia idade e frequentemente coincidem com a transição menopáusica), elevado IMC, consumo de tabaco, idade mais jovem e raça (afroamericanas têm risco duplo).¹⁰ História de síndrome pré-menstrual ou depressão pós-parto também são importantes fatores de risco para perturbações do humor na meia idade.⁷

Em relação aos níveis das hormonas reprodutivas, alguns estudos sugerem possíveis associações entre as flutuações hormonais e a depressão na transição menopáusica, mas os resultados são conflituosos e não há conclusões definitivas.⁵²

As flutuações dos níveis hormonais que caracterizam a transição menopáusica (e não apenas baixos níveis), poderão ser precipitantes endócrinos para a depressão perimenopáusica em algumas mulheres.⁵² Um modelo teórico propõe que as flutuações das hormonas ováricas, particularmente os neuroesteroides derivados da progesterona, seriam moduladores da regulação GABAérgica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Isto poderia sensibilizar as mulheres vulneráveis a stress psicossocial e potencialmente levar ao aumento da suscetibilidade para depressão.⁵²

Na transição menopáusicas, baixos níveis de inibina B, elevados níveis de FSH e elevada variabilidade do estradiol e FSH foram significativamente associados a início de humor depressivo nas mulheres sem história de depressão, bem como à primeira ocorrência de depressão em mulheres com critérios clínicos de doença depressiva.⁵² Em contraste, o nível absoluto de estrogênio não parece estar associado a risco aumentado.¹⁰

Estas modificações acentuadas dos níveis de estrogênio poderão induzir alterações das vias centrais serotoninérgica e noradrenérgica reguladoras do humor.¹⁰

7.3 Apresentação e impacto clínico

A depressão provoca incapacidade significativa, exacerba doenças neuroendócrinas e associa-se a doença cardiovascular, síndrome metabólica e osteoporose.⁵²

É fundamental investigar a presença de perturbações da ansiedade concomitantes, que são muito comuns em mulheres com depressão. Também é importante excluir doença bipolar e outras patologias que cursam com sintomas depressivos, tais como hipotireoidismo e anemia, bem como abuso e dependência de substâncias.¹⁰

7.4 Tratamento farmacológico

Sintomas depressivos ligeiros respondem bem a psicoterapia. Sintomas depressivos moderados a graves geralmente requerem também farmacoterapia, sendo os SSRIs a primeira linha.^{7,10}

Os estrogênios podem ser úteis no tratamento de sintomas depressivos com início na peri-menopausa. Pelo contrário, devem ser evitados nas mulheres pós-menopáusicas (em particular na pós-menopausa tardia), por falta de evidência de eficácia e risco elevado de efeitos adversos. Assim, parece existir uma “janela de oportunidade” para os efeitos anti-depressivos do estradiol: mulheres com depressão peri-menopáusicas, mas não pós-menopáusicas, respondem a terapia estrogénica.¹⁰

No entanto, são necessários mais estudos para avaliar os potenciais benefícios do estrogênio em monoterapia e como adjuvante no tratamento da depressão na transição menopáusicas.²⁹

Por fim, não há evidência clara de que os SSRIs ou SNRIs melhoram o humor deprimido nas mulheres menopáusicas que não tenham sido diagnosticadas com depressão clínica.⁵

8. Conclusão

A menopausa é um componente inevitável do envelhecimento da mulher e envolve a perda definitiva da função ovárica.

A transição menopáusica pode associar-se a várias alterações físicas e psicológicas com repercussões na saúde geral e qualidade de vida, pelo que é um período de particular vulnerabilidade.

Os sintomas vasomotores, perturbações do humor e do sono são das manifestações mais frequentes e estão em parte intimamente relacionados. Consequentemente, o seu diagnóstico precoce e tratamento adequado são fundamentais.

A abordagem terapêutica da síndrome climatérica inclui farmacoterapia hormonal e não hormonal, além de medidas comportamentais e de estilo de vida. As decisões sobre a terapêutica dependem da sintomatologia, estado de saúde geral, riscos a curto e longo prazo, expectativas pessoais, disponibilidade e custos.

Terapêuticas mais eficazes e seguras no controlo dos sintomas menopáusicos precisam de ser desenvolvidas, particularmente para mulheres com contra-indicação absoluta para terapêutica hormonal de substituição.

Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Márcia Barreiro, pela disponibilidade, orientação e palavras de incentivo.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional.

Referências bibliográficas

1. Consenso & Estratégias para a Saúde da Mulher na Pós-menopausa: Sociedade Portuguesa de Ginecologia e Sociedade Portuguesa de Menopausa 2004.
2. Ministério da Saúde. Comissão Regional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente da Região Norte. Circular informativa nº 01/ 2011. Menopausa: Conceitos e Estratégias.
3. The North American Menopause Society. Sexual Health & Menopause Online. Changes at Midlife. Disponível em: <http://www.menopause.org/for-women/sexual-health-menopause-online/changes-at-midlife>. Acedido a: 31 de dezembro de 2015
4. The North American Menopause Society. Menopause Glossary. Disponível em: <http://www.menopause.org/for-women/menopause-glossary#P>.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management of menopause. (NICE guideline 23.) 2015. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ng23. Acedido a: 30 de dezembro de 2015.
6. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, et al. Menopause. Nature Reviews Disease Primers. 2015;15004.
7. Shifren JL, Gass ML, Group NRfCCoMWW. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. Menopause. 2014; 21(10):1038-62. Disponível em: <http://www.menopause.org/publications/clinical-care-recommendations>. Acedido a 1 de janeiro de 2016.
8. Blumel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women. Maturitas. 2013;75(1):94-100.
9. The North American Menopause Society. Menopause Flashes Magazine. Women's Health and Menopause. My-Oh-Migraine: Hormonal Headaches & Menopause. Disponível em: <http://www.menopause.org/for-women/menopauseflashes/women's-health-and-menopause/my-oh-migraine-hormonal-headaches-menopause>. Acedido a: 4 de janeiro de 2016.
10. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015;44(3):497-515.
11. Waetjen LE, Johnson WO, Xing G, Feng W-Y, Greendale GA, Gold EB. Serum estradiol levels are not associated with urinary incontinence in mid-life women transitioning through menopause. Menopause (New York, NY). 2011;18(12):1283.

12. Jamshed N, Ozair FF, Aggarwal P, Ekka M. Alzheimer disease in post-menopausal women: Intervene in the critical window period. *J Midlife Health*. 2014;5(1):38-40.
13. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):489-501.
14. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, de Villiers TJ, Pines A, Freedman RR, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric*. 2011;14(5):515-28.
15. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23(9):1507-13
16. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531-9.
17. Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2338-47.
18. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health*. 2006;96(7):1226-35.
19. Thurston RC, Chang Y, Mancuso P, Matthews KA. Adipokines, adiposity, and vasomotor symptoms during the menopause transition: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Fertil Steril*. 2013;100(3):793-800.
20. Young T, Rabago D, Zgierska A, Austin D, Laurel F. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2003;26(6):667-72.
21. Freeman EW, Sammel MD, Lin H. Temporal associations of hot flashes and depression in the transition to menopause. *Menopause*. 2009;16(4):728-3
22. Bromberger JT, Kravitz HM, Matthews K, Youk A, Brown C, Feng W. Predictors of first lifetime episodes of major depression in midlife women. *Psychol Med*. 2009;39(1):55-64.
23. North American Menopause S. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012;19(3):257-71.
24. Andrikoula M, Prelevic G. Menopausal hot flushes revisited. *Climacteric*. 2009;12(1):3-15.

- 25.** Martin KA, Barbieri RL. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. In: UpToDate. 2015. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-menopausal-symptoms-with-hormone-therapy#H2>. Acedido a: 26 de janeiro de 2016
- 26.** Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17(1):25-54; quiz 5-6.
- 27.** de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2013;16(2):203-4.
- 28.** ACOG Committee Opinion No. 565: Hormone therapy and heart disease. *Obstet Gynecol*. 2013;121(6):1407-10.
- 29.** de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013;16(3):316-37.
- 30.** Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2006;21(4):363-6.
- 31.** Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D, Azen SP, Stanczyk FZ, Hwang-Levine J, et al. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause*. 2015;22(4):391-401.
- 32.** Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006;15(1):35-44.
- 33.** Krause MS, Nakajima ST. Hormonal and nonhormonal treatment of vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):163-79.
- 34.** Cavadas LF, Nunes A, Pinheiro M, Silva PT. [Management of menopause in primary health care]. *Acta Med Port*. 2010;23(2):227-36.
- 35.** Continuing Use of Systemic Hormone Therapy After Age 65: 2015 position statement of The North American Menopause Society Statement. Disponível em: <http://www.menopause.org/publications/professional-publications/position-statements-other-reports>. Acedido a: 28 de janeiro de 2016.
- 36.** Mintziori G, Lambrinoudaki I, Goulis DG, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, et al. EMAS position statement: Non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms. *Maturitas*. 2015;81(3):410-3.

37. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(17):2057-71.
38. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22(11):1155-74.
39. Soares CN. Escitalopram reduced hot flashes in non-depressed perimenopausal and postmenopausal women. *Evid Based Med*. 2011;16(5):159-60.
40. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, Reed SD, Ensrud KE, Manson JE, et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(7):1058-66.
41. Allameh Z, Rouholamin S, Valaie S. Comparison of Gabapentin with Estrogen for treatment of hot flashes in post-menopausal women. *J Res Pharm Pract*. 2013;2(2):64-9.
42. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):202-16.
43. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):260-9.
44. Martins M, Fernandes JL, Costa V. Fitoestrogénios no tratamento dos SVM da peri e pós-menopausa. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*. 2011;27(5):444-50.
45. Al-Safi ZA, Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertil Steril*. 2014;101(4):905-15.
46. Kravitz HM, Zhao X, Bromberger JT, Gold EB, Hall MH, Matthews KA, et al. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep*. 2008;31(7):979-90.
47. Lampion L, Polo-Kantola P, Polo O, Kauko T, Aittokallio J, Saaresranta T. Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms. *Menopause*. 2014;21(11):1217-24.
48. Ohayon MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med*. 2006;166(12):1262-8.
49. Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):567-86.
50. de Zambotti M, Colrain IM, Baker FC. Interaction between reproductive hormones and physiological sleep in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1426-33.
51. Manber R, Armitage R. Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep*. 1999;22(5):540-55.

52. Freeman EW. Depression in the menopause transition: risks in the changing hormone milieu as observed in the general population. *Women's Midlife Health*. 2015;1(1):1-11.