

Depressão na mulher As particularidades e vulnerabilidades na menopausa

Ana Rute Pereira Painçal

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Joana Alexandra Garrido Ramos

maio de 2023

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Ana Rute Pereira Painçal, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39712 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade das Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 25 /05 /2023

Folha em branco

Agradecimentos

Aos meus pais, que me permitiram voar sem nunca me cortarem as asas.

À minha irmã, que sempre acreditou em mim.

Aos meus sobrinhos, que amo como meus e me dão força e alento para continuar esta batalha.

À minha avó, por ser o maior exemplo de coragem, trabalho e resiliência que eu podia ter e por me ter ensinado que, por mais obstáculos que a vida nos coloque, vale sempre a pena enfrentá-los. É um gosto ser sua neta.

Aos meus *Teddy Bears*, por serem o meu maior apoio e por estarem sempre disponíveis nos meus momentos de dúvidas e incerteza.

A ti, amor, que caminhaste comigo lado a lado sem nunca me largares a mão.

Folha em branco

Resumo

Introdução: A depressão é a principal causa de incapacidade em todo o mundo, sendo mais prevalente na população feminina, o que evidencia a suscetibilidade do sexo feminino a esta patologia. Geralmente, os sintomas depressivos na mulher estão relacionados com eventos reprodutivos ou com alterações relativas aos mesmos. Particularmente, as influências hormonais, culturais e sociofamiliares fazem com que o período de transição para a menopausa apresente grande vulnerabilidade depressiva, quer seja pelo aparecimento de sintomas depressivos ou pelo desenvolvimento de síndrome depressivo *de novo*. Apesar desta evidência, pode ser difícil identificar os sinais e sintomas desta patologia neste período específico da vida da mulher, o que leva ao seu subdiagnóstico.

Objetivos: Esta revisão da literatura por palavras-chave pretende explorar a evidência científica relativamente aos fatores de risco para a depressão no período da menopausa, contribuindo para a melhor identificação desta patologia nesta população, permitindo o seu melhor acompanhamento e tratamento e melhorando a saúde da mulher e a sua qualidade de vida neste período.

Métodos: A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados *PubMed* e *b-on*. As palavras-chave utilizadas foram *depression AND (woman OR female) AND menopause AND "risk factor"* e o período temporal de pesquisa foi definido para os últimos 23 anos. Depois de efetuada a pesquisa e de aplicados os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram incluídos na presente dissertação um total de 44 artigos. Após a sua leitura integral e a extração dos dados relevantes, efetuou-se o resumo e discussão dos principais resultados obtidos.

Resultados: Alguns dos fatores de risco identificados para o desenvolvimento de sintomas, episódios ou perturbações depressivas no período associado à menopausa foram: alterações hormonais; fatores socioeconómicos, como pertencer a um estrato social mais baixo, ter um menor nível educacional, a situação de desemprego, o fraco suporte social ou o perfil do parceiro; sintomas do climatério; alguns polimorfismos genéticos; e fatores pessoais, como a presença de comorbilidades médicas, eventos de vida negativos, o abuso do tabaco ou a história prévia de episódios depressivos. Foram, ainda, identificados alguns fatores protetores como a prática regular de exercício físico, a adoção de uma dieta equilibrada, eventos de vida positivos, psicoeducação, *mindfulness* e a terapêutica hormonal.

Conclusão: Os resultados da presente revisão demonstram que existem inúmeros fatores de risco que contribuem para o aumento da vulnerabilidade da mulher no período de transição menopáusicas ao desenvolvimento de sintomas ou episódios depressivos. É, assim, importante, identificar precocemente estes fatores, contribuindo para a prevenção do desenvolvimento destes sintomas e melhorando a qualidade de vida das mulheres neste período.

Palavras-chave

Depressão; sintomas depressivos; menopausa; perimenopausa; fatores de risco.

Folha em branco

Abstract

Introduction: Being more prevalent in the female population, depression is the main cause of disability worldwide, which shows the susceptibility of females to this pathology. Generally, depressive symptoms in women are related to reproductive events or changes related to them. Hormonal, cultural and socio-familial influences especially, create vulnerability to depression during the period of transition to menopause, whether due to the appearance of depressive symptoms or the development of *de novo* depressive syndrome. Despite this evidence, it can be difficult to identify the signs and symptoms of this pathology in this specific period of a woman's life, which leads to its underdiagnosis.

Objectives: This literature review using keywords aims to explore the scientific evidence regarding the risk factors for depression in the menopausal period, contributing to a better identification of this pathology in this population. It also aims to allow for a better monitoring and treatment of depression or signs of it, improving the health of women and their quality of life during this period.

Methods: The bibliographic research was carried out in the *PubMed* and *b-on* databases. The keywords used were *depression* AND (*woman* OR *female*) AND *menopause* AND “*risk factor**” and the research was directed at sources published within the last 23 years. After carrying out the research and applying the defined inclusion and exclusion criteria, a total of 44 articles were included in this dissertation. After reading it in full and extracting relevant data, the main results obtained were summarized and discussed.

Results: Some of the risk factors identified for the development of depressive symptoms were hormonal changes and socioeconomic factors such as belonging to a lower social stratum, having a lower educational level, unemployment, poor social support, or partner profile. Climacteric symptoms, some genetic polymorphisms, and personal factors such as the presence of medical comorbidities, negative life events, tobacco abuse or previous history of depressive episodes were other risk factors detected. Some protective factors were also identified, such as regular physical exercise, the adoption of a balanced diet, positive life events, psychoeducation, mindfulness and hormone therapy.

Conclusion: The results of the present review demonstrate that there are numerous risk factors for women in the menopausal transition period, that contribute to the

vulnerability of developing symptoms or experience depressive episodes. Therefore, it is important to identify these factors early, helping to prevent the development of these symptoms and improving the quality of life of women during this period.

Keywords

Depression;depressive symptoms;menopause;perimenopause;risk factors.

Folha em branco

Índice

1	Introdução	1
2	Depressão e menopausa	2
2.1	Perturbação depressiva	2
2.1.1	Epidemiologia	2
2.1.2	Características clínicas	2
2.1.3	Etiologia	4
2.1.4	Fatores de risco	5
2.1.5	Diagnóstico	6
2.1.6	Diagnóstico diferencial	8
2.1.7	Tratamento	10
2.1.8	Prognóstico	15
2.2	Menopausa	16
2.2.1	Fisiopatologia	16
2.2.2	Manifestações clínicas	18
2.2.3	Diagnóstico	20
2.2.4	Tratamento	20
2.3	Depressão e menopausa	23
3	Contribuição pessoal	25
3.1	Objetivos	25
3.2	Métodos	25
3.2.1	Critérios de inclusão	25
3.2.2	Critérios de exclusão	25
3.2.3	Estratégia de pesquisa	25
3.2.4	Seleção dos estudos	26
3.2.5	Extração e síntese de dados	27
3.3	Resultados	27
3.3.1	Principais características dos estudos	27
3.3.2	Resultados dos estudos selecionados	28
3.4	Discussão	45
3.4.1	Resumo dos principais resultados	45
3.4.2	Limitações do estudo	45
3.4.3	Discussão dos principais resultados	45
4	Conclusão	49

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção das referências.

26

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Clusters de sintomas depressivos (adaptado de (3,8)).	7
Tabela 2 – Antidepressivos de 1ª geração (adaptado de (3,9,10)).	11
Tabela 3 – Antidepressivos de 2ª geração (adaptado de (3,9,10)).	13
Tabela 4 – Estadiamento da menopausa segundo os critérios STRAW (adaptado de (14,17,18)).	18
Tabela 5 – Contraindicações para o uso de terapêutica hormonal durante a menopausa (adaptado de (14)).	22
Tabela 6 – Características principais dos estudos e identificação de fatores de risco para a depressão.	42
Tabela 7 – Características principais dos estudos e identificação de fatores protetores para a depressão.	44

Folha em branco

Lista de Acrónimos

AVC	Acidente vascular cerebral
BDI	<i>Beck's depression index</i>
CES-D	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>
CID-11	Classificação Internacional de Doenças 11
COMT	Catecol-o-metiltransferase
DGS	Direção Geral de Saúde
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical manual of mental disorders, 4^a edição</i>
DSM - V	<i>Diagnostic and Statistical manual of mental disorders, 5^a edição</i>
ECT	Eletroconvulsivoterapia
EDS	<i>Edinburgh Depression Scale</i>
EMT	Estimulação magnética transcraniana
ERS 1	Recetor de estrogénio α
EUA	Estados Unidos da América
FSH	<i>Follicle stimulating hormone</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GAD-7	<i>Generalized Anxiety Disorder</i>
GCS	<i>Greene Climacteric Scale</i>
GHQ	<i>General Health Questionnaire</i>
GnRH	<i>Gonadotropin releasing hormone</i>
HAM	Hormona anti-mulleriana
HDL	<i>High-density lipoprotein cholesterol</i>
HDS	<i>17-item Hamilton Depressive scale</i>
IMAO	Inibidores da monoamino-oxidase
IMC	Índice de massa corporal
Il-6	Interleucina 6
KMI	<i>Kupperman Menopausal Index Score</i>
LDL	<i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>
LES	<i>Life Experience Survey</i>
LH	<i>Luteinizing hormone</i>
MADRS	<i>Montgomery Asberg Depressive Scale</i>
MAO-A	Monoamino-oxidase A
MINI	<i>Mini-International Neuropsychiatry Interview</i>
MRS	<i>Menopause Rating Scale</i>

MTHFR	5,10 – metilendetrahidrofolato redutase
NDRI	Inibidores da recaptção da noradrenalina e da dopamina
NRI	Inibidores da recaptção da noradrenalina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C reativa
PHQ-9	<i>Patient Health Questionnaire-9</i>
SAS	<i>Zung Self-rating anxiety scale</i>
SDS	<i>Zung Self-rating depression scale</i>
SF-12	<i>Short Form 12 Health Survey</i>
SF-36	<i>Short Form 36 Health Survey</i>
SNRI	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina
SPM	Síndrome pré-menstrual
SSRI	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
TCE	Traumatismo cranioencefálico
TH	Tratamento hormonal
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor α</i>

Folha em branco

Capítulo 1

Introdução

O Relatório Mundial da Saúde Mental da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2022 refere que as perturbações depressivas são, de todas as perturbações mentais dos adultos, as segundas mais prevalentes em todo o mundo. (1) Dados relativos a 2019 reportados no mesmo relatório indicam que a prevalência de perturbações depressivas no sexo masculino é de 3,0% e no sexo feminino é de 4,5% para todas as idades. (1) Em Portugal, dados de 2014 apontam para uma prevalência anual de perturbações depressivas de 7,9% e salientam o maior risco para as mulheres. (2,3)

Estes dados sugerem uma maior suscetibilidade do sexo feminino a esta patologia. Vários estudos apoiam a hipótese de que as variações hormonais relacionadas com os eventos reprodutivos da mulher podem influenciar as vias neuro químicas associadas à depressão. (4) Além disso, outros dados sugerem a associação entre alterações hormonais e a ocorrência de sintomas depressivos, sugerindo vulnerabilidade relacionada com períodos de instabilidade hormonal. (4)

A menopausa, apesar de ser um processo fisiológico, é muitas vezes associada a sintomas que podem afetar a qualidade de vida da mulher. A diminuição da produção de estrogénios condiciona vários efeitos sistémicos, sendo alguns deles as alterações de humor e o surgimento de sintomas depressivos. (5)

De facto, há evidência científica que apoia a hipótese da existência de uma janela de vulnerabilidade para a ocorrência de depressão (quer seja *de novo* ou recorrente) durante o período de transição para a menopausa e os primeiros anos pós-menopausa. (6) É sabido que alguns fatores de risco contribuem para o desenvolvimento da depressão na menopausa, como a história prévia de episódios ou sintomas depressivos, má qualidade do sono e afrontamentos ou outros sintomas vasomotores. (4,6) No entanto, é importante explorar que outros fatores de risco possam ter sido identificados e estar associados a esta patologia na mulher neste período particular.

Assim, esta revisão da literatura por palavras-chave pretende explorar e descrever a evidência científica relativamente aos fatores de risco para a depressão no sexo feminino, particularmente no período da menopausa, no que toca, sobretudo, à evolução e à identificação de novos fatores ao longo das últimas duas décadas. Desta forma, pretende-se contribuir para a melhor identificação desta patologia nesta população, permitindo a prevenção do seu desenvolvimento, o seu melhor acompanhamento e tratamento, quer pelos profissionais de saúde, quer pelos seus familiares, melhorando a saúde da mulher e a sua qualidade de vida neste período.

Capítulo 2

Depressão e Menopausa

2.1 Perturbação depressiva

2.1.1 Epidemiologia

Atualmente, 13% da população mundial vive com uma doença mental. As perturbações depressivas representam 28,9% de todas as perturbações mentais, o que as coloca como a segunda perturbação mental mais prevalente mundialmente, de acordo com a OMS. (1)

Dados de 2019 indicam que a prevalência das perturbações depressivas para todas as idades é de 3,8%. No que toca à prevalência por sexos, esta representa 3% no sexo masculino e 4,5% para o sexo feminino, para todas as idades. Analisando a prevalência para todos os sexos, mas para diferentes idades, constata-se que a faixa etária que apresenta a maior prevalência de perturbação depressiva é dos 50-69 anos (5,8%), seguida da faixa 70+ anos (5,4%) e da dos 25-49 anos com uma prevalência de 4,8%. (1)

Em Portugal, dados da Direção Geral de Saúde (DGS) de 2014 referem uma prevalência anual de perturbações depressivas de 7,9% e destacam para um maior risco de a população feminina sofrer deste tipo de perturbação. (2,3) Dados de 2017 da OMS revelam uma prevalência de perturbações depressivas em Portugal de 5,7% de toda a população portuguesa. (7)

As perturbações depressivas representam a principal causa de invalidez e de mortes por suicídio. (3) A sua prevalência é aproximadamente duas vezes maior para as mulheres do que para os homens, sendo que estas diferenças de sexo se tornam evidentes a partir do início da puberdade. (8) Apesar disso, a idade média de início é semelhante em ambos os sexos, aos 24/25 anos. (3,9)

2.1.2 Característica clínicas

A apresentação clínica das síndromes depressivas varia de indivíduo para indivíduo, havendo características que podem ser percebidas durante o decorrer da consulta e da entrevista clínica. (3,9)

2.1.2.1 Sintomatologia

As perturbações depressivas representam um conjunto de síndromes com as características principais a seguir apresentadas.

a) Humor

O humor deprimido é o sintoma mais característico, não melhorando em situações consideradas agradáveis. O doente descreve-se como triste, vazio ou “em baixo”.

Alguns doentes podem manifestar apatia ao invés da tristeza ou do humor deprimido. Outros ainda, sobretudo crianças e adolescentes, podem ter um humor irritável. (3,9)

b) Anedonia

A perda de interesse e de prazer nas atividades que eram, anteriormente, agradáveis é outro dos sintomas típicos da depressão. (3,9)

c) Adinamia

A falta de energia e o cansaço são queixas frequentes nas síndromes depressivas. Estas podem objetivar-se em dificuldades em levantar-se de manhã e iniciar e cumprir tarefas (eventualmente até tarefas básicas como os hábitos de higiene e a alimentação). (3,9)

d) Alterações psicomotoras

A lentificação psicomotora é um sintoma frequente e pode traduzir-se em lentificação no pensamento, no discurso e nos movimentos corporais, o que se torna visível pela diminuição no conteúdo ou na quantidade do discurso, pelo aumento do tempo de resposta, pela ausência de movimentos espontâneos e por um fâcies inexpressivo. Em casos mais graves, pode evoluir para o estupor depressivo com mutismo e catatonia. Noutras situações, a ansiedade pode estar presente sob a forma de agitação psicomotora, com os doentes a apresentarem-se irrequietos. (3,9)

e) Sintomas somáticos/vegetativos

- Alterações do sono: a apresentação mais característica é a de acordar cedo e não conseguir voltar a dormir (insónia terminal), sendo também comum um sono agitado com despertares noturnos (insónia intermédia) e ter dificuldade em adormecer ao início da noite (insónia inicial), sobretudo em quadros de ansiedade. Pelo contrário, pode ainda haver quem durma excessivamente (hipersónia), habitualmente em depressões com características atípicas. (3,9)
- Alterações do apetite e do peso: a perda de apetite com conseqüente perda de peso são importantes indicadores físicos de depressão. Em contraste, alguns doentes deprimidos podem comer excessivamente (hiperfagia), sobretudo alimentos ricos em hidratos de carbono e açúcares, o que pode contribuir para o ganho de peso e síndrome metabólica, causando impacto na autoimagem e na autoestima. (3,9)
- Outros: diminuição da libido, amenorreia, disfunção erétil, obstipação, desconforto álgico difuso na ausência de doença física ou, por outro lado, acentuação de queixas álgicas já existentes. (3,9)

f) Pensamentos negativos

O doente depressivo tem, frequentemente, uma distorção negativa da realidade, tendo uma visão negativa de si mesmo e do meio que o rodeia, bem como em relação ao seu passado, ao presente e ao futuro (tríade cognitiva de Beck). Posto isto, podem surgir pensamentos negativos sob a forma de ruminações depressivas tais como insegurança, baixa autoestima, medo, inutilidade,

fracasso, ruína, pessimismo, culpa, desesperança e morte. A ideação suicida e a tentativa de suicídio são frequentes. Estes pensamentos variam de desejos passivos de morte, a pensamentos transitórios, mas recorrentes de cometer suicídio, até planos estruturados para o fazer. Dado este risco, é importante investigar e avaliar o risco de suicídio. (3,9)

g) Alterações cognitivas

São comuns queixas de dificuldades de concentração e atenção e tomada de decisão, muitas vezes verbalizadas como “falhas de memória”. Geralmente, estes doentes apresentam défices em tarefas neuropsicológicas, essencialmente na retenção e na recuperação de material recente, o que pode assemelhar-se, particularmente em idosos, a um quadro demencial, sendo designado, por vezes, de pseudodemência depressiva. (3,9)

h) Aparência

O indivíduo pode negligenciar o vestuário e o autocuidado, apresentando-se cabisbaixo, com postura curvada, expressão facial triste e olhar desviado para o lado. Todavia, alguns doentes deprimidos podem não apresentar uma expressão triste. (3)

i) Outros sintomas

Podem ainda ocorrer outros sintomas como despersonalização, sintomas obsessivos, ataques de pânico e sintomas dissociativos como parte de um episódio depressivo. (3)

2.1.2.2 Subtipos de síndromes depressivas (3)

- Depressão com características melancólicas/somáticas
- Depressão com características atípicas
- Depressão com características mistas
- Depressão com características ansiosas
- Depressão psicótica
- Depressão catatónica
- Depressão com padrão sazonal
- Depressão no início no periparto

2.1.3 Etiologia

A etiologia das perturbações depressivas é multifatorial. (9,10)

a) Fatores genéticos

Estudos em famílias demonstram que o risco de depressão é duas a três vezes superior em familiares de primeiro grau. Estudos em gémeos demonstram uma taxa de concordância em gémeos monozigóticos (45%) vs. dizigóticos (20%), o que sugere que a suscetibilidade para a depressão envolve genes idênticos, mas diferentes fatores ambientais. Existem múltiplos genes com algum efeito individual tanto diretamente, através da modulação de circuitos corticais

relevantes, como indiretamente, pelo impacto na personalidade e nos mecanismos de *coping*. (9,10)

b) Acontecimentos de vida

As perturbações depressivas podem ser desencadeadas por experiências de vida atuais, sobretudo em pessoas com pouco suporte social. No entanto, este impacto é modificado por experiências precoces, pela personalidade e pela carga genética. A interação destes fatores determina a resiliência ou a vulnerabilidade perante um evento de vida e o conseqüente risco de uma perturbação de humor. (10)

c) Experiências de vida durante a infância

Os eventos de vida adversos na infância modelam a personalidade e limitam a vinculação e a capacidade de recorrer a apoio social. Além disso, afetam o desenvolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e as respostas neurobiológicas ao stress na idade adulta. (10) A privação parental predispõe a perturbações depressivas na idade adulta, sobretudo a privação do afeto materno, quer seja por separação, quer seja por perda. (10)

d) Sono e ritmos circadianos

Um número de evidências crescentes sugere que alterações do sono são marcadores, antecedem o início de uma depressão e preveem uma recaída em pacientes em remissão, o que sugere um papel patogénico do sono na depressão. (9)

e) Teorias biológicas

Os episódios depressivos estão associados a alterações dos neurónios monoaminérgicos e do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal – existe modificação dos circuitos da regulação emocional e, a nível celular, perda de plasticidade sináptica e da formação dendrítica. (10)

f) Teorias psicossociais

O modelo cognitivo-comportamental, de Aaron Beck (1967), sugere que a formação de crenças cognitivas disfuncionais é resultado de experiências de vida precoces traumáticas. Mais tarde, estes esquemas de pensamento são reativados na sequência de fatores de *stress*, o que dá lugar a pensamentos automáticos negativos e distorções cognitivas sobre o próprio, o mundo e o futuro (tríade cognitiva de Beck), levando ao desenvolvimento de sintomas depressivos. (9,10)

2.1.4 Fatores de risco

Os fatores de risco para a perturbação depressiva são multifatoriais, mas podem dividir-se em três categorias principais: (3,11)

1. Fatores internos: sexo feminino, história de ansiedade, baixa autoestima e neuroticismo; (3,11)
2. Fatores externos: perturbações do comportamento e dependência de substâncias; (3,11)

3. Eventos de vida adversos: abuso sexual na infância, condições médicas crónicas, ambiente familiar desestruturado, história de divórcio, traumas de vida, baixo nível educacional, pobreza, desemprego, violência, discriminação, falta de suporte social e perda parental. (3,11)

Em relação à depressão em idades mais avançadas, são conhecidos alguns fatores de risco como o isolamento social, ser do sexo feminino, a morte do cônjuge, estar divorciado ou separado, ter um baixo nível socioeconómico, ter várias comorbilidades médicas, ter dores mal controladas, insónia e ter défices cognitivos e funcionais. (11)

2.1.5 Diagnóstico

Os critérios de diagnóstico das perturbações depressivas são baseados no *Diagnostic and Statistical manual of mental disorders* (5ª edição) (DSM-V) publicado pela *American Psychiatric Association* e na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (11ª edição) (CID-11), publicada pela OMS. Na União Europeia e em Portugal, em particular, utiliza-se o sistema europeu de classificação de doenças (CID-11). No entanto, para este trabalho, como alguns estudos são realizados segundo os critérios do DSM-V, importa abordar as duas classificações e as suas principais diferenças.

Posto isto, a apresentação clínica das perturbações depressivas é variável, mas podem ser consideradas duas principais subcategorias: perturbação depressiva *major* e perturbação depressiva persistente (distímia). (3)

2.1.5.1 Perturbação depressiva *major*

De acordo com o DSM-V, devem estar presentes cinco ou mais dos seguintes sintomas, durante duas ou mais semanas, a maior parte do dia, quase todos os dias, representando uma mudança relativamente ao funcionamento prévio do indivíduo. Pelo menos um dos sintomas deve ser o humor deprimido ou a anedonia. (3,12)

1. Humor deprimido;
2. Acentuada diminuição do prazer e do interesse em todas ou quase todas as atividades;
3. Perda ou ganho significativo de peso (alteração de >5% do peso corporal num mês) ou diminuição ou aumento do apetite;
4. Insónia ou hipersónia;
5. Agitação ou lentificação psicomotora (objetiváveis por terceiros e não apenas perceções subjetivas do próprio);
6. Fadiga ou perda de energia;
7. Sentimentos de inutilidade ou de culpa excessiva e inapropriada;
8. Dificuldades de concentração ou de tomada de decisão;
9. Pensamentos de morte ou ideação suicida recorrentes, com ou sem plano estruturado, ou tentativa de suicídio.

Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou noutras áreas; o episódio não é atribuível a efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica; não é explicada por uma perturbação do espectro da esquizofrenia ou por outras perturbações psicóticas e não deve ter ocorrido um episódio maníaco ou hipomaníaco previamente. (3,12)

Segundo a CID-11, o diagnóstico de episódio depressivo requer um mínimo de 5 de 10 sintomas, sendo que os sintomas depressivos estão organizados em 3 clusters: (3,8)

<i>Cluster afetivo</i>	<i>Cluster cognitivo-comportamental</i>	<i>Cluster neurovegetativo</i>
<p>- Humor deprimido (reportado pelo próprio ou objetivado);</p> <p>- Perda de interesse ou prazer em diversas atividades, sobretudo nas agradáveis anteriormente.</p>	<p>- Diminuição da concentração;</p> <p>- Diminuição da autoestima e sentimentos de culpa;</p> <p>- Desesperança em relação ao futuro;</p> <p>- Pensamentos de morte, ideação suicida ou tentativa de suicídio.</p>	<p>- Perturbação do sono;</p> <p>- Alterações do apetite ou alterações do peso;</p> <p>- Agitação ou lentificação psicomotora;</p> <p>- Diminuição da energia, fadiga ou cansaço exagerado.</p>

Tabela 1 Clusters de sintomas depressivos (adaptado de (3,8)).

A caracterização de um episódio depressivo exige a presença simultânea de pelos menos cinco dos sintomas característicos na maior parte do dia, durante quase todos os dias e por um período de pelo menos duas semanas. Deve estar presente pelo menos um sintoma do *cluster* afetivo e a avaliação deve ser feita tendo por base o funcionamento típico prévio do indivíduo. A presença destes sintomas não deve ser explicada pelo luto, os sintomas não devem ser manifestação de outra condição médica nem do efeito de substâncias ou medicamentos, ou, por outro lado, da falta deles (abstinência). (8)

Em ambos os sistemas de classificação de doenças, dependendo do número, da gravidade dos sintomas e do impacto no funcionamento do indivíduo, (8) a perturbação depressiva pode ainda ser classificada quanto ao curso (epísódio depressivo único ou recorrente, perturbação depressiva recorrente), quanto à gravidade (leve, moderado, grave), quanto às características clínicas e à presença de sintomas psicóticos. (3,8,12)

2.1.5.2 Perturbação depressiva persistente (distímia)

Segundo o DSM-V, a distímia caracteriza-se pela presença de humor deprimido durante a maior parte dos dias, durante mais de dois anos, devendo estar presentes, adicionalmente, dois ou mais dos seguintes sintomas: (3,12)

1. Diminuição do apetite ou hiperfagia;
2. Insónia ou hipersónia;

3. Diminuição da energia ou fadiga;
4. Baixa autoestima;
5. Dificuldade de concentração ou de tomada de decisão;
6. Sentimentos de desesperança.

Durante os dois anos, não houve um período superior a dois meses seguidos sem sintomas e podem estar continuamente presentes critérios para uma perturbação depressiva *major*. Não houve previamente um episódio maníaco ou hipomaníaco e o distúrbio não é mais bem explicado por perturbações do espectro da esquizofrenia ou outras perturbações psicóticas. Os sintomas não são atribuídos aos efeitos de uma substância ou a outra condição médica e causam sofrimento significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional e de outras áreas. (3,12)

A CID-11 caracteriza a distímia de forma semelhante: presença de humor depressivo persistente (duração de pelo menos dois anos ou mais), na maior parte do dia, na maioria dos dias, acompanhado por outros sintomas típicos do episódio depressivo, mas de uma forma menos grave. Durante os primeiros dois anos de perturbação, não pode ter ocorrido um período de duas semanas em que o número e a duração dos sintomas fossem suficientes para o diagnóstico de um episódio depressivo. Apesar de poderem existir intervalos sem sintomas durante o período de humor deprimido persistente, não devem existir períodos prolongados sem sintomas (por exemplo, dois meses ou mais) desde o início do transtorno. (8)

2.1.6 Diagnóstico diferencial

2.1.6.1 Situações não patológicas

- Tristeza normal: sentimentos de tristeza decorrentes de experiências normais em tempos de dificuldades ao longo da vida fazem parte da experiência humana. (3,10) Normalmente, surgem em resposta a um estímulo, são proporcionais a este, duram poucos dias e não se acompanham de outros sintomas nem têm interferência significativa no funcionamento. (3,9,10)
- Luto normativo: a morte de um ente querido pode causar enorme tristeza e sofrimento e podem até surgir pensamentos de morte como desejo de juntar-se ao falecido. Predominam sentimentos de vazio e perda, o humor mantém-se reativo, o pensamento é rico em lembranças do falecido e a autoestima está, geralmente, preservada. (3)

2.1.6.2 Doenças psiquiátricas

- Perturbação de ajustamento: perturbação de adaptação a uma mudança de vida significativa ou como consequência de um ou mais fatores de *stress* identificáveis caracterizado pela presença de sintomas depressivos como humor deprimido, anedonia e desesperança, com algum impacto funcional. (3,9,10) Normalmente, desenvolve-se após um mês e tem resolução ao fim de seis meses, a menos que o fator desencadeante persista por muito mais tempo. (8)

- Perturbações de ansiedade: a ansiedade pode ser um sintoma comum à depressão e às perturbações de ansiedade, o que pode dificultar o diagnóstico. Habitualmente, nas perturbações de ansiedade, predomina a sintomatologia ansiosa e esta precede o eventual desenvolvimento de sintomas depressivos. (3,10)
- Perturbação afetiva bipolar: um transtorno bipolar cursa com episódios depressivos e estes são, muitas vezes, a primeira manifestação da doença. No entanto, há história de episódios hipomaníacos ou maníacos. (3,9)
- Esquizofrenia: quer a esquizofrenia, quer a perturbação depressiva *major* podem cursar com sintomas psicóticos. Contudo, a primeira apresenta outras características típicas que um exame detalhado do estado mental pode identificar. (3,10)
- Perturbação esquizoafetiva: coexistem sintomas da linha depressiva com sintomas psicóticos, mas nesta perturbação há história prévia de episódios psicóticos sem alterações do humor nem episódios maníacos. (3,10)

2.1.6.3 Doenças não psiquiátricas

A depressão *major* é prevalente em várias doenças crónicas, mas pode ser particularmente comum em pacientes com diabetes *mellitus*, doença cardiovascular, doenças da tiroide e perturbações neurológicas. (3,9) Estão presentes sintomas da linha depressiva que coincidem com o início ou com o agravamento da patologia e melhoram com o seu tratamento. (3)

- Endócrinas: hipo/hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipopituitarismo, doença de Cushing, doença de Addison, diabetes *mellitus*. (3,9)
- Neurológicas: acidente vascular cerebral (AVC), esclerose múltipla, traumatismo cranioencefálico (TCE), demência frontotemporal, doença de Parkinson, doença de Huntington, epilepsia. (3,9)
- Infeciosas: SIDA, neurosífilis, hepatite viral, toxoplasmose, pneumonia viral a *Influenza*, mononucleose. (3,9)
- Neoplásicas: síndromes paraneoplásicas, tumores malignos do abdómen, carcinoma disseminado. (3,9)
- Doenças autoimunes: artrite reumatoide (9), lúpus eritematoso sistémico. (3,9)
- Défices vitamínicos: ácido fólico, vitamina B12, niacina. (3)

2.1.6.4 Perturbações do humor devido ao consumo de substâncias psicoativas

Os sintomas depressivos podem estar presentes com relação temporal com o consumo ou com a privação da substância. (3,9)

- Álcool. (3,9)
- Canabinoides. (3)
- Opioides. (3)
- Alucinogénios. (3)
- Estimulantes: cocaína e anfetaminas. (3,9)

2.1.6.5 Perturbações do humor devido ao consumo de medicamentos

O quadro depressivo tem início com a toma do fármaco e, geralmente, termina com a suspensão do mesmo. (3)

- Interferão alfa. (3)
- Corticosteroides. (3)
- Alfa-metildopa. (3)
- Antiepiléticos: fenobarbital, vigabatrina, topiramato. (3)
- Antirretrovirais: efavirenz. (3)
- Flunarizina. (3)
- Mefloquina. (3)
- Isotretinoína. (3)
- Vareniclina. (3)

2.1.7 Tratamento

2.1.7.1 Tratamento não farmacológico

- Psicoterapia

A psicoterapia é tão efetiva para depressões ligeiras a moderadas como o tratamento farmacológico, sendo que o número de recaídas e/ou recidivas é menor com a mesma. (9) A sua combinação com o tratamento farmacológico traz ainda melhores resultados do que cada tratamento aplicado de forma isolada. (3) As psicoterapias com comprovada indicação para o tratamento da depressão são: a psicoterapia cognitivo-comportamental, a terapia de resolução de problemas, a terapia interpessoal e a psicoterapia psicodinâmica. (3,9)

- Eletroconvulsivoterapia (ECT)

A ECT tem indicação para o tratamento da depressão grave e é o único agente terapêutico com um início de ação rápido, sendo, por isso, utilizado quando existe risco de suicídio elevado, existem sintomas psicóticos, deterioração física importante do doente, boa resposta prévia à ECT ou fraca resposta ao tratamento farmacológico. (3,9,10)

- Estimulação magnética transcraniana (EMT)

A EMT consiste na geração de um campo magnético que induz estimulação elétrica em certas regiões corticais cerebrais e ativa circuitos cerebrais, conduzindo a um efeito antidepressivo. (3,9) Pode ter indicação para o tratamento da depressão que não responde a outros tratamentos mais convencionais. (3)

2.1.7.2 Tratamento farmacológico

- Antidepressivos de 1ª geração

Classe farmacológica	Mecanismo de ação	Vantagens	Desvantagens	Exemplos
Antidepressivos tricíclicos (3,9,10)	Inibição da recaptção da serotonina e da noradrenalina (antagonismo dos recetores muscarínicos, histamínicos H1 e alfa-1 adrenérgicos).	Muito eficazes no tratamento da depressão; Indicados para o tratamento da depressão resistente aos fármacos de 1ª linha.	Pouca tolerabilidade; efeitos secundários anticolinérgicos, anti-histaminérgicos, efeitos cardiovasculares e gastrointestinais, disfunção sexual; Risco de morte por intoxicação em casos de sobredosagem.	Amitriptilina Nortriptilina Dosulepina
Inibidores da monoamina oxidase (IMAO) (3,9,10)	Inibição das monoamina oxidases A e B com aumento da serotonina, da noradrenalina e da dopamina.	Eficazes no tratamento da depressão.	Interação com a tiramina da alimentação; Risco de interações medicamentosas; Não são recomendados para pessoas com doença cardiovascular por risco de crise hipertensiva, arritmia e redução da função ventricular.	Moclobemida Pirlindol (comercializados em Portugal)

Tabela 2 Antidepressivos de 1ª geração (adaptado de (3,9,10)).

- Antidepressivos de 2ª geração

Classe farmacológica	Mecanismo de ação	Vantagens	Desvantagens	Exemplos
Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI) (3,9,10)	Inibição seletiva da recaptção de serotonina.	Boa tolerabilidade, segurança e eficácia.	Efeitos secundários gastrointestinais, neurológicos, motores, efeitos colinérgicos e histaminérgicos, efeitos sexuais.	Fluoxetina Paroxetina Sertralina Citalopram Escitalopram
Inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina (SNRI) (3,9,10)	Inibição da recaptção da serotonina e da noradrenalina.	Eficácia no tratamento de síndromes dolorosas como a fibromialgia e a dor neuropática.	Efeitos secundários gastrointestinais, neurológicos, motores e efeitos sexuais.	Venlafaxina Duloxetina
Inibidores da recaptção da noradrenalina e da dopamina (NDRI) (3,9,10)	Inibição da recaptção da noradrenalina e da dopamina.	Melhoria dos sintomas de anedonia e adinamia; Não causam disfunção sexual.	Risco de convulsões: contraindicados em pessoas com epilepsia; Usar com precaução em pessoas com hipertensão arterial.	Bupropiom
Inibidores da recaptção da noradrenalina (NRI) (3,9,10)	Inibição seletiva da recaptção da noradrenalina.	Ação estimulante (melhoria dos sintomas de adinamia, fadiga e queixas cognitivas).	Eficácia inconsistente na depressão Efeitos secundários: boca seca, obstipação, insónia, ansiedade, retenção urinária e disfunção sexual.	Reboxetina
Antagonistas alfa-2 (3,9,10)	Antagonismo dos recetores alfa-2; Antagonismo do recetor 5-HT _{2C} .	Propriedades sedativas, efeitos ansiolíticos; Menos efeitos secundários sexuais.	Ganho de peso, sonolência diurna.	Mirtazapina
Inibidores da recaptção/antagonistas da serotonina (3,9,10)	Antagonismo dos recetores de serotonina (5-HT _{2A} e 5-HT _{2C}).	Tratamento da insónia em doses baixas, efeitos ansiolíticos, ausência de disfunção sexual.	Sonolência diurna, podem causar hipotensão, efeitos anticolinérgicos e cardiotóxicos.	Trazodona

	Inibição da recaptção da serotonina.		
Agomelatina (3,9,10)	Agonismo dos recetores da melatonina M ₁ e M ₂ ; Antagonismo do recetor da serotonina 5-HT _{2C} .	Regularização dos ritmos circadianos, efeitos benéficos no sono, boa tolerabilidade.	Necessidade de monitorização da função hepática pela sua hepatotoxicidade.
Vortioxetina (3,10)	Atividade multimodal.	Melhoria dos sintomas cognitivos da depressão, ausência de efeitos sexuais e ausência de efeitos no sono ou no peso.	Náuseas, custo mais elevado.

Tabela 3 Antidepressivos de 2^a geração (adaptado de (3,9,10)).

– Benzodiazepinas

As benzodiazepinas atuam potenciando o efeito inibitório do ácido gama-aminobutírico (GABA). Têm um efeito ansiolítico e sedativo e podem ajudar no controlo temporário da ansiedade e da insónia, mas podem também causar tolerância ou efeito *rebound*, devendo ser usadas por um período limitado e dando preferência ao uso das que têm uma semi-vida mais longa. Alguns exemplos: diazepam, lorazepam e alprazolam. (3,10)

– Antipsicóticos atípicos

Os fármacos desta classe são antagonistas dos recetores D2 e dos recetores 5-HT_{2A}. Têm vantagens no tratamento da depressão psicótica e têm um efeito de potenciação no tratamento da depressão resistente. Contudo, apresentam alguns efeitos adversos: risco de síndrome metabólica, efeitos extrapiramidais e prolongamento do intervalo QT. Alguns exemplos: clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona. (3,10)

2.1.7.2.1 Tratamento de fase aguda

Os objetivos do tratamento de fase aguda são a remissão dos sintomas e o restabelecimento do grau de funcionamento prévio do indivíduo. Este dura habitualmente 6 a 12 semanas, terminando quando se verifica a remissão completa dos sintomas (3,9)

Nesta fase do tratamento, é fundamental que se esclareçam as dúvidas dos pacientes através da psicoeducação sobre a doença e o tratamento e que se estabeleça uma boa aliança terapêutica de forma a promover uma boa adesão ao tratamento. Deve ser investigada a ocorrência de episódios prévios, a resposta a eventuais tratamentos, a história pessoal e familiar, a existência de fatores stressores psicossociais, a presença de comorbilidades e de eventuais sintomas maníacos ou hipomaníacos no passado. Deve avaliar-se a necessidade de internamento, nomeadamente, se houver risco elevado de suicídio, disfuncionalidade grave, sintomas psicóticos, má adesão à terapêutica e falta de suporte social em ambulatório (3,9)

Habitualmente, episódios depressivos ligeiros não têm indicação para tratamento farmacológico, a menos que tenha existido história prévia de episódios depressivos moderados ou graves. (3)

Os episódios depressivos moderados ou graves devem ser medicados com um ou mais antidepressivos. Havendo uma eficácia semelhante entre os fármacos, a escolha destes baseia-se na sua tolerabilidade, segurança e custo e nas preferências, comorbilidades e história pessoal do paciente, nomeadamente a resposta a tratamentos prévios. (3,9)

Todos os antidepressivos de segunda geração, particularmente os SSRI e os SNRI, são geralmente recomendados como tratamento de primeira linha pela sua eficácia e segurança, boa tolerabilidade e perfil de efeitos adversos reduzido. Estes podem ser utilizados em monoterapia ou em combinação com outros antidepressivos, de forma a potenciar os seus efeitos e a atender as particularidades de cada paciente. (3,9)

De salientar que o uso de antidepressivos pode aumentar o risco de suicídio para alguns pacientes. Durante as primeiras semanas de tratamento, melhoram os sintomas físicos como a adinamia, a abulia, a lentificação psicomotora, entre outros, mantendo-se a ideação suicida e o humor deprimido, o que pode facilitar a passagem ao ato de suicídio. (9)

Perante um episódio depressivo resistente e uma resposta inadequada ao tratamento, devem ser adotadas algumas estratégias terapêuticas como o aumento da dose do fármaco, a troca de antidepressivo, a combinação de antidepressivos ou a sua potenciação com outros fármacos como antipsicóticos atípicos, o lítio, a tri-iodotironina ou a eletroconvulsivoterapia. (3)

2.1.7.2.2 Tratamento de fase manutenção

Nesta fase do tratamento, os objetivos são a manutenção da melhoria conseguida na fase aguda e a prevenção de uma recaída ou recidiva, sendo que a descontinuação prematura de fármacos pode aumentar este risco. (3,9) Deve manter-se a medicação que se objetivou eficaz durante a fase aguda durante seis a nove meses após a resolução dos sintomas, no caso de um episódio único, ou durante, pelos menos, dois anos, no caso de um episódio recorrente ou na presença de fatores de risco. (3)

2.1.8 Prognóstico

Quando corretamente diagnosticada e tratada, a perturbação depressiva tem bom prognóstico comparativamente a outras perturbações psiquiátricas. (9) No entanto, o seu curso é variável e é frequente a persistência de sintomas residuais, o que se associa a uma maior taxa de recaída. (3) O risco de recorrência de depressão é elevado: cerca de metade das pessoas que recuperam de um primeiro episódio depressivo irão desenvolver um ou mais episódios ao longo da vida, sendo o risco de recorrência ainda mais elevado (80%) para as pessoas que têm antecedentes de vários episódios depressivos. (3,10)

São considerados fatores de mau prognóstico: (3)

- Maior duração do episódio depressivo;
- Sintomas graves;
- Presença de sintomas psicóticos;
- Antecedentes de episódios depressivos;
- Presença de sintomas depressivos residuais;
- Idade avançada;
- Falta de suporte social;
- Presença de comorbilidades: ansiedade e perturbação da personalidade;
- História de trauma na infância.

2.2 Menopausa

O período de transição para a menopausa marca, no ciclo de vida da mulher, a passagem dos anos reprodutivos para os anos não reprodutivos. (13) A menopausa define-se como a cessação permanente da menstruação, depois de doze meses consecutivos sem períodos menstruais e de uma diminuição significativa da produção de estrogénios, traduzindo a falência ovárica permanente. (5,14)

Habitualmente, a menopausa ocorre entre os 45 e os 55 anos. A média, nos países europeus, da idade da menopausa é de 51 anos. (14) Este número é influenciado por diversos fatores como a dieta, o exercício físico, os hábitos tabágicos, o contexto socioeconómico, o índice de massa corporal (IMC), a etnia, as crenças culturais e a existência concomitante de problemas de saúde (médicos ou ginecológicos). (15)

Para além do conceito de menopausa já acima definido, é ainda importante esclarecer outros conceitos necessários para a interpretação do trabalho, tendo por base os critérios STRAW apresentados na tabela 4.

Assim, a pré-menopausa inclui, no seu sentido lato, todo o período de idade fértil até à menopausa. Porém, num sentido mais estrito, refere-se ao período decorrido entre o início da diminuição da função ovárica e a menopausa (estágios -5 a -3 de STRAW). (14) A transição menopáusica representa um período variável que inicia com as alterações da regularidade do ciclo menstrual e termina com a última menstruação (estágios -2 e -1 de STRAW). (14) A perimenopausa designa o período que compreende a transição menopáusica e o primeiro ano após a menopausa (estágios -2, -1 e +1 de STRAW). (14) O período pós-menopausa inicia com a última menstruação e divide-se em precoce (até 6 anos após a última menstruação) e tardio, depois deste tempo. (14) Por último, o climatério representa o período da vida da mulher entre a plena capacidade e a incapacidade reprodutiva, ao longo do qual ocorre um declínio da função ovárica. (14)

2.2.1 Fisiopatologia

A transição menopáusica é normalmente caracterizada por ciclos menstruais irregulares, o início dos sintomas menopáusicos e um aumento da hormona folículo-estimulante (FSH). (15) À medida que a mulher envelhece, a diminuição progressiva do número de folículos ováricos tem como resultado a diminuição da função ovárica, que leva à diminuição dos níveis de estrogénio e progesterona. Consequentemente, o efeito de *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipófise diminui e aumentam os níveis séricos da hormona libertadora de gonadotropinas (GnRH), da hormona luteinizante (LH) e da FSH como forma de compensar a falta de produção de estrogénios. Esta desregulação hormonal leva a um aumento da ocorrência de ciclos anovulatórios até que a função ovárica cesse permanentemente. (16) A inibina B, um péptido produzido pelas células granulosas dos folículos ováricos em resposta à FSH, tem um papel regulador da produção de FSH, através de um mecanismo de *feedback* negativo. Nesta fase, os seus níveis também

diminuem, o que também contribui para o aumento da secreção de FSH. (16) Já a hormona antimulleriana (HAM), produzida pelas células granulosas dos folículos primordiais, contribui para a maturação dos oócitos e o desenvolvimento folicular. Os seus níveis séricos refletem o número de folículos em crescimento no ovário. Com a idade, à medida que este número diminui, diminuem também os níveis desta hormona. (16)

A menopausa tem um impacto significativo na evolução biológica da mulher, com relevância tanto fisiológica como clínica. (14) Para melhor se compreender este período e a sua evolução, foram definidos conceitos e critérios para a sua caracterização: os critérios STRAW, resumidos na tabela a seguir apresentada. (14,17,18)

			Critérios principais	Critérios secundários
Período reprodutivo (duração variável)	Precoce	-5	Ciclos menstruais variáveis/ regulares	- Níveis normais de FSH
	Pico	-4	Ciclos menstruais regulares	- Níveis normais FSH
	Tardio	-3b	Ciclos menstruais regulares	- Níveis baixos de FSH - Níveis baixos de HAM - Baixa contagem de folículos antrais
		-3a	Alterações subtis na duração/fluxo do ciclo menstrual	- Níveis de FSH variáveis - Níveis de HAM baixos - Níveis de inibina B baixos - Baixa contagem de folículos antrais
Transição menopáusic	Precoce	-2	Ciclos menstruais com duração variável, diferença na duração dos ciclos persistentemente >7 dias	- Níveis de FSH variáveis, mas elevados - Níveis de HAM baixos - Níveis de inibina B baixos - Baixa contagem de folículos antrais
	Tardia	-1	Intervalos de amenorreia >60 dias	- Níveis de FSH >25UI/L - Níveis de HAM baixos - Níveis de inibina B baixos - Baixa contagem de folículos antrais
Último período menstrual		0		

Pós-menopausa	Precoce	+1a	Amenorreia	- Níveis de FSH variáveis, mas elevados - Níveis de HAM baixos - Níveis de inibina B baixos - Muito baixa contagem de folículos antrais
		+1b	Amenorreia	
		+1c	Amenorreia	Níveis de FSH estabilizam - Níveis de HAM muito baixos - Níveis de inibina B muito baixos - Muito baixa contagem de folículos antrais
	Tardia	+2	Amenorreia	

Tabela 4 Estadiamento da menopausa segundo os critérios STRAW (adaptado de (14,17,18)).

Durante os estágios -1 e +1b, pode ocorrer sintomatologia vasomotora, sendo mais provável que ocorra neste último. A partir do estágio +2, ocorre agravamento dos sintomas de atrofia urogenital. (14) Contudo, os sintomas da menopausa não são usados para determinar o estágio em que uma mulher se encontra, uma vez que estes se iniciam na pré-menopausa e podem prolongar-se vários anos após a menopausa. (14)

2.2.2 Manifestações clínicas

Os sintomas associados à transição para a menopausa afetam mais de 80% das mulheres e são considerados graves em cerca de um terço destas. (15) A duração média do período de transição menopáusica é de 4 anos e é comum os sintomas terem início de forma mais leve e irem aumentando a prevalência mais tarde, à medida que predominam a amenorreia e o hipoestrogenismo, o principal responsável pelo desenvolvimento desta sintomatologia. (13,14)

Inicialmente, predomina a sintomatologia vasomotora, as alterações do sono e as perturbações emocionais. A médio prazo podem surgir a síndrome geniturinária e alterações cutâneas. Num período mais tardio têm destaque as complicações cardiovasculares, a osteoporose e as doenças neurocognitivas (ex: doença de Alzheimer). (14)

a) Irregularidades menstruais

As alterações do ciclo menstrual podem ter início até 4 a 8 anos antes da menopausa. (14) Apesar de vários padrões de menstruação poderem ser observados – cessação abrupta da menstruação, diminuição gradual da quantidade e da duração do período menstrual ou ciclos menstruais irregulares com ou sem hemorragia abundante (16) –, é comum uma diminuição inicial da periodicidade do ciclo menstrual com o posterior surgimento de mais ciclos anovulatórios e a tendência para um aumento da duração dos ciclos, com a subsequente amenorreia. (14,16)

b) Sintomas vasomotores

Os sintomas vasomotores (afrontamentos, suores noturnos) afetam mais de 70% das mulheres, representando os sintomas mais comuns associados à transição menopáusica e sendo das primeiras manifestações físicas da diminuição da função ovárica. (5,13–16) Estes sintomas devem-se a aumentos repentinos da temperatura corporal com consequente vasodilatação cutânea da parte superior do tronco, pescoço e face e iniciam tipicamente com uma sensação súbita de calor, que dura cerca de 2 a 4 minutos, associada frequentemente a sudorese e, ocasionalmente, a palpitações, podendo seguir-se de calafrios, tremores e sensação de ansiedade. (13,14) São mais frequentes nas fases tardia da transição menopáusica e precoce da pós-menopausa e ocorrem devido a alterações da termorregulação no sistema nervoso central em resposta à diminuição dos níveis plasmáticos de estrogénios. (13,15) Estes sintomas apresentam, nalguns casos, predomínio noturno, o que interfere com a qualidade do sono e pode associar-se a fadiga e alterações do humor, impactando a qualidade de vida da mulher. (5,14,15) Além disso, a gravidade e a persistência destes sintomas estão associadas a um aumento futuro do risco cardiovascular. (13,15)

c) Alterações cognitivas e do humor

Na perimenopausa, é frequente mulheres reportarem alterações do humor e da função cognitiva, como perturbações da memória e dificuldades de concentração, havendo estudos que sugerem que a peri e a pós-menopausa se associam a diminuições da memória verbal, da fluência verbal, a dificuldades de concentração e a um risco acrescido de depressão. (5,13)

d) Perturbações do sono

Algumas queixas frequentes de mulheres pós-menopáusicas são o despertar noturno e a insónia inicial, sintomas que podem ser justificados pelas alterações fisiológicas relacionadas com a idade, pelos sintomas associados à menopausa, pelo *stress*, pelo aumento da incidência de ansiedade e depressão, pela dispneia obstrutiva do sono e pelas doenças cardiovasculares. (5,14)

e) Síndrome geniturinária da menopausa/Atrofia vulvovaginal

O hipoestrogenismo reduz o fluxo sanguíneo para a vagina, reduzindo as secreções vaginais e aumentando o pH vaginal, (13), ou seja, é responsável por alterações epiteliais no trato geniturinário feminino, originando sintomatologia vaginal como secura, ardor e irritação; urinária como disúria, urgência miccional e maior propensão a infeções urinárias de repetição; e sexual como a dispareunia. (5,14,16)

f) Interferência na função sexual

A diminuição dos níveis plasmáticos de estrogénios e androgénios é muitas vezes associada à diminuição do desejo sexual. (13,14,16) No entanto, devem ser avaliadas outras causas que possam contribuir para este efeito, nomeadamente, a existência de comorbilidades, a toma de medicação, a diminuição da autoestima relacionada com a mudança da imagem corporal e fatores psicológicos e socio-relacionais. (14)

g) Alterações cutâneas

Neste período, devido às alterações hormonais, existe uma diminuição do colagénio tecidual, que resulta na perda da elasticidade e da espessura da pele e na sua maior suscetibilidade a lesões traumáticas. Verifica-se um aumento do rácio androgénios/estrogénios, que justifica a alopecia androgénica e o aumento da pilosidade facial. (5,14,16)

h) Alterações cardiovasculares e metabólicas

Na perimenopausa, ocorrem alterações no perfil lipídico: aumenta o colesterol total, diminui o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumenta o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL). (5) Estas alterações podem causar lesões no endotélio vascular e levar à formação de placas ateroscleróticas, com consequente formação de trombos e aumento do risco de doença cardiovascular. (14,16)

i) Consequências osteoarticulares

Após a menopausa, queixas de mialgias e artralguas são frequentes, apesar de não existir uma associação evidente entre os níveis de estrogénios e o risco de osteoartrite. Todavia, a consequência osteoarticular mais importante nesta fase é a diminuição da densidade mineral óssea e resultante aumento do risco de osteoporose. (14) A osteoporose pode levar a dores nas costas, diminuição da altura ou cifose, mas a sua consequência mais relevante e problemática são as fraturas, que podem envolver os corpos vertebrais, o colo do fémur ou o punho (fratura de Colles) e estão associadas a uma elevada morbimortalidade. (16)

2.2.3 Diagnóstico

O diagnóstico da menopausa é retrospectivo e clínico, não sendo necessários exames complementares de diagnóstico ou doseamentos hormonais para a sua confirmação. (14,15,19) No entanto, a determinação dos níveis séricos de FSH e de estradiol pode ser útil no diagnóstico da menopausa em mulheres com idades entre os 40 e os 45 anos que apresentem sintomas sugestivos de menopausa ou nas mulheres com menos de 40 anos com suspeita de insuficiência ovárica prematura. (14) Além disso, apesar de níveis alterados destas hormonas poderem sugerir o início da transição menopáusicas, eles não garantem que tenha ocorrido o último período menstrual nem que os sintomas característicos desta fase tenham terminado ou irão terminar. (19,20)

2.2.4 Tratamento

Atualmente, devido ao aumento da esperança média de vida, a mulher acaba por passar mais de um terço da sua vida no período pós-menopausa, em que, pela diminuição dos níveis plasmáticos de estrogénios, tem probabilidade de desenvolver os sintomas acima referidos de forma mais ou menos grave. (5,16) Assim, todas as mulheres nesta fase da sua vida devem receber aconselhamento em relação aos sintomas que possam ocorrer de forma a minimizar os medos e os possíveis sintomas de ansiedade, depressão ou insónia que os mesmos possam causar. (16) A abordagem da mulher na menopausa deve ser feita de forma personalizada e individualizada para

que se identifiquem fatores clínicos e se estratifique o risco, identificando-se, assim, as situações que mais beneficiam do uso de terapêutica. (14)

Existem dois tipos de tratamento para os sintomas que possam surgir durante este período: tratamento hormonal e tratamento não hormonal. (14,16)

2.2.4.1 Tratamento hormonal (TH)

Como já foi referido, a grande maioria dos sinais e sintomas do climatério decorre da diminuída produção de estrogénios, o que leva à sua utilização como agente terapêutico. (14) Os estrogénios são hormonas endógenas que atuam sobretudo nos órgãos reprodutivos, mas que têm efeitos noutros órgãos e sistemas como o cardiovascular, o musculoesquelético e o nervoso. (14) Alguns dos benefícios do TH são a melhoria dos sintomas vasomotores e da atrofia urogenital, o aumento da densidade mineral óssea, a diminuição do cancro colorretal e a possível cardioproteção. (16)

O TH é o mais eficaz para os sintomas vasomotores e para a síndrome geniturinária da menopausa e contribui para a prevenção da perda de densidade mineral óssea e das fraturas (13,14,20), sendo que outros sintomas como mialgias e artralguas, alterações do humor, perturbações do sono e disfunções sexuais podem também melhorar com o TH. (14) Existem vários tipos de estrogénios e estão disponíveis em várias doses e vias de administração. A escolha de cada um deve ser feita de forma individualizada e a via de administração deve ser uma escolha partilhada com a mulher. A dose utilizada deve ser a mais baixa e eficaz no controlo da sintomatologia vasomotora. (14)

Apesar dos seus benefícios, existem alguns efeitos adversos relacionados com a via de administração dos estrogénios, sendo os principais: hemorragia uterina anómala, mastalgia, náuseas, edemas, cefaleias e broncospasmos. (14) Para além desses efeitos, a sua administração contínua pode resultar em hiperplasia do endométrio e num aumento do risco de adenocarcinoma. (5) De modo a prevenir-se esse resultado indesejado, é essencial a administração combinada de progestativos em mulheres que tenham útero. (5,14)

Os progestativos são hormonas esteroides que atuam sobretudo nos órgãos reprodutivos, protegendo o endométrio contra o efeito hiperplásico dos estrogénios. (5,14) Tal como para o estrogénio, a escolha do progestativo e a sua via de administração deve ser individualizada. A mulher deve ser também informada dos seus principais efeitos adversos, particularmente, ansiedade, depressão, diminuição da libido, efeitos androgénicos, aumento de peso, distensão abdominal, mastalgia e aumento da resistência à insulina. (14)

Deste modo, existem dois regimes terapêuticos estroprogestativos com várias formas de administração: regime sequencial clínico, em que, num mês de tratamento, é associado um progestativo ao estrogénio durante 10 a 14 dias, e o regime contínuo combinado, em que a associação de ambos é feita desde o início do tratamento de forma simultânea e contínua. (14)

É importante, na decisão terapêutica, a inclusão, não somente dos sintomas, da sua duração e frequência, mas também das necessidades e preferências da mulher, tendo em conta a sua história pessoal e familiar, devendo ser tomada uma decisão partilhada entre o médico e a mulher. (14)

Existem, contudo, contraindicações para a utilização de TH. (14)

Contraindicações absolutas	Contraindicações relativas
<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia genital não esclarecida; - Suspeita de gravidez; - Hipersensibilidade a alguma substância; - Antecedentes ou história atual de cancro da mama, do endométrio ou de outra neoplasia hormonodependente; - Antecedentes ou história atual de tromboembolismo venoso - Antecedentes ou história atual de doença tromboembólica arterial; - Doença hepática ou alterações da função hepática; - História de trombofilias; - Hipertensão arterial mal controlada; - Doença neuro-oftalmológica vascular. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus; - Hipertrigliceridemia (à estrogénoterapia oral); - Doença da vesícula biliar (à estrogénoterapia oral); - Enxaqueca com aura (à estrogénoterapia oral); - Hipoparatiroidismo; - Meningioma benigno (sobretudo ao progestativo); - Risco intermédio ou elevado de carcinoma da mama; - Risco elevado de doença cardíaca; - Porfíria; - Imobilização; - Insuficiência hepática.

Tabela 5 Contraindicações para o uso de terapêutica hormonal durante a menopausa (adaptado de (14)).

2.2.4.2 Tratamento não hormonal

O tratamento não hormonal pode ser considerado em pacientes que não podem ou não querem iniciar a terapêutica hormonal. (13)

a) Farmacológico

O tratamento farmacológico está recomendado para mulheres com contraindicações ao TH ou que não queiram tomar medicação hormonal. (19)

1. Antidepressivos (SSRI e SNRI) – estas classes farmacológicas são consideradas alternativas não hormonais para o controlo dos sintomas vasomotores, reduzindo a sua intensidade e frequência entre 20 e 65%. A venlafaxina (SNRI), a paroxetina e o escitalopram (SSRI) são eficazes na redução dos calores e afrontamentos nas mulheres pós-menopausa, enquanto a fluoxetina e a sertralina (SSRI) apresentam resultados menos consistentes na melhoria da sintomatologia vasomotora. (14,19,20)
2. Gabapentina – este antiépilético atua nos canais de cálcio do hipotálamo e pode modular a atividade termorreguladora, estando descrita a melhoria da intensidade e da frequência dos sintomas vasomotores com a sua toma. (14,16,20)

3. Clonidina – este agonista alfa-adrenérgico com efeito anti-hipertensor demonstrou ter efeito na diminuição da sintomatologia vasomotora, ainda que com menor eficácia comparativamente à gabapentina ou aos antidepressivos. (14,16)

b) Não farmacológico

1. Mudanças no estilo de vida – incluem cessação tabágica e alcoólica, prática de exercício físico, dieta variada e equilibrada, com adequada ingestão de cálcio e proteína e a possível suplementação de vitamina D para diminuir o risco de osteoporose e fraturas. (14,16) A perda de peso e a prática de exercício físico podem ter um efeito na redução dos sintomas vasomotores. (14)
2. Bifosfonatos – estes agentes inibem a atividade osteoclástica e podem ser usados para prevenir a diminuição da densidade mineral óssea e a osteoporose. (5,16)
3. Fitoestrogénios – são compostos derivados de plantas com efeitos estrogénicos e anti-estrogénicos, com eficácia na diminuição da frequência dos sintomas vasomotores. (14)
4. Hipnose – o seu uso está recomendado pelas sociedades científicas para o tratamento da sintomatologia vasomotora. (14)

2.3 Depressão e menopausa

Ao longo dos anos, as alterações hormonais relacionadas com os eventos reprodutivos têm sido associadas à ocorrência de episódios depressivos. (4,14) Vários estudos epidemiológicos apoiam a hipótese da existência de uma janela de vulnerabilidade para a ocorrência de depressão, quer seja *de novo*, quer seja a recorrência de perturbações depressivas prévias, durante o período de transição para a menopausa e os primeiros anos pós-menopáusicos. (4,6,14,21) De facto, o risco de depressão é superior durante a perimenopausa e a menopausa precoce, quando comparado com os períodos pré-menopausa e menopausa tardia. (14,15)

Habitualmente, os episódios ou as perturbações depressivas que surgem nesta fase podem estar associados a outros sintomas característicos da menopausa, como os sintomas vasomotores e as perturbações do sono, o que pode levar a dificuldades no diagnóstico. (14,15,21–23) Além disso, o período de transição para a menopausa pode estar associado a novos desafios que a mulher tem de enfrentar, tanto a nível pessoal como familiar e profissional, surgindo a necessidade de adaptação ao processo de envelhecimento e às suas condicionantes. (22) Estes fatores podem agravar os sentimentos de tristeza, as preocupações, a perda da autoestima e da motivação em geral, o que, por um lado, pode contribuir para a exacerbação dos sintomas depressivos, mas, por outro, pode levar a um diagnóstico errado de episódio ou perturbação depressiva quando existia apenas uma reação de adaptação à mudança. (21,22)

Neste seguimento, surgiu, até, a proposta de uma nova definição, centrada na pessoa, que pretende valorizar os sintomas psicológicas que as mulheres que atravessam este período enfrentam. (24) O uso da terminologia “sintomas depressivos” pode levar à desvalorização destas queixas, uma vez que não lhes é dada tanta importância como à “perturbação depressiva *major*”.

Porém, esta inferência pode trazer consequências negativas para a mulher, uma vez que o humor tem uma relação direta com a saúde em geral e, se estes sintomas não forem tratados adequadamente, podem trazer consequências negativas à saúde física. (24) Desta forma, foi proposta a utilização de uma nova terminologia – “*menopause distress*” –, que se define como uma resposta emocional caracterizada por apreensão, desconforto ou desânimo significativos e persistentes devido a uma incapacidade percebida de lidar com as exigências biomédicas e psicossociais e os desafios da menopausa. (24)

Como, nesta fase, muitas mulheres recorrem aos serviços de saúde (22), surge a oportunidade ideal para identificar os possíveis fatores de risco que podem levar ao desenvolvimento dos sintomas depressivos. Deve ser colhida uma história clínica completa com antecedentes pessoais, sociais, psiquiátricos e familiares, exame físico e, se necessário, testes laboratoriais. (22) Caso se considere importante, deve fazer-se a referência para um psiquiatra, especialmente se houver ideação suicida. (22) O rastreio rotineiro da depressão nesta fase não está, contudo, recomendado. Em vez disso, os profissionais devem manter-se alerta em cada consulta para a possibilidade de ocorrência destes sintomas. (25)

Relativamente ao tratamento dos sintomas depressivos no período de transição para a menopausa, os antidepressivos e a psicoterapia apresentam-se como primeira linha, (14,21) sendo que o objetivo do tratamento é reduzir os sintomas, prevenir as recorrências e recuperar o funcionamento psicossocial. (14) A terapêutica hormonal não está recomendada e as orientações das sociedades internacionais sobre o TH e a depressão não são consensuais, apesar de alguns estudos terem verificado que o estradiol tem um efeito antidepressivo semelhante ao dos fármacos antidepressivos, mas apenas em mulheres na perimenopausa. (14)

Sabe-se que o TH com estrogénios pode acelerar a resposta clínica aos antidepressivos, melhorando as taxas de remissão parcial dos sintomas depressivos, mas a sua utilização deve restringir-se às mulheres com sintomas vasomotores. (14,21) Assim, o TH poderá ter um efeito positivo, ainda que limitado, nas alterações do humor da peri e pós-menopausa precoce e a sua suspensão pode agravar a sintomatologia depressiva. No que toca à pós-menopausa, não há evidência clínica que apoie o uso do TH no tratamento da depressão. (14)

Capítulo 3

Contribuição pessoal

3.1 Objetivos

Esta revisão da literatura por palavras-chave pretende explorar e descrever a evidência científica existente relativamente aos fatores de risco para a depressão no período da menopausa no que concerne à evolução e à identificação de novos fatores nas últimas décadas (2000-2023), contribuindo para a melhor identificação e diagnóstico desta patologia e permitindo a prevenção, o acompanhamento e tratamento da mulher, melhorando a sua saúde e qualidade de vida neste período.

3.2 Métodos

A presente revisão foi escrita com base nos critérios PRISMA: *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement* (26).

3.2.1 Critérios de inclusão

- Artigos publicados entre 1 de janeiro de 2000 e 16 de março de 2023;
- Artigos escritos em português, inglês e espanhol;
- Artigos de acesso livre;
- Tipo de estudo: estudos originais, estudos experimentais, estudos transversais, estudos longitudinais retrospectivos e prospetivos, estudos de caso e casos-controlo.
- Estudos realizados em mulheres na peri e pós-menopausa;
- Estudos que identifiquem possíveis fatores de risco para a depressão na peri e pós-menopausa.

3.2.2 Critérios de exclusão

- Tipo de estudo: artigos de opinião, periódicos, revisões bibliográficas (revisões da literatura, revisões sistemáticas e meta-análises);
- Estudos não publicados;
- Estudos em mulheres com diagnósticos de outras patologias do foro médico ou psiquiátrico;
- Estudos realizados em animais.

3.2.3 Estratégia de pesquisa

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados *PubMed* e *b-on* e foram incluídos os artigos publicados até ao dia 16 de março de 2023. As palavras-chave utilizadas foram: *depression AND (woman OR female) AND menopause AND "risk factor"*. O período temporal de pesquisa

foi definido para os últimos 23 anos (1 de janeiro de 2000 até 16 de março de 2023) com o intuito de perceber a evolução da caracterização da depressão na menopausa e os possíveis fatores de risco para esta patologia que possam ter vindo a ser identificados ao longo deste período.

3.2.4 Seleção dos estudos

Aplicando as palavras-chave supracitadas na *PubMed*, surgiram 618 resultados, os quais foram reduzidos a 10 após a aplicação de alguns critérios de inclusão (período temporal de 1 de janeiro de 2000 a 16 de março de 2023 anos, seleção dos estudos e acesso gratuito).

Já na *b-on*, após a pesquisa das palavras-chave referidas, foram encontrados 60382 resultados. Foram removidos os expansores “Pesquisar também no texto integral dos artigos” e “Aplicar assuntos equivalentes” e foram aplicados alguns critérios de inclusão (período temporal de 1 de janeiro de 2000 a 16 de março de 2023, artigos escritos em inglês, português e espanhol e acesso gratuito ao texto integral). Depois da exclusão automática pela plataforma de artigos duplicados de várias fontes, o número final de artigos encontrados foi de 367.

Após a avaliação dos títulos e resumos dos estudos com o intuito de averiguar a sua elegibilidade, foram selecionados para leitura integral e aplicação dos critérios de inclusão 55 artigos. Destes, 44 foram incluídos no presente trabalho.

O processo de seleção das referências apresenta-se a seguir descrito, na figura 1.

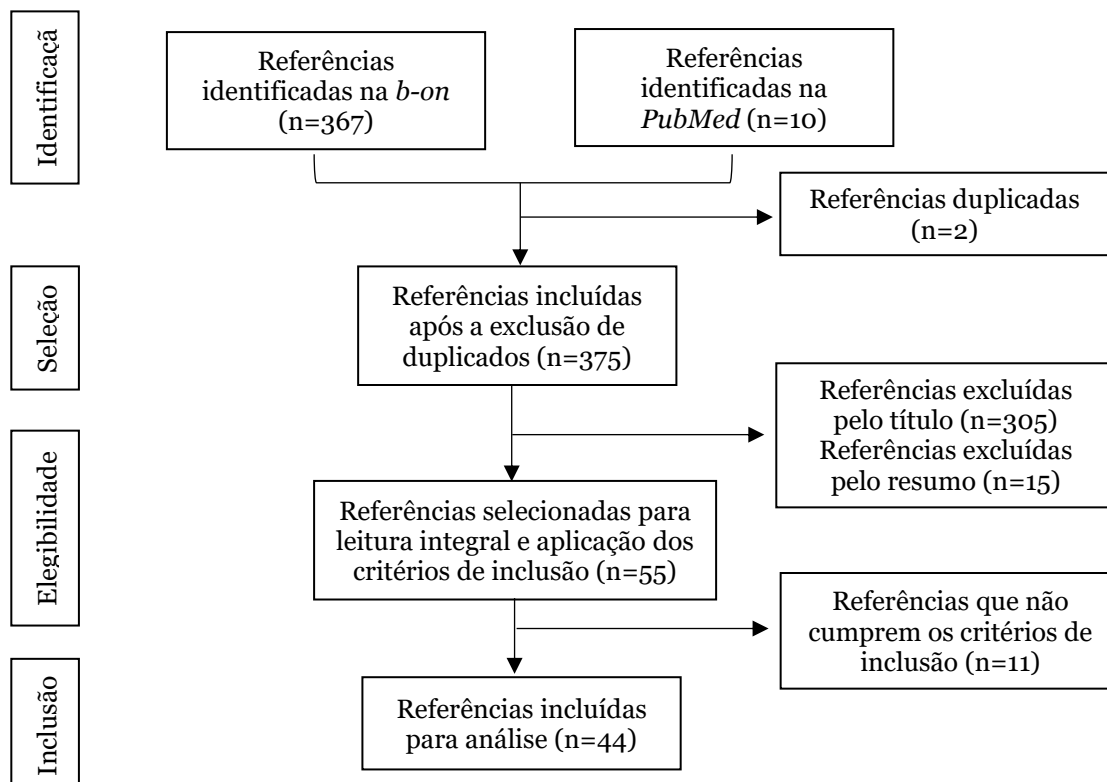


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção das referências.

3.2.5 Extração e síntese de dados

Dos 44 artigos selecionados para este trabalho foram extraídos os seguintes dados: primeiro autor, ano, local do estudo, tipo de estudo, características da amostra (tamanho, faixa etária e tipo de amostra), instrumentos de avaliação utilizados e resumo dos principais resultados obtidos com significado estatístico.

Os dados foram analisados de forma qualitativa e apenas foram considerados os resultados com significado estatístico.

3.3 Resultados

3.3.1 Principais características dos estudos

Os artigos incluídos neste estudo foram publicados entre 2002 e 2022 e foram todos escritos em inglês, à exceção de um escrito em espanhol. (27)

Houve uma grande heterogeneidade relativamente aos países em que os estudos foram realizados, sendo que 16 foram realizados nos Estados Unidos da América (EUA) (28–43), 7 na China (44–50), 2 em Portugal (51,52), 2 na Coreia do Sul (53,54), 2 em Taiwan (55,56), 1 nos Países Baixos (57), 1 no Chile (58), 1 no Reino Unido (59), 1 em Itália (60), 1 na Turquia (61), 1 no Equador (62), 1 em França (63), 1 na Polónia (64), 1 no Qatar (65), 1 no Japão (66), 1 no México (27), 1 no Paquistão (67), 1 na Grécia (68), 1 na Austrália (69) e 1 no Irão (70).

Os tipos de estudo incluídos variaram entre observacionais – transversais, coorte e caso-controlo – e experimentais – ensaios clínicos randomizados.

Em relação às populações estudadas, 25 tiveram como base uma amostra comunitária (28–34,36,38–41,43,45,49,50,52,54,55,57,59,62,63,68,69) enquanto 19 envolveram uma amostra clínica (27,35,37,42,44,46–48,51,53,56,58,60,61,64–67,70). O tamanho das amostras foi variado, mas todas incluíram mulheres de meia-idade nos períodos de transição menopáusicas e/ou pós-menopausa.

No que concerne aos instrumentos de avaliação utilizados, alteraram desde entrevistas clínicas até à aplicação de questionários. Os diagnósticos de perturbações depressivas foram apoiados maioritariamente no DSM-IV ou, para o caso dos artigos mais recentes, no DSM-V. Contudo, a maior parte dos estudos não teve por base mulheres com o diagnóstico estabelecido, mas primou pela aplicação de questionários e escalas validadas para avaliar a presença de sintomas depressivos como a *Edinburgh Depression Scale*, a *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*, o *Beck's Depression Index*, a *Self-rating Depression Scale* e a *Hamilton Depressive Scale*, entre outras. O mesmo sucedeu para a avaliação de sintomas típicos da menopausa, com a utilização de escalas como a *Greene Climacteric Scale* e o *Kupperman Index*.

3.3.2 Resultados dos estudos selecionados

3.3.2.1 Fatores hormonais

Em 2002, L. W. F. Maartens et al verificaram que a diminuição da produção de estrogénios é um fator de risco independente para sintomas depressivos. (57) Mais tarde, outro estudo concluiu que alterações hormonais associadas a eventos de vida negativos podem induzir sintomas depressivos em mulheres com história familiar de depressão durante a perimenopausa. (61)

Em 2006, nos EUA, Elle W. Freeman et al concluíram que as flutuações de estrogénios, sobretudo durante o período de transição para a menopausa, são um fator de risco para o surgimento de sintomas depressivos. (28) Já em 2016, verificou-se que níveis séricos de testosterona total elevados em mulheres caucasianas aumentavam o risco de desenvolvimento de sintomas depressivos na transição menopáusicas. (36) No mesmo ano, outro estudo norte-americano revelou que o estado hormonal não é um preditor para a gravidade das perturbações depressivas e que apenas a menopausa induzida cirurgicamente (remoção cirúrgica de útero e ovários) contribui para a maior probabilidade de perturbações depressivas mais graves. (37)

No ano de 2017, demonstrou-se que a interação entre fatores metabólicos e hormonais influencia a regulação do humor a nível cerebral, o que pode levar a um maior risco de depressão na transição menopáusicas. Por outro lado, níveis elevados de FSH foram associados a humor negativo, (38) sendo que, em 2022, também se associou níveis plasmáticos elevados de FSH e menores de estrogénios com o aumento do risco de perturbação depressiva mais grave. (48)

Por fim, em 2019, houve a associação entre a história prévia do uso de contraceptivos hormonais orais e o maior risco de desenvolver perturbação depressiva *major* na transição para a menopausa. (27)

3.3.2.2 Fatores biopsicossociais

Ao longo dos anos, vários foram os fatores de risco biopsicossociais identificados para a ocorrência de sintomas depressivos ou perturbações depressivas no período associado à menopausa, sendo este subgrupo o que apresenta maior quantidade e diversidade de fatores identificados.

Assim, em 2004, Lorena Binfa et al demonstraram que eventos de vida negativos são preditores de ansiedade e depressão, sendo que o risco de desenvolver estas duas patologias é maior em mulheres com fraco suporte social. Além disso, a disfunção familiar leva ao aumento dos sintomas depressivos (58) e a ocorrência de episódios depressivos prévios aumenta o risco de desenvolver sintomas depressivos (fator identificado já em 2002). (57)

No ano seguinte, outro estudo verificou que pertencer a um baixo estrato social, ser fumadora, ter um IMC elevado, ter história prévia de perturbação depressiva e ter doenças crónicas eram fatores preditores de depressão associada à menopausa. (59) Adicionalmente, em Itália, identificou-se

uma associação entre a multiparidade, o menor nível educacional e menores níveis de atividade física com a ocorrência de mais sintomas depressivos. (60)

O estudo de Freeman et al, em 2006, corroborou resultados anteriores, na medida em que um IMC mais elevado e o tabagismo foram associados a pontuações superiores na *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*. No entanto, foram acrescentados outros fatores que contribuíram para estas pontuações mais altas como a síndrome pré-menstrual (SPM), a situação de desemprego e a perda do cônjuge. (28)

Os baixos rendimentos, o fraco suporte social, a satisfação com a vida familiar, o facto de os filhos falharem com os seus objetivos de vida e a história de divórcio ou separação foram fatores de risco identificados para o desenvolvimento de sintomas depressivos na perimenopausa, em 2008. (44)

Em 2009, um estudo realizado no Equador concluiu que o perfil do parceiro também tem influência nos sintomas depressivos, com mulheres na perimenopausa a apresentarem pontuações mais elevadas na *Hamilton Depression Rating Scale* quando tinham parceiros com baixos níveis educacionais e com abuso de álcool. (62) No mesmo ano, um estudo em Taiwan demonstrou uma associação positiva entre o desemprego e a depressão, tendo ainda sido verificado que mulheres com uma atitude negativa perante a menopausa e com um autoconceito mais negativo apresentaram mais sintomas depressivos. Além disso, mulheres que reportaram mais eventos de vida negativos apresentaram pontuações mais altas na *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*. (55) Outro estudo deste ano volta a demonstrar uma correlação positiva entre menores níveis de atividade física e o tabagismo e a ocorrência de sintomas depressivos. (30)

Estudos posteriores revelaram que menores níveis educacionais (31,51) e menor segurança financeira levaram ao surgimento de mais sintomas depressivos (31) e com maior intensidade. (51)

Em 2013, demonstrou-se que o risco de desenvolver qualquer perturbação depressiva é superior em mulheres com comorbilidades médicas, nomeadamente, doenças cerebrovasculares, doença coronária, insuficiência cardíaca congestiva e doença hepática, (56) resultado obtido também num estudo de 2022, em que as doenças crónicas se apresentaram como um fator de risco para os sintomas depressivos. (49)

A história prévia de depressão foi associada, em 2014, a uma probabilidade 11 vezes superior de desenvolver sintomas depressivos mais graves na perimenopausa e a mantê-los após a menopausa. Além disso, outros fatores de risco identificados foram o tabagismo e a toma de medicação na perimenopausa. (32) Ainda neste ano, outro estudo concluiu que a história familiar de depressão aumentava a probabilidade de desenvolver episódios depressivos na transição menopáusicas, sobretudo em mulheres com história prévia de episódio depressivo. (33)

Em 2015, acrescentou-se à evidência já existente que uma dieta composta por alimentos com elevado índice glicémico e ricos em açúcares adicionados levava ao aumento da incidência de depressão e que um consumo elevado de cereais refinados aumentava a probabilidade de desenvolvimento de sintomas depressivos no período pós-menopausa. (35)

No que concerne a Portugal, um estudo de 2016 revelou que ter doenças psicológicas, ter doenças recentemente diagnosticadas e ter mais filhos levava à ocorrência de mais sintomas depressivos durante o período de transição para a menopausa. (52) No mesmo ano, um estudo identificou como fatores de risco para o desenvolvimento de sintomas depressivos na perimenopausa relações familiares conflituosas, menstruações irregulares e obstipação (45) e outro ainda identificou a idade, a pressão arterial diastólica, a consanguinidade e a prática de exercício físico como fatores preditores de depressão em mulheres na transição menopáusicas. (65)

Em 2017, no Japão, verificou-se que o facto de as mulheres na peri e na pós-menopausa se sentirem pouco ou nada atraentes se associa a humor deprimido, perdas de memória e a relações sexuais pouco satisfatórias, concluindo-se, também, que a baixa autoestima e os sintomas depressivos se podem exacerbar mutuamente. (66)

Ainda em 2017, Alicia Colvin et al corroboram os seus próprios achados de 2014, ao concluírem que a probabilidade de perturbação depressiva *major* era 2,2 vezes superior em mulheres com história familiar de depressão. Registaram ainda a associação entre a idade, traços de ansiedade, história prévia de perturbação depressiva, IMC e eventos de vida negativos e a ocorrência de perturbação depressiva. (39)

No ano seguinte, um estudo chinês concluiu que sintomas depressivos em mulheres pós-menopausa estão relacionados com perturbações do sono, percepção de má qualidade do sono, mau funcionamento durante o dia e história de doença oncológica. (47)

Já em 2020, um estudo sul-coreano reconheceu que os níveis aumentados de *stress* e de desconforto/dor influenciam o aparecimento de sintomas depressivos na pré-menopausa. No que toca ao período pós-menopausa, os fatores que influenciam o surgimento destes sintomas foram os níveis aumentados de desconforto/ansiedade, a menor duração do sono durante o fim de semana e o tabagismo. (54)

No mesmo ano, um estudo realizado nos EUA concluiu que a prevalência de sintomas depressivos era superior em mulheres com doenças crónicas, obesidade, hipertensão arterial e em situação de desemprego, durante a transição para a menopausa. (40)

Por fim, em 2022, um estudo revelou que, em mulheres pós-menopausa, ser fumadora é um fator de risco para a perturbação depressiva moderada e que ser obesa, não ter seguro de saúde e ter história prévia de perturbação depressiva são fatores de risco para a perturbação depressiva grave. (68) Outro, ainda, concluiu que mulheres mais velhas e com menor paridade tiveram risco

aumentado de desenvolver perturbação depressiva mais grave. Além disso, mulheres com menor IMC tiveram maior risco de desenvolver sintomas depressivos mais graves durante a transição para a menopausa. (48)

3.3.2.3 Fatores associados aos sintomas climatéricos

Em 2006, Lee S. Cohen et al concluíram que os sintomas vasomotores aumentavam o risco de depressão no período de transição para a menopausa e que as mulheres que iniciaram TH tinham um risco semelhante de desenvolver sintomas depressivos, mas um menor risco de desenvolver sintomas depressivos graves. (29) No mesmo ano, Freeman et al concluíram também que os afrontamentos estavam relacionados com pontuações superiores da *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*. (28) Dois anos mais tarde, num estudo realizado na Coreia do Sul, foi corroborada a associação entre sintomas da menopausa, sobretudo os vasomotores, e a depressão. (53) Ainda em 2008, acrescentou-se que a depressão nos estádios da peri e pós-menopausa está relacionada com afrontamentos, secura vaginal, suores e dispareunia. (44)

Em 2009, demonstrou-se que a gravidade dos sintomas físicos e psicológicos típicos da menopausa se relacionava com pontuações mais altas na *Hamilton Depression Rating Scale* (62) e que a presença de mais sintomas climatéricos levava a maiores pontuações na *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*. (55) Outro estudo revelou a existência de uma associação significativa entre sintomas depressivos na perimenopausa e sintomas típicos deste período como afrontamentos, alterações do sono, irritabilidade, rigidez muscular e incontinência, (30) sendo que, posteriormente, outros trabalhos vieram confirmar estas associações: sintomas da menopausa mais graves são um fator de risco para o desenvolvimento de sintomas depressivos. (27,31,45)

Um estudo realizado em Portugal em 2013 concluiu que as alterações relacionadas com a menopausa podem representar um fator de risco para a ocorrência de sintomas depressivos. (51) Além disso, outro trabalho do mesmo ano concluiu que a transição para a menopausa sintomática é um fator de risco independente (da idade, do local de residência, do nível de urbanização, dos rendimentos mensais e das comorbilidades médicas) para a perturbação depressiva *major* e outras perturbações depressivas no período pós-menopausa. (56)

Em 2019, no México, verificou-se a associação entre perturbação depressiva *major* e os domínios de sintomas psicológico, somático e urogenital do climatério. (27)

Já em 2020, outro estudo demonstrou que os sintomas típicos da menopausa eram um fator de risco para a depressão em mulheres no período pós-menopausa. (67)

Por fim, em 2022, dois estudos realizados na China revelaram que, na transição menopáusica, existe uma associação forte entre os sintomas da menopausa (não apenas os vasomotores e as perturbações do sono, mas também fadiga, vertigens, cefaleias e palpitações) e a intensidade dos

sintomas depressivos (48) e, mais uma vez, que os sintomas vasomotores, somáticos e urogenitais são fatores de risco para o desenvolvimento de sintomas depressivos. (49)

3.3.2.4 Fatores genéticos

Três trabalhos investigaram a associação entre polimorfismos genéticos e o risco de desenvolvimento de sintomas depressivos. (46,63,64) Em 2012, Ryan et al verificaram que variantes genéticas do gene do recetor de estrogénio α se associaram a um maior risco de perturbação depressiva ao longo da vida, sendo a associação mais forte com episódios depressivos recorrentes no período pós-menopausa. (63) Já em 2017, verificou-se que polimorfismos do gene do recetor de estrogénio β também se associaram a uma maior suscetibilidade, no período da menopausa, para a perturbação depressiva *major* sobretudo quando as mulheres eram expostas a eventos de vida negativos. (46)

Em 2016, Rózycka Agata et al verificaram que polimorfismos no gene da MAO-A (monoaminoxidase A) e do MTHFR (5,10 – metilendetrahidrofolato redutase) foram significativamente associados a um maior risco de sintomas depressivos na peri e na pós-menopausa, enquanto polimorfismo da COMT (catecol-o-metiltransferase) foram associados a um maior risco apenas na pós-menopausa. Pelo contrário, polimorfismos do ESR1 (recetor de estrogénios α) foram associados a um menor risco de humor depressivo em mulheres pós-menopausa. (64)

3.3.2.5 Fatores protetores

Durante a pesquisa bibliográfica, constatou-se que alguns estudos identificavam fatores protetores para o desenvolvimento de perturbação depressiva na população estudada.

Assim, em 2008, verificou-se que a prática regular de exercício físico estava relacionada com a diminuição dos sintomas depressivos. (53)

Em 2015, James E. Gangwisch et al reportaram que o consumo de lactose, vegetais e de determinados frutos (“*nonjuicy fruits*”) estavam relacionados com uma menor probabilidade de desenvolvimento de perturbação depressiva. Adicionalmente, o consumo de cereais integrais diminuiu também a probabilidade de desenvolvimento de sintomas depressivos no período pós-menopausa. (35)

Uma investigação norte-americana do mesmo ano revelou que o tratamento oral com estrogénios em baixas doses durante quatro anos foi associado a melhorias dos sintomas depressivos e de ansiedade em mulheres pós-menopausa. (42)

Em 2016, Osvaldo P. Almeida et al concluíram que o aconselhamento telefónico para mudanças de estilo de vida em mulheres na transição menopáusica diminuiu em 3% o risco de desenvolvimento de sintomas depressivos. (69)

O estudo realizado por Filipa Pimenta et al em Portugal, também em 2016, verificou que eventos de vida positivos e a autopercepção positiva dos eventos de vida, maiores níveis educacionais e maiores rendimentos se associavam à diminuição da frequência de sintomas depressivos em mulheres no período de transição para a menopausa. (52) Ainda nesse ano, na China, concluiu-se que ter maiores rendimentos e ter melhores seguros de saúde eram fatores protetores para o desenvolvimento de sintomas depressivos durante a perimenopausa. (45)

Em 2018, um ensaio clínico randomizado concluiu que a utilização de estradiol transdérmico combinado com progesterona prevenia o desenvolvimento de sintomas depressivos, quer durante a transição para a menopausa, quer no período pós-menopausa. (43) Ainda neste ano, um estudo desenvolvido na China reportou que o *mindfulness* e a psicoeducação foram eficazes na diminuição dos sintomas da menopausa e, sobretudo o *mindfulness*, levou à diminuição também dos sintomas depressivos e de ansiedade. (50)

No ano seguinte, um estudo realizado no Irão constatou uma relação inversa entre a capacidade antioxidante total da dieta e as pontuações mais elevadas nas escalas de depressão e ansiedade, ou seja, quanto maior a capacidade antioxidante total da dieta, menor a ocorrência de sintomas depressivos. (70)

Em relação à intensidade dos sintomas depressivos, um estudo de 2022 revelou que a multiparidade, um período reprodutivo mais longo e o início da menopausa em idade mais avançada foram associados a uma menor intensidade dos sintomas depressivos. (48) No mesmo ano, outro estudo identificou fatores protetores para o desenvolvimento de sintomas depressivos: maior idade, maiores rendimentos e prática regular de exercício físico. (49)

3.3.2.5.6 Fatores sem relação com a depressão associada à menopausa

Apesar dos resultados já apresentados, alguns trabalhos não encontraram relações entre determinados fatores e a ocorrência de sintomas ou episódios depressivos.

Deste modo, em 2009, Shin-Yi Lu et al não encontraram relação com significado estatístico entre depressão e o estado civil, doenças crónicas, a toma de hormonas, o nível educacional e o estágio da menopausa. (55)

Um trabalho de 2014 revelou que os níveis plasmáticos de proteína C-reativa (PCR), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) não foram associados a um risco de desenvolver depressão durante um período de seguimento de 6 a 18 anos. Numa análise transversal, o uso de antidepressivos foi associado a níveis aumentados de TNF- α , mas não foi verificada associação na análise coorte. (34)

O estudo português de 2016 demonstrou que o estado civil não teve relação com o desenvolvimento de sintomas depressivos (52) e, no ano seguinte, o trabalho norte-americano de

Alicia Colvin et al revelou que a perturbação depressiva não foi associada à paridade nem à história de depressão pós-parto. (39)

Em 2018, Yanwei Zheng et al não encontraram relação entre o nível educacional, os rendimentos ou o estágio da menopausa e a ocorrência de sintomas depressivos. (47)

Finalmente, em 2022, um trabalho norte-americano mostrou não existir associação entre o índice inflamatório da dieta e a depressão ou o estado inflamatório, sugerindo apenas que o potencial inflamatório da dieta pode estar mais relacionado com a depressão em mulheres pré-menopausa. (41)

As tabelas 6 e 7, a seguir apresentadas, resumem as principais características dos estudos selecionados para o presente trabalho e, no caso da primeira, os fatores de risco identificados para a depressão nos períodos de transição menopáusicas e pós-menopausa, no caso da segunda, os fatores identificados como protetores para a depressão neste período.

1º autor	Ano	País	Tipo de estudo	Tipo e tamanho da amostra	Instrumentos	Fatores de risco para a depressão
L.W.F. Marteens (57)	2002	Países Baixos	Observacional, coorte	Comunitária 2103 mulheres nos períodos pré, peri e pós-menopausa	<i>Edinburgh Depression Scale (EDS)</i>	A diminuição da produção ovárica de estrogénios é um fator de risco independente para o desenvolvimento de sintomas depressivos.
Lorena Binfa (58)	2004	Chile	Observacional, coorte	Clínica 300 mulheres entre os 40 e os 59 anos	<i>Greene Climacteric Scale (GCS), Cooper questionnaire, Smilkstein's Family Apgar Test, Duke-UNC Questionnaire, Vital Events Scale</i>	Eventos de vida negativos, fraco suporte social e disfunção familiar são fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de sintomas depressivos na perimenopausa.
Meena Kumari (59)	2005	Reino Unido	Observacional, coorte	Comunitária 2489 mulheres dos 39 aos 64 anos	<i>Short Form 36 Health Survey (SF-36), General Health Questionnaire (GHQ)</i>	Um baixo estrato social, tabagismo, um elevado IMC, história prévia de depressão e de doenças crónicas são fatores preditores de depressão associada à menopausa.
Fabio Pirazzini (60)	2005	Itália	Observacional, transversal	Clínica 66501 mulheres dos 21 aos 77 anos	Entrevista Questionário	A multiparidade, um menor nível educacional e níveis baixos de atividade física estão associados a um maior risco de sintomas depressivos na transição para a menopausa.
Ozgur Ozturk (61)	2006	Turquia	Observacional, caso-controlo	Clínica 151 mulheres	Entrevista clínica de acordo com o DSM-IV; <i>17-item Hamilton Depressive scale (HDS); Montgomery Asberg Depressive Scale (MADRS); GCS</i>	Na perimenopausa, as mulheres com mais e mais graves eventos de vida negativos e com história familiar, podem ter maior risco de depressão.
Ellen W. Freeman (28)	2006	EUA	Observacional, coorte	Comunitária 231 mulheres sem história prévia de depressão	Entrevista <i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), PRIME-MD, Patient Health Questionnaire, St Mary's Sleep</i>	As flutuações de estrogénios, particularmente no período de transição para a menopausa, são um fator importante para o surgimento de sintomas depressivos e para o diagnóstico de perturbações depressivas. Outros fatores, como os afrontamentos, o IMC mais elevado,

					<i>Questionnaire, Short Form 12 Health Survey (SF-12)</i>	o tabagismo, a SPM, estar desempregada e a perda do cônjuge são fatores de risco para pontuações mais altas no CES-D.
Lee S. Cohen (29)	2006	EUA	Observacional, coorte	Comunitária 460 mulheres dos 36 aos 46 anos	Entrevista clínica, questionários <i>Life Experience Survey (LES), CES-D</i>	A ocorrência de eventos de vida negativos próxima ao início da perimenopausa aumenta o risco do desenvolvimento de depressão nesta fase. A presença de sintomas vasomotores parece aumentar o risco de depressão na transição para a menopausa.
Youngwhee Lee (53)	2008	Coreia do Sul	Observacional, transversal	Clínica 648 mulheres dos 40 aos 59 anos	Questionários <i>Beck's depression index (BDI), Menopausal symptoms scale (Neugarten and Kraines)</i>	A presença de sintomas vasomotores está fortemente associada à presença de sintomas depressivos.
Ying Li (44)	2008	China	Observacional, transversal	Clínica 1280 mulheres com idade média dos 45 aos 59 anos	Entrevista <i>Social support rating scale, Zung Self-rating depression scale (SDS), Zung Self-rating anxiety scale (SAS)</i>	Os fatores de risco identificados para os sintomas depressivos durante os períodos de transição menopáusicas e pós-menopausa são o baixo rendimento, o suporte social, a dispareunia e a secura vaginal, afrontamentos e suores, a satisfação com a vida familiar, os filhos falharem com os objetivos de vida e história de divórcio ou separação.
P. Chedraui (62)	2009	Equador	Observacional, transversal	Comunitária 404 mulheres dos 40 aos 59 anos	<i>Menopause Rating Scale (MRS), HDS</i>	Os sintomas depressivos foram associados com a gravidade dos sintomas da menopausa e com o baixo nível educacional e o consumo de álcool dos parceiros.
Shin-Yi Lu (55)	2009	Taiwan	Observacional, transversal	Comunitária 266 mulheres dos 45 aos 55 anos	Questionários <i>CES-D, The Tennessee Self-Concept Scale, The Greene Climacteric Symptom Scale, The Adult Life-Event Scale, The</i>	Ter um baixo autoconceito e sintomas físicos típicos do climatério estão relacionados com a depressão em mulheres menopáusicas.

Attitude Toward Menopause Scale

Jessica P. Brown (30)	2009	EUA	Observacional, transversal	Comunitária 639 mulheres dos 45 aos 54 anos	Questionários CES-D	Há uma associação significativa entre sintomas depressivos na perimenopausa e sintomas típicos deste período como afrontamentos, alterações do sono, irritabilidade, rigidez muscular e incontinência.
Judy R. Strauss (31)	2011	EUA	Observacional, coorte	Comunitária 986 mulheres nascidas entre 1946 e 1964	Questionários	Mulheres que experienciam sintomas climatéricos mais graves têm maior probabilidade de desenvolver sintomas depressivos; um baixo nível socioeconómico está relacionado com um maior risco de desenvolvimento de sintomas depressivos.
Joanne Ryan (63)	2012	França	Observacional, transversal	Comunitária 3987 mulheres dos 65 aos 96 anos	Entrevista <i>Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI)</i>	As variantes do gene do recetor do estrogénio α foram associadas à ocorrência de episódios depressivos recorrentes depois da menopausa.
Bruno Gonçalves (51)	2013	Portugal	Observacional, transversal	Clínica 728 mulheres entre os 45 e os 64 anos	Questionários CES-D	As alterações associadas com a menopausa podem ser um fator de risco para a sintomatologia depressiva; as variáveis sociodemográficas (nível educacional) influenciam a intensidade dos sintomas da menopausa e dos sintomas depressivos.
Mu-Hong Chen (56)	2013	Taiwan	Observacional, coorte, caso-controlo	Clínica 5837 mulheres com sintomas na transição para a menopausa	Análise de base de dados (diagnósticos de acordo com o CID-9)	Mulheres com uma transição menopáusica sintomática têm maior risco de desenvolver perturbação depressiva depois da menopausa. Mulheres com comorbilidades médicas têm também maior risco.

Ellen W. Freeman (32)	2014	EUA	Observacional, coorte	Comunitária 203 mulheres	Entrevista, questionários CES-D	A história prévia de depressão aumenta 11x o risco de ter sintomas depressivos mais graves no período de transição menopáusicas. Outros fatores são o tabagismo e o uso de medicação. Na pós-menopausa, o risco de recorrência de episódios depressivos para quem tem história prévia mantém-se.
Alicia Colvin (33)	2014	EUA	Observacional, coorte	Comunitária 457 mulheres dos 42 aos 52 anos	Entrevista	A probabilidade de as mulheres desenvolverem um episódio depressivo durante o decorrer do estudo foi 3 vezes superior naquelas que tinham história familiar de depressão. Outros fatores identificados: eventos de vida negativos, traços de ansiedade e condições médicas crônicas.
Patricia O. Chocano-Bedoya (34)	2014	EUA	Observacional, coorte	Comunitária 4756 mulheres	Questionários	Os níveis plasmáticos de proteína C-reativa (PCR), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) não foram associados a um risco de desenvolver depressão durante um período de seguimento de 6 a 18 anos.
James E. Gandwisch (35)	2015	EUA	Observacional, coorte	Clínica 69654 mulheres no período pós-menopausa	Questionários <i>Food frequency questionnaire, Burnam 8-item scale</i>	Uma dieta rica em açúcares adicionados está associada ao aumento da incidência de depressão.
Lauren W. Milman (36)	2015	EUA	Observacional, coorte	Comunitária 428 mulheres dos 35 aos 47 anos	CES-D	Níveis elevados de testosterona total no sangue em mulheres caucasianas estão relacionados com um aumento do risco de sintomas depressivos durante a transição menopáusicas.

Rózycka Agata (64)	2016	Polónia	Observacional, caso-controlo	Clínica 488 mulheres dos 42 aos 67 anos	<i>Kupperman Menopausal Index Score (KMI)</i> HDRS	Polimorfismos dos genes MAO-A e MTHFR foram associados a um maior risco de depressão em mulheres na peri e na pós-menopausa, enquanto os polimorfismos do COMT foram associados a um maior risco no período pós-menopausa. Polimorfismos do gene ESR1 foram associados a um menor risco de humor depressivo em mulheres pós-menopausa.
Sandra J. Weiss (37)	2016	EUA	Observacional, transversal	Clínica 298 mulheres dos 19 aos 90 anos	Questionários <i>Quick Inventory of Depression Symptomatology – Self-Report, Generalized Anxiety Disorder Assessment, Self-administered Comorbidity Questionnaire</i>	Risco aumentado de perturbação depressiva mais grave e de ideação suicida em mulheres com ansiedade. Os problemas de saúde exacerbam os sintomas depressivos.
Filipa Pimenta (52)	2016	Portugal	Observacional, transversal	Comunitária 1003 mulheres entre os 42 e os 60 anos	<i>Depression, Anxiety and Stress Scales, Life Experiences Survey</i>	Ter problemas psicológicos, doenças diagnosticadas recentemente e ter mais filhos estão relacionados com a ocorrência de mais sintomas depressivos.
Rui-xia Li (45)	2016	China	Observacional, transversal	Comunitária 1602 mulheres no período perimenopausa	Questionários <i>General conditions questionnaire, Kupperman Menopausal Index Score (KMI), SDS, SAS</i>	Relações familiares conflituosas, menstruações irregulares, obstipação e a gravidade da síndrome da perimenopausa foram identificados como fatores de risco para o desenvolvimento de sintomas depressivos.
A. Bener (65)	2016	Qatar	Observacional, transversal	Clínica 1101 mulheres dos 45 aos 65 anos	<i>Depression Anxiety Stress Scales</i>	A idade, a pressão arterial diastólica, a consanguinidade e a prática de exercício físico são fatores preditores de depressão.

Alison Berent-Spillson (38)	2017	EUA	Observacional, transversal	Comunitária 54 mulheres dos 42 aos 61 anos	<i>Positive and Negative Affect Schedule – Expanded, Profile of Mood States, BDI, Shipley Institute of Living Scale</i>	A interação entre fatores metabólicos e hormonais influencia a regulação de humor a nível cerebral, o que pode levar a um risco aumentado de depressão na transição menopáusicas.
M. Terauchi (66)	2017	Japão	Observacional, transversal	Clínica 351 mulheres dos 40 aos 76 anos	Entrevista clínica <i>Menopausal Health-Related Quality of Life Questionnaire, Hospital Anxiety and Depression Scale</i>	É frequente as mulheres na peri e na pós-menopausa sentirem-se pouco ou nada atraentes, o que se associa a um humor depressivo, a perdas de memória e a relações sexuais pouco satisfatórias.
Alicia Colvin (39)	2017	EUA	Observacional, coorte	Comunitária 303 mulheres dos 42 aos 52 anos	Entrevista clínica <i>Psychiatric Epidemiology Research Interview Life Events Scale</i>	A história familiar de depressão prediz a perturbação depressiva <i>major</i> em mulheres na meia-idade, independentemente da fase da menopausa em que estão. No entanto, a transição menopáusicas está associada a um maior risco em mulheres sem história familiar.
Jian Zhang (46)	2017	China	Observacional, caso-controlo	Clínica 191 mulheres dos 18 aos 60 anos	HDRS, Life Events Scale	Mulheres portadoras de determinados polimorfismos do gene <i>ESR2</i> foram mais suscetíveis ao desenvolvimento de perturbação depressiva <i>major</i> nos períodos de transição menopáusicas e pós-menopausa, quando expostas a eventos de vida negativos.
Yanwei Zheng (47)	2018	China	Observacional, transversal	Clínica 705 mulheres dos 40 aos 60 anos	Questionários <i>SDS, Pittsburgh Sleep Quality Index</i>	Sintomas depressivos em mulheres pós-menopausa estão relacionados com perturbações do sono, perceção de má qualidade de sono, mau funcionamento durante o dia e história de doença oncológica.

Adrián E. Hernández-Muñoz (27)	2019	México	Observacional, transversal	Clínica 252 mulheres no início da transição menopáusicas	BDI, MRS	Ter história prévia de uso de contraceptivos orais aumentou o risco de desenvolver perturbação depressiva <i>major</i> no início da transição menopáusicas. Existe uma relação significativa entre a perturbação depressiva <i>major</i> e os domínios de sintomas psicológico, somático e urogenital, que se torna ainda maior à medida que aumenta a gravidade dos sintomas.
Kisook Kim (54)	2020	Coreia do Sul	Observacional, transversal	Comunitária 1103 mulheres dos 40 aos 60 anos	Questionários <i>Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)</i> <i>EuroQol 5-Dimension Questionnaire</i>	Os fatores que influenciam o aparecimento de sintomas depressivos na pré-menopausa são maiores níveis de stress e maiores níveis de desconforto/dor. Já no grupo pós-menopausa, os fatores associados foram maiores níveis de desconforto/ansiedade, menor duração do sono durante o fim de semana e tabagismo.
Holly J. Jones (40)	2020	EUA	Observacional, coorte	Comunitária 264 mulheres dos 40 aos 50 anos	Questionários <i>Medical Outcomes Study Short Form, General Health Perceptions Scale, CES-D</i>	A prevalência de sintomas depressivos foi superior em mulheres com doenças crónicas, obesidade, hipertensão arterial e desempregadas.
Arzoo Nawaz (67)	2020	Paquistão	Observacional, transversal	Clínica 178 mulheres com mais de 45 anos	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>	Os sintomas típicos da menopausa foram considerados fatores de risco para o desenvolvimento de depressão em mulheres pós-menopausa.
Georgios Papazisis (68)	2022	Grécia	Observacional, transversal	Comunitária 502 mulheres dos 45 aos 70 anos	Questionários BDI-II	Ter menos de 55 anos, estar desempregada, ser fumadora e ter história de perturbação depressiva foram fatores associados com a depressão pós-menopausa. Ser fumadora é um fator de risco para a depressão moderada e ser obesa, não ter

seguro de saúde e história de perturbação depressiva foram fatores de risco identificados para a perturbação depressiva grave.

Ketan Chu (48)	2022	China	Observacional, transversal	Clínica 1748 mulheres dos 40 aos 65 anos	HDRS, KMI	Mulheres mais velhas, com maiores níveis plasmáticos de FSH e menores de estrogénios e com menor paridade tiveram risco aumentado de perturbação depressiva mais grave. Mulheres com menor IMC tiveram maior risco de sintomas depressivos mais graves.
Xueyin Wang (49)	2022	China	Observacional, transversal	Comunitária 7275 mulheres dos 40 aos 60 anos	Entrevista clínica PHQ-9, <i>Generalized Anxiety Disorder</i> (GAD-7), KMI	Fatores de risco para sintomas depressivos: doenças crónicas, perimenopausa, sintomas vasomotores, somáticos e urogenitais.
Deniz Azarmanesh (41)	2022	EUA	Observacional, transversal	Comunitária 4908 mulheres pré e pós-menopausa	<i>Dietary Inflammatory Index</i> (DII), PHQ-9	Não houve associação entre o DII e a depressão e a inflamação e não houve diferenças na associação entre o DII e a depressão nos grupos pré e pós-menoapusa. Contudo, os dados sugerem que o potencial inflamatório da dieta pode estar mais relacionado com a depressão nas mulheres pré-menopausa do que nas mulheres pós-menopausa.

Tabela 6 Características principais dos estudos e identificação de fatores de risco para a depressão.

1º autor	Ano	País	Tipo de estudo	Amostra	Instrumentos	Fatores protetores para a depressão
Youngwhee Lee (53)	2008	Coreia do Sul	Observacional, transversal	Clínica 648 mulheres dos 40 aos 59 anos	Questionários <i>Beck's depression index (BDI), Menopausal Symptoms Scale (Neugarten and Kraines)</i>	A prática de exercício físico regular associa-se a menos sintomas depressivos.
Carey E. Gleason (42)	2015	EUA	Experimental, ensaio clínico randomizado	Clínica 693 mulheres nos períodos de transição menopáusica tardia e pós-menopausa precoce	<i>Mini-Mental State Examination, BDI-II, POMS</i>	O tratamento oral com estrogénios em baixas doses durante 4 anos foi significativamente associado a melhorias nos sintomas de depressão e ansiedade em mulheres pós-menopausa.
James E. Gandwisch (35)	2015	EUA	Observacional, coorte	Clínica 69654 mulheres no período pós-menopausa	Questionários <i>Food frequency questionnaire; Burnam 8-item scale</i>	O consumo de lactose, vegetais e de determinadas frutas diminui a probabilidade de depressão. O consumo de cereais integrais diminui a probabilidade de desenvolvimento de sintomas depressivos.
Oswaldo P. Almeida (69)	2016	Austrália	Experimental, ensaio clínico randomizado	Comunitária 351 mulheres dos 45 aos 55 anos	Sessões de <i>health coaching</i> via telefónica PHQ-9, MINI, <i>Hospital Anxiety and Depression Scale, SF-12, MRS</i>	As mulheres que receberam aconselhamento telefónico tiveram uma maior diminuição das pontuações da escala de depressão durante as primeiras 26 semanas de seguimento, diminuindo em 3% o risco de desenvolvimento de sintomas depressivos.
Filipa Pimenta (52)	2016	Portugal	Observacional, transversal	Comunitária 1003 mulheres entre os 42 e os 60 anos	<i>Depression, Anxiety and Stress Scales, Life Experiences Survey</i>	Eventos de vida positivos e a autoperceção positiva dos eventos de vida, maiores níveis educacionais e maiores rendimentos estão associados a uma menor frequência de sintomas depressivos.
Rui-xia Li (45)	2016	China	Observacional, transversal	Comunitária	Questionários	Maiores rendimentos e melhores seguros de saúde revelaram-se fatores protetores para o

				1602 mulheres no período perimenopausa	<i>General conditions questionnaire</i> , KMI, SDS, SAS	desenvolvimento de sintomas depressivos na perimenopausa.
Jennifer L. Gordon (43)	2018	EUA	Experimental, ensaio clínico randomizado	Comunitária 172 mulheres dos 45 aos 60 anos	Entrevista clínica, questionários CES-D, GCS, <i>Life Events Survey</i>	A utilização de estradiol transdérmico associada a progesterona tem eficácia na prevenção do desenvolvimento de sintomas depressivos em mulheres nos períodos de transição menopáusicas e pós-menopausa precoce.
Carmen Wong (50)	2018	China	Experimental, ensaio clínico randomizado	Comunitária 197 mulheres dos 40 aos 60 anos	GCS, <i>Global Measure of Perceived Stress Scale</i> , <i>Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey</i> , <i>Five Facet Mindfulness Questionnaire</i>	Tanto o <i>mindfulness</i> como a psicoeducação foram eficazes na diminuição dos sintomas da menopausa. No grupo de intervenção com <i>mindfulness</i> , houve uma redução significativa de sintomas depressivos e de ansiedade.
Maryam Abshirini (70)	2019	Irão	Observacional, transversal	Clínica 175 mulheres pós-menopáusicas	<i>Semi-quantitative food frequency questionnaire</i> , <i>International Physical Activity Questionnaire</i> , <i>Depression Anxiety Stress Scales</i>	Foi observada uma relação inversa entre a capacidade antioxidante total da dieta e as pontuações elevadas de depressão e ansiedade.
Ketan Chu (48)	2022	China	Observacional, transversal	Clínica 1748 mulheres dos 40 aos 65 anos	HDRS, KMI	A multiparidade, um período reprodutivo mais longo e a uma idade mais avançada de início da menopausa foram associados a uma menor intensidade dos sintomas depressivos.
Xueyin Wang (49)	2022	China	Observacional, transversal	Comunitária 7275 mulheres dos 40 aos 60 anos	Entrevista clínica PHQ-9, GAD-7, KMI	Fatores protetores para sintomas depressivos: maior idade, maiores rendimentos e prática regular de exercício físico.

Tabela 7 Características principais dos estudos e identificação de fatores protetores para a depressão.

3.4 Discussão

3.4.1 Resumo dos principais resultados

Os resultados destes estudos sugerem que existem diversos fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de sintomas, episódios ou perturbações depressivas durante o período associado à menopausa, nomeadamente:

- alterações hormonais;
- fatores socioeconómicos, como pertencer a um estrato social mais baixo, ter um menor nível educacional, a situação de desemprego, o fraco suporte social ou o perfil do parceiro;
- sintomas do climatério, particularmente, afrontamentos e suores noturnos;
- alguns polimorfismos genéticos do gene recetor de estrogénio;
- fatores pessoais, como a presença de comorbilidades médicas, eventos de vida negativos, o abuso do tabaco, a história prévia de episódios depressivos ou níveis baixos de atividade física.

Foram, ainda, identificados alguns fatores protetores como a prática regular de exercício físico, a adoção de uma dieta equilibrada, eventos de vida positivos, psicoeducação, *mindfulness* e a terapêutica hormonal.

3.4.2 Limitações do estudo

Como limitações, pode ser apontado o facto de a pesquisa bibliográfica, a seleção e a análise dos estudos para a escrita da presente revisão ter sido realizada apenas por uma investigadora, o que pode dar lugar a erros na seleção dos artigos e na interpretação dos resultados.

Adicionalmente, grande parte dos estudos não se baseia em amostras com o diagnóstico estabelecido de perturbação depressiva, mas, pelo contrário, em respostas a instrumentos de avaliação com algum grau de subjetividade, uma vez que se limita à informação reportada pelo participante no estudo. O mesmo acontece para as informações relativas aos sintomas climatéricos, que são reportados em vez de avaliados e objetivados por um profissional de saúde.

A utilização do termo “perimenopausa” em muitos dos estudos selecionados engloba um período abrangente, não especificando os períodos da menopausa de acordo com os critérios STRAW, o que pode levar a falhas na identificação do estágio da menopausa em que se encontra a mulher e na consequente identificação de fatores de risco para a perturbação depressiva neste período.

3.4.3 Discussão dos principais resultados

A perimenopausa é um período crítico em que aumenta o risco de desenvolver sintomas depressivos. (51) O presente trabalho veio demonstrar, com base na evidência científica atual, que existem diversos fatores, identificados ao longo das últimas décadas, que aumentam este risco, o que corrobora os achados de Marzieh Azizi et al, em 2018. (71)

No entanto, importa ressaltar que, apesar de haver uma grande quantidade e diversidade de fatores identificados, nem todas as mulheres que passam pela menopausa desenvolvem sintomas depressivos. A predisposição genética, o estilo de vida, a personalidade, a individualidade de cada uma e o impacto que estes fatores têm na sua vida pode aumentar ou diminuir a predisposição para a ocorrência destes sintomas.

A menopausa corresponde a um tempo de mudança, em que é exigido à mulher que se adapte a alterações que ocorrem no seu corpo, na sua vida pessoal, familiar e profissional. O impacto que estas mudanças têm na vida da mulher é diferente em cada uma delas, assim como a manifestação dos sintomas depressivos, o que, por vezes, dificulta a descrição do que sentem ou as perturba, levando a dificuldades no diagnóstico por parte dos clínicos. O facto de o diagnóstico da menopausa ser retrospectivo e clínico (14) condiciona o seu reconhecimento e traz dificuldades para a identificação dos sintomas depressivos neste período, condicionando também o diagnóstico da depressão.

A influência hormonal é um fator significativo no desenvolvimento de sintomas depressivos em mulheres durante a transição para a menopausa. A diminuição da produção de estrogénios é um fator independente para sintomas depressivos e flutuações hormonais, principalmente durante a transição para a menopausa, podem aumentar o risco de desenvolvimento de sintomas depressivos. Além dos estrogénios, também a testosterona e a FSH parecem ter influência no desenvolvimento destes sintomas. Contudo, há algumas considerações a fazer. Por exemplo, nem todos os estudos concordam que o estado hormonal é um preditor da gravidade das perturbações depressivas e parece que a menopausa induzida cirurgicamente pode contribuir para uma maior probabilidade de perturbações depressivas mais graves. Além disso, pode existir uma interação entre fatores metabólicos e hormonais que influencia a regulação do humor a nível cerebral.

Porém, estudos mais recentes (42,43) concluíram que o tratamento hormonal com estrogénios orais em baixas doses se associou a melhorias nos sintomas depressivos e de ansiedade em mulheres pós-menopausa, assim como a utilização de estradiol transdérmico combinado com progesterona se revelou eficaz na prevenção do desenvolvimento de sintomas depressivos durante o período de transição para a menopausa, o que sugere que o TH pode ser utilizado durante o período de transição menopáusicas para melhoria dos sintomas depressivos. A sua utilização já foi proposta e, apesar de não haver evidência que suporte o uso do TH no tratamento da depressão pós-menopausa, esta terapêutica pode ser considerada nas mulheres com depressão na perimenopausa. (14) Além disso, como são usados também para tratar os sintomas típicos do climatério, previnem de forma indireta o desenvolvimento de sintomas depressivos. Aliás, o TH com estrogénios pode aumentar a resposta aos antidepressivos, mas a sua utilização deve limitar-se às mulheres com sintomas vasomotores. (14)

Diversos estudos realizados ao longo dos anos demonstraram que eventos de vida negativos, fraco suporte social, disfunção familiar, IMC elevado, tabagismo, doenças crónicas, baixo estrato social, menor nível educacional, menor segurança financeira, multiparidade, menores níveis de

atividade física, atitude negativa perante a menopausa e perfil do parceiro são fatores de risco para a depressão associada à menopausa, apesar de outros, mais recentes, não terem encontrado associação com significado estatístico entre alguns destes fatores e a depressão. Essas inconsistências podem estar relacionadas com as diferenças culturais das amostras, mas também com a mudança de estilo de vida e de cultura que se tem vindo a verificar. Por exemplo, se no século passado ser divorciada podia ser mal interpretado pela sociedade, atualmente isso já não se verifica e, portanto, o estado civil pode não ser um fator tão determinante para o risco de desenvolver sintomas depressivos.

A história prévia de depressão é um dos fatores de risco mais consistentemente identificados, sendo associada a uma maior probabilidade de desenvolver sintomas depressivos mais graves na perimenopausa e a mantê-los após a menopausa.

Existe também evidência de que a dieta pode influenciar o surgimento destes sintomas. Alimentos com elevado índice glicémico e ricos em açúcares adicionados podem aumentar a incidência de depressão, bem como o consumo elevado de cereais refinados pode aumentar a probabilidade de desenvolvimento de sintomas depressivos no período pós-menopausa. (35) Porém, quando, em 2022, se tentou avaliar o impacto entre o índice inflamatório da dieta e a depressão, não se verificou associação (41) e já em 2014 se tinha verificado que os níveis plasmáticos de determinados marcadores inflamatórios não estavam relacionados com um maior risco de desenvolvimento de sintomas depressivos. (34)

A presença de sintomas vasomotores, como afrontamentos e suores noturnos, foi consistentemente associada a um maior risco de depressão. No entanto, outros sintomas típicos do climatério como os distúrbios do sono e urogenitais – a secura vaginal, a incontinência e a dispareunia – podem igualmente aumentar o risco de depressão. Além do mais, a gravidade dos sintomas climatéricos também se relaciona com a gravidade dos sintomas depressivos.

A genética pode desempenhar um papel importante na predisposição para o desenvolvimento de sintomas depressivos em mulheres, especialmente durante a transição para a menopausa. Alguns polimorfismos genéticos dos genes do recetor de estrogénio α e β e dos genes MAO-A e MTHFR foram associados a um maior risco de perturbação depressiva durante a menopausa, enquanto outros polimorfismos do gene do recetor de estrogénio α podem estar associados a um menor risco. Estes resultados podem ter implicações importantes para o desenvolvimento de terapias personalizadas através do estudo do perfil genético e da identificação das mulheres com maior suscetibilidade para o desenvolvimento de sintomas depressivos. Contudo, deve haver um sentido crítico para a necessidade de efetuar estes estudos, uma vez que, geralmente, apresentam custos elevados e podem levar a preocupação desnecessária visto que os polimorfismos aumentam o risco, mas não o predizem.

Apesar dos fatores de risco já descritos, alguns estudos sugeriram a presença de diversos fatores protetores para o desenvolvimento de sintomas depressivos em mulheres na transição para a

menopausa e no período pós-menopausa. A prática regular de exercício físico, por exemplo, foi identificada em vários trabalhos como um fator que se relaciona com a diminuição dos sintomas depressivos. A dieta pode também ter um papel importante nesta prevenção, uma vez que o consumo de lactose, vegetais, algumas frutas e cereais integrais foi associado a uma menor probabilidade de desenvolver perturbação depressiva. Por isso, e porque técnicas de intervenção como o aconselhamento telefónico, mudanças de estilo de vida, a psicoeducação e o *mindfulness* também se mostraram eficazes na diminuição do risco de sintomas depressivos, é importante, e particularmente útil, desenhar estratégias de intervenção no sentido de aconselhar para a prática regular de exercício físico e de uma alimentação saudável, de acordo com as orientações da OMS e da DGS (72,73), não só para todas as mulheres que se aproximam da menopausa, mas mais importante ainda, para aquelas em que se identifiquem, através da colheita da história clínica, fatores de risco para o desenvolvimento de sintomas depressivos neste período. Esta estratégia pode ser desenvolvida e aplicada por qualquer profissional de saúde, mas particularmente nos cuidados de saúde primários, o primeiro contacto do utente com os serviços de saúde. Deve ainda juntar-se a esse aconselhamento, quando aplicável, estratégias de intervenção para a cessação tabágica, uma vez que este é, também, um dos fatores de risco identificados neste trabalho e as doenças crónicas, outro fator de risco identificado, devem ser devidamente diagnosticadas e corretamente medicadas. Assim, contribui-se para a promoção de uma vida saudável e para a prevenção do aparecimento destes e de outros sintomas em mulheres no período de vulnerabilidade.

Para que a mulher possa desfrutar do seu envelhecimento e para que este período não seja vivido de forma mais “patológica”, é importante que os profissionais de saúde estejam alerta para a presença destes fatores, podendo identificá-los precocemente e contribuir para a prevenção do desenvolvimento de sintomas depressivos. Além disso, é ainda relevante a identificação destes sintomas quando já estabelecidos, para que se possam tratar atempadamente, referenciar para consulta de psiquiatria, se necessário, e, assim, prevenir a evolução para formas mais graves e avançadas de episódios ou perturbações depressivas. Apesar de não estar recomendado por rotina (25), poderia ser útil a utilização de questionários para avaliar a presença de sintomas depressivos em momentos de oportunidade, como consultas de Medicina Geral e Familiar ou de Ginecologia.

Por outro lado, existe ainda um longo caminho a percorrer para que, neste país, se fale mais abertamente destes temas relacionados com a saúde sexual e reprodutiva e com a saúde mental. As pessoas desenvolvem crenças e preconceitos e têm medo e vergonha de expor os seus problemas e as suas dúvidas quando vão a consultas médicas. Assim, seria importante o cultivo da literacia para a saúde mental e para a saúde sexual e reprodutiva junto da população, não só feminina, mas também masculina, para que houvesse abertura para falar de todo e qualquer assunto, possibilitando diagnóstico e tratamento precoces.

Capítulo 4

Conclusão

A perturbação depressiva é das perturbações mentais mais prevalentes em todo o mundo, sendo a população feminina a mais afetada. Ao longo da sua vida, a mulher enfrenta vários períodos de maior suscetibilidade, sendo a transição para a menopausa um dos períodos de maior vulnerabilidade para a ocorrência de sintomas e perturbações depressivas.

A presente revisão da literatura por palavras-chave veio demonstrar que existem inúmeros fatores de risco hormonais, biopsicossociais, genéticos e associados aos sintomas do climatério que contribuem para o aumento desta vulnerabilidade, existindo também outros que parecem contribuir para a diminuição deste risco.

De forma a prevenir o desenvolvimento dos sintomas depressivos neste período e a sua evolução para perturbação depressiva, seria fundamental a identificação correta e precoce, por parte dos profissionais de saúde, dos fatores de risco para o desenvolvimento de depressão associada à menopausa. Assim, poderiam praticar-se intervenções de aconselhamento individualizado e dirigido a cada mulher e esta poderia desfrutar deste período de mudança e do processo de envelhecimento de forma mais ativa e saudável.

- Metabolism [Internet]. 2021 [citado 23 de março de 2023];106(1):1–15. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/106/1/1/5937009?login=false>
14. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso Nacional sobre Menopausa [Internet]. 2021 [citado 25 de março de 2023]. Disponível em: <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/10/Consenso-Nacional-Menopausa-2021.pdf>
 15. Talaulikar V. Menopause transition: Physiology and symptoms. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. [Internet] 2022 [citado 23 de março de 2023]; 81:3–7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693422000426?via%3Dihub>
 16. Dutta DC. Textbook of Gynecology. 6^a ed. Nova Deli: 2013. 57–81 p.
 17. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. National Institute of Health [Internet]. 2012 [citado 25 de março de 2023]; 19(4):387–95. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/>
 18. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Fertility and Sterility. [Internet] 2001 [citado 25 de março de 2023]; 76(5):874–8. Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(01\)02909-0/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(01)02909-0/fulltext)
 19. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton J V, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2015 [citado 28 de março de 2023]. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/11/3975/2836060>
 20. Minkin MJ. Menopause Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. [Internet] 2019 [citado 25 de março de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.04.008>
 21. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: Summary and recommendations. Journal of Women’s Health [Internet]. 2019 [citado 3 de abril de 2023]; 28(2):117–34. Disponível em: www.liebertpub.com
 22. Stute P, Spyropoulou A, Karageorgiou V, Cano A, Bitzer J, Ceausu I, et al. Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement. Maturitas. [Internet] 2020 [citado 3 de abril de 2023]; 131:91–101. Disponível em: [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(19\)30936-3/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(19)30936-3/fulltext)
 23. Vivian-Taylor J, Hickey M. Menopause and depression: Is there a link? Maturitas. [Internet] 2014 [citado 6 de fevereiro de 2023]; 79(2):142–6. Disponível em: [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(14\)00178-9/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(14)00178-9/fulltext)
 24. Kalra B, Kalra S, Bhattacharya S, Dhingra A. Menopause distress: a person centered definition. Journal of the Pakistan Medical Association [Internet] 2020 [citado 6 de fevereiro de 2023]; 70. Disponível em: <https://jpma.org.pk/PdfDownload/10288>

25. Judd FK, Hickey M, Bryant C. Depression and midlife: Are we overpathologising the menopause? *Journal of Affective Disorders*. [Internet] 2012 [citado 8 de fevereiro de 2023]; 136(3):199–211. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032710007457?via%3Dihub>
26. Moher D et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews* [Internet]. 2016 [citado 6 de fevereiro de 2023]; 20(2):148–60. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-4-1>
27. Hernández-Muñoz AE et al. Riesgo para el desarrollo de Trastorno Depresivo Mayor al existir alteraciones en la sintomatología menopaúsica en mujeres de Guadalajara, Jalisco. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. [Internet] 2019 [citado 20 de março de 2023]; 297–306. Disponível em: <https://www.scielo.cl/pdf/rchog/v84n4/0717-7526-rchog-84-04-0297.pdf>
28. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Archives of General Psychiatry* [Internet]. 2006 [citado 8 de fevereiro de 2023]; 63(4):375–82. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16585466/>
29. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for New Onset of Depression During the Menopausal Transition: The Harvard Study of Moods and Cycles. *Archives of General Psychiatry* [Internet]. 2006 [citado 8 de março de 2023]; 63(4):385–90. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/209471>
30. Brown JP, Gallicchio L, Flaws JA, Tracy JK. Relations among menopausal symptoms, sleep disturbance and depressive symptoms in midlife. *Maturitas*. [Internet] 2009 [citado 8 de março de 2023]; 62(2):184–9. Disponível em: [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(08\)00343-5/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(08)00343-5/fulltext)
31. Strauss JR. The reciprocal relationship between menopausal symptoms and depressive symptoms: A 9-year longitudinal study of American women in midlife. *Maturitas* [Internet]. 2011 [citado 20 de março de 2023]; 70(3):302–6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940121>
32. Freeman EW, Sammel MD, Boorman DW, Zhang R. Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2014 [citado 8 de fevereiro de 2023]; 71(1):36–43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24227182/>
33. Colvin A, Richardson GA, Cyranowski JM, Youk A, Bromberger JT. Does family history of depression predict major depression in midlife women? Study of Women’s Health Across the Nation Mental Health Study (SWAN MHS). *Archives of Women’s Mental Health*. [Internet] 2014 [citado 8 de fevereiro de 2023]; 17(4):269–78. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00737-014-0433-8.pdf>

34. Chocano-Bedoya PO, Mirzaei F, O EJ, Lucas M, Okereke OI, Hu FB, et al. C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumor necrosis factor α receptor 2 and incident clinical depression. *Journal of Affective Disorders*. [Internet] 2014 [citado 20 de março de 2023]; 163:25–32. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029945/pdf/nihms-581472.pdf>
35. Gangwisch JE, Hale L, Garcia L, Malaspina D, Opler MG, Payne ME, et al. High glycemic index diet as a risk factor for depression: analyses from the Women’s Health Initiative. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2015 [citado 19 de março de 2023]; 102(2):454–63. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26109579/>
36. Milman LW, Sammel MD, Barnhart KT, Freeman EW, Dokras A. Higher serum total testosterone levels correlate with increased risk of depressive symptoms in Caucasian women through the entire menopausal transition. *Psychoneuroendocrinology*. [Internet] 2015 [citado 19 de março de 2023]; 62:107–13. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453015008732?via%3Dihub>
37. Weiss SJ, Simeonova DI, Kimmel MC, Battle CL, Maki PM, Flynn HA. Anxiety and physical health problems increase the odds of women having more severe symptoms of depression. *Archives of Women’s Mental Health*. [Internet] 2016 [citado 19 de março de 2023]; 19(3):491–9. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00737-015-0575-3.pdf>
38. Berent-Spillson A, Marsh C, Persad C, Randolph J, Zubieta JK, Smith Y. Metabolic and hormone influences on emotion processing during menopause. *Psychoneuroendocrinology*. [Internet] 2017 [citado 19 de março de 2023]; 76:218–25. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453016306217?via%3Dihub>
39. Colvin A, Richardson GA, Cyranowski JM, Youk A, Bromberger JT. The role of family history of depression and the menopausal transition in the development of major depression in midlife women: Study of women’s health across the nation mental health study (SWAN MHS). *Depression Anxiety*. [Internet] 2017 [citado 20 de março de 2023]; 34(9):826–35. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/da.22651>
40. Jones HJ, Minarik PA, Gilliss CL, Lee KA. Depressive symptoms associated with physical health problems in midlife women: A longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*. [Internet] 2020 [citado 20 de março de 2023]; 263:301–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6989369/pdf/nihms-1546482.pdf>
41. Azarmanesh D, Bertone-Johnson ER, Pearlman J, Liu Z, Carbone ET. Association of the Dietary Inflammatory Index with Depressive Symptoms among Pre-and Post-Menopausal Women: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2010. *Nutrients*. [Internet] 2022 [citado 19 de março de 2023]; 14(9). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/9/1980>.

42. Gleason CE, Maritza Dowling N, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, et al. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLOS Medicina* [Internet]. 2015 [citado 19 de março de 2023]. Disponível em: <http://www.ncats.nih.gov>.
43. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2018 [citado 8 de fevereiro de 2023]; 75(2):149–57. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29322164/>.
44. Li Y, Yu Q, Ma L, Sun Z, Yang X. Prevalence of depression and anxiety symptoms and their influence factors during menopausal transition and postmenopause in Beijing city. *Maturitas*. [Internet] 2008 [citado 19 de março de 2023]; 61(3):238–42. Disponível em: [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(08\)00218-1/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(08)00218-1/fulltext)
45. Li RX, Ma M, Xiao XR, Xu Y, Chen XY, Li B. Perimenopausal syndrome and mood disorders in perimenopause: prevalence, severity, relationships, and risk factors. *Medicine* [Internet]. 2016 [citado 20 de março de 2023]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004466>
46. Zhang J, Chen L, Ma J, Qiao Z, Zhao M, Qi D, et al. Interaction of estrogen receptor β and negative life events in susceptibility to major depressive disorder in a Chinese Han female population. *Journal of Affective Disorders*. [Internet] 2017 [citado 20 de março de 2023]; 208:628–33. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032716309697?via%3Dihub>
47. Zheng Y, Zhou Y, Zhu J, Hua Q, Tao M. A simple risk score based on sleep quality for predicting depressive symptoms in menopausal women: a multicenter study. *Postgraduate Medicine* [Internet]. 2018 [citado 19 de março de 2023]; 130(2):264–70. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00325481.2018.1429792?journalCode=ipgm20>
48. Chu K, Shui J, Ma L, Huang Y, Wu F, Wei F, et al. Biopsychosocial risk factors of depression during menopause transition in southeast China. *BMC Women's Health* [Internet]. 2022 [citado 20 de março de 2023]; 22(1). Disponível em: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-022-01710-4>
49. Wang X, Zhao G, Di J, Wang L, Zhang X. Prevalence and risk factors for depressive and anxiety symptoms in middle-aged Chinese women: a community-based cross-sectional study. *BMC Women's Health* [Internet]. 2022 [citado 20 de março de 2023]; 22(1). Disponível em: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-022-01908-6>
50. Wong C, Yip BHK, Gao T, Lam KY, Woo DMS, Yip ALK, et al. Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) or Psychoeducation for the Reduction of Menopausal Symptoms: A

- Randomized, Controlled Clinical Trial. *Scientific Reports* [Internet]. 2018 [citado 20 de março de 2023]; 8(1). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-24945-4>
51. Gonçalves B, Fagulha T, Ferreira A. A Population-Based Assessment of the Relationship Between Menopausal and Depressive Symptoms in Portuguese Women. *Health Care for Women International* [Internet]. 2013 [citado 20 de março de 2023]; 34(1):86–100. Disponível em: <https://eds.p.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=3&sid=69foa108-1dfe-4e46-a27b-632c8aa200d8%40redis>
 52. Pimenta F, Maroco J, Leitão M, Leal I. Predictors of stress and depressive mood in Portuguese middle-aged women. *Journal of Women & Aging* [Internet]. 2016 [citado 20 de março de 2023]; 28(5):444–53. Disponível em: <https://eds.s.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=ce9e7108-33bb-401a-9a53-a168a9a7289e%40redis>
 53. Lee Y, Kim H. Relationships between menopausal symptoms, depression, and exercise in middle-aged women: A cross-sectional survey. *International Journal of Nursing Studies* [Internet]. 2008 [citado 20 de março de 2023]; 45(12):1816–22. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020748908001776?via%3Dihub>
 54. Kim K. Identifying the factors that affect depressive symptoms in middle-aged menopausal women: A nationwide study in Korea. *International Journal of Environmental Research Public Health* [Internet]. 2020 [citado 20 de março de 2023]; 17(22):1–12. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/22/8505>
 55. Lu SY, Tseng HF, Li •, Lin -Ling, Luh WM, Shu BC. Factors Related to Depression During Menopause: A Study in Southern Taiwan. *Journal of Nursing Research* [Internet]. 2009 [citado 19 de março de 2023]; 17. Disponível em: https://journals.lww.com/jnr-twna/Fulltext/2009/06000/Factors_Related_to_Depression_During_Menopause_A.8.aspx
 56. Chen MH, Su TP, Li CT, Chang WH, Chen TJ, Bai YM. Symptomatic Menopausal Transition Increases the Risk of New-Onset Depressive Disorder in Later Life: A Nationwide Prospective Cohort Study in Taiwan. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado 20 de março de 2023]; 8(3). Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0059899>
 57. Maartens LWF, Knottnerus JA, Pop VJ. Menopausal transition and increased depressive symptomatology. *Maturitas* [Internet]. 2002 [citado 20 de março de 2023]; 195–200. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512202000385?via%3Dihub>
 58. Binfa L, Castelo-Branco C, Blümel JE, Cancelo MJ, Bonilla H, Muñoz I, et al. Influence of psycho-social factors on climacteric symptoms. *Maturitas* [Internet]. 2004 [citado 20 de março de 2023]; 48(4):425–31. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512203004481>

59. Kumari M, Stafford M, Marmot M. The menopausal transition was associated in a prospective study with decreased health functioning in women who report menopausal symptoms. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internet]. 2005 [citado 19 de março de 2023]; 58(7):719–27. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435605000466?via%3Dihub>
60. Parazzini F, Di Donato P, Giulini NA, Bacchi Modena A, Cicchetti G, Comitini G, et al. Factors associated with climacteric symptoms in women around menopause attending menopause clinics in Italy. *Maturitas* [Internet]. 2005 [citado 20 de março de 2023]; 52(3–4):181–9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512205000113>
61. Öztürk Ö, Eraslan D, Mete HE, Özşener S. The risk factors and symptomatology of perimenopausal depression. *Maturitas* [Internet]. 2006 [citado 20 de março de 2023]; 55(2):180–6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512206000624>
62. Chedraui P, Pérez-López FR, Morales B, Hidalgo L. Depressive symptoms in climacteric women are related to menopausal symptom intensity and partner factors. *Climacteric* [Internet]. 2009 [citado 20 de março de 2023]; 12(5):395–403. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13697130902718150?scroll=top&needAccess=true&role=tab&aria-labelledby=full-article>
63. Ryan J, Scali J, Carrière I, Peres K, Rouaud O, Scarabin PY, et al. Estrogen receptor alpha gene variants and major depressive episodes. *Journal of Affective Disorders* [Internet]. 2012 [citado 20 de março de 2023]; 136(3):1222–6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032711006549?via%3Dihub>
64. Rózycka A, Słopień R, Słopień A, Dorszewska J, Seremak-Mrozikiewicz A, Lianeri M, et al. The MAOA, COMT, MTHFR and ESR1 gene polymorphisms are associated with the risk of depression in menopausal women. *Maturitas* [Internet]. 2016 [citado 20 de março de 2023]; 84:42–54. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512215300700>
65. Bener A, Saleh N, Bakir A, Bhugra D. Depression, anxiety, and stress symptoms in menopausal arab women: Shedding more light on a complex relationship. *Annals of Medical and Health Sciences Research* [Internet]. 2016 [citado 20 de março de 2023]; 6(4):224. Disponível em: <https://www.amhsr.org/articles/depression-anxiety-and-stress-symptoms-in-menopausal-arab-women-shedding-more-light-on-a-complex-relationship.pdf>
66. Terauchi M, Hirose A, Akiyoshi M, Kato K, Miyasaka N. Feelings of unattractiveness in peri- and postmenopausal women are associated with depressed mood, poor memory and unsatisfactory sexual relationships. *Climacteric* [Internet]. 2017 [citado 20 de março de 2023]; 20(3):228–32. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13697137.2017.1293647?journalCode=icmt20>

67. Nawaz A, Firdous Iqbal S, Fatima A, Ahmad A. Anxiety and Depression and its Risk Factors Among Post-Menopausal Women-Hospitals Based Study. Pakistan Journal of Medical Research [Internet]. 2020 [citado 20 de março de 2023]; 19. Disponível em: <https://eds.p.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=97573353-fe78-4b83-a3cd-6bc9de9617e6%40redis>
68. Papazisis G, Tsakiridis I, Ainatzoglou A, Pappa A, Bellali T, Kouvelas D, et al. Prevalence of post-menopausal depression and associated factors: A web-based cross-sectional study in Greece. Maturitas [Internet]. 2022 [citado 20 de março de 2023]; 156:12–7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851222100311X?via%3Dihub>
69. Almeida OP, Marsh K, Murray K, Hickey M, Sim M, Ford A, et al. Reducing depression during the menopausal transition with health coaching: Results from the healthy menopausal transition randomised controlled trial. Maturitas [Internet]. 2016 [citado 20 de março de 2023]; 92:41–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512216301748?via%3Dihub>
70. Abshirini M, Siassi F, Koohdani F, Qorbani M, Mozaffari H, Aslani Z, et al. Dietary total antioxidant capacity is inversely associated with depression, anxiety and some oxidative stress biomarkers in postmenopausal women: a cross-sectional study. Annals of General Psychiatry [Internet]. 2019 [citado 20 de março de 2023]; 18(1). Disponível em: <https://annals-general-psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12991-019-0225-7>
71. Azizi M, Fooladi E, Abdollahi F, Elyasi F. Biopsychosocial risk factors of depression in the menopausal transition: A narrative review. Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences [Internet]. 2018 [citado 10 de fevereiro de 2023]; 12(4). Disponível em: <https://eds.p.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=4f29556f-c865-48be-ab5e-41483702367a%40redis>
72. Direção Geral de Saúde. Aconselhamento breve para a alimentação saudável nos cuidados de saúde primários: modelo de intervenção e ferramentas [Internet]. 2020 [citado 7 de maio de 2023]. Disponível em: www.dgs.pt
73. Direção Geral de Saúde. Recomendações da OMS para atividade física e comportamento sedentário – Resumo [Internet]. 2020 [citado 7 de maio de 2023]. Disponível em: <https://ordemosmedicos.pt/novas-recomendacoes-da-oms-para-a-atividade-fisica-e-comportamento-sedentario/>