

# Ocorrência e tratamento de quadros depressivos por hormônios sexuais

## Occurrence and treatment of depression by sex hormones

Cláudio N Soares<sup>a</sup>, Jennifer Prouty<sup>a,b</sup> e Jennifer Poitras<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Center for Women's Mental Health, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, EUA. <sup>b</sup>Midlife Health Connections, Mattapoisett, EUA

**Resumo** O processo de envelhecimento promove alterações significativas na produção e no equilíbrio dos níveis circulantes de diversos hormônios sexuais em homens e mulheres. Acredita-se que esses hormônios (estrógenos, progestógenos, testosterona, dehidroepiandrosterona [DHEA]) exercem papel modulador sobre diversas funções psíquicas, particularmente sobre o humor e a cognição. Alterações nesse papel modulador causadas por variações abruptas dos hormônios sexuais circulantes – como as que ocorrem, por exemplo, durante a transição menopausal – favorecem o surgimento de queixas depressivas. No entanto, a utilização terapêutica de hormônios sexuais pode promover alívio ou mesmo remissão de sintomas depressivos, como já foi caracterizado com o uso de estradiol em mulheres em perimenopausa e com a administração de testosterona após a menopausa. Este artigo aborda, por revisão da literatura, os diversos papéis atribuídos aos hormônios sexuais no desenvolvimento e tratamento das queixas depressivas. Estudos sobre a eficácia terapêutica de estrógenos, testosterona e DHEA nos quadros depressivos são discutidos de forma crítica. Em essência, existem resultados preliminares bastante promissores, particularmente quanto ao uso de estradiol e testosterona em subpopulações específicas para alívio de sintomas depressivos. Futuras investigações devem melhor definir a utilização de hormônios como agente depressivo monoterápico ou adjuntivo, bem como delinear os riscos e as contra-indicações associados a seu uso.

**Descritores** Estradiol. Estrógenos. Testosterona. Sulfato de DHEA. Depressão. Terapêutica.

**Abstract** *It has been demonstrated that aging has a significant impact on sex hormones production. It is now accepted that these hormones (including estrogens, progestogens, testosterone, and dehydroepiandrosterone [DHEA]) may play a pivotal role in the modulation of brain functioning, especially on mood and cognition. Changes in these modulatory effects due to abrupt sex hormonal fluctuations—as seen in the menopausal transition—contribute to the occurrence of mood disturbances. Hormonal interventions seem to improve depressive symptoms, as already demonstrated in studies of perimenopausal women treated with estradiol, and postmenopausal women treated with testosterone.*

*This article reviews the potential role of sex hormones in the occurrence and treatment of depressive symptoms. Clinical studies on the antidepressant benefit of estrogens, testosterone, and DHEA are critically discussed. In essence, there are preliminary but promising data on the use of estradiol and testosterone for the treatment of depression in some specific sub-populations. Further studies would help to better delineate their therapeutic use (as monotherapy or adjunctive treatment), and to identify their limitations due to clinical contra-indications or risk of serious adverse events.*

**Keywords** *Estradiol. Estrogens. Testosterone. DHEA sulfate. Depression. Therapeutics.*

## Introdução

### Hormônios e alterações do humor: fator desencadeante ou protetor?

O impacto dos hormônios sexuais sobre a função psíquica é frequentemente citado dentre os fatores que contribuem para diferenças de gênero na prevalência, evolução e resposta ao tratamento dos transtornos mentais.<sup>1</sup> Curiosamente, essas diferenças se acentuam à medida que homens e mulheres avançam no processo de maturação sexual e passam a estar expostos a diferentes concentrações/flutuações hormonais ao longo da vida. Com o início da puberdade, por exemplo, ocorre uma mudança drástica na prevalência de transtornos depressivos e de quadros ansiosos, que se tornam duas a três vezes mais frequentes entre as mulheres.<sup>2,3</sup> Outros estudos sugerem também que alguns subgrupos de mulheres são particularmente vulneráveis ao surgimento de sintomas depressivos durante fases de intensa flutuação dos hormônios sexuais, como os períodos pré-mensuais, o puerpério e a transição menopausal.<sup>4-6</sup>

A identificação de maior vulnerabilidade para quadros depressivos durante a peri e pós-menopausa é particularmente importante à medida que a população mundial (e brasileira) vem envelhecendo progressivamente. Assim, é provável que haja um número crescente de mulheres exposto às conseqüências clínicas e às repercussões psíquicas do hipogonadismo sexual. Resultados preliminares de estudo epidemiológico conduzido nos EUA (*Harvard Study of Moods and Cycles*) apontam para uma associação ainda mais complexa entre a depressão e o processo de falência gonadal feminino. Neste estudo, mulheres em pré-menopausa (entre 36 e 44 anos) foram acompanhadas por três anos com avaliações semestrais de seus aspectos psíquicos e de eventual presença de alterações hormonais e descrição de suas características menstruais. O estudo populacional (n=996) revelou que mulheres com diagnóstico de transtorno depressivo – história prévia ou quadro identificado ao início do estudo – desenvolveram mais alterações hormonais ao longo do seguimento de três anos (maiores flutuações dos níveis séricos de hormônio folículo-estimulante [FSH], hormônio luteinizante [LH] ou de estradiol [E2]). Além disso, depressão esteve significativamente associada a maior risco para o desenvolvimento prematuro de características da transição menopausal (sintomas vasomotores, irregularidades menstruais) em comparação a mulheres sem história de transtornos depressivos (Harlow, comunicação pessoal).

Se, por um lado, as alterações hormonais parecem desempenhar um papel desestabilizador em certos momentos do ciclo reprodutivo, evidências clínicas apontam também para um papel protetor/terapêutico dos hormônios sexuais sobre o humor e a cognição. O uso de hormônios sexuais (particularmente os estrógenos) tem sido correlacionado à melhora de sintomas depressivos ocorridos nos períodos pré-mensuais<sup>7</sup> e no puerpério.<sup>8,9</sup> Além disso, pelo menos dois estudos recentes demonstraram que o uso transdérmico de estradiol promove melhora significativa ou mesmo remissão de transtornos depressivos menores e maiores, além do transtorno distímico, em mulheres durante a perimenopausa.<sup>10,11</sup> Em um estudo recente, o uso transdérmico de testos-

terona também se mostrou mais eficaz que placebo para o alívio de sintomas psicológicos e o aumento da libido em mulheres na pós-menopausa.<sup>12</sup>

O possível uso terapêutico dos hormônios sexuais para alívio dos transtornos do humor não se restringe às mulheres; estudo preliminar sugere que testosterona administrada por via intramuscular melhora queixas depressivas em homens com hipogonadismo.<sup>13</sup> Em outro estudo, o uso de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) – um corticosteroide precursor da testosterona e dos estrógenos – promoveu melhora significativa de queixas depressivas entre homens e mulheres.<sup>14</sup>

Este artigo aborda os trabalhos mais significativos sobre o impacto dos hormônios sexuais sobre o humor, com ênfase em seu potencial uso terapêutico em homens e mulheres, particularmente após a meia-idade.

### Processo de envelhecimento ovariano e alterações de humor

Três formas diferentes de estrógenos podem ser encontradas no organismo feminino. O estrógeno mais comumente encontrado é o 17  $\beta$ -estradiol (ou 17  $\beta$ -E2), produzido pelas células granulosas dos ovários e considerado o estrógeno biologicamente mais ativo. Tanto o 17  $\beta$ -E2 quanto a estrona (tipo de estrógeno mais presente após a menopausa) são produzidos a partir da conversão de testosterona e androstenediona por processo de aromatização. A estrona também é produzida por aromatização periférica de androstenediona adrenal, além de ser o tipo de estrógeno mais presente após metabolização hepática dos estrógenos conjugados administrados por via oral. O terceiro tipo de estrógeno é chamado de estriol; apresenta menor potência quando comparado ao estradiol ou à estrona. O estriol tem sua maior produção de origem placentária durante a gravidez e também pode ser obtido por conversão hepática de estrona.<sup>15,16</sup>

Com o início da transição menopausal, observa-se flutuação intensa, por vezes caótica, dos níveis hormonais sexuais. O processo de envelhecimento e a posterior falência ovariana geralmente se iniciam entre os 35 e 45 anos de idade e podem durar até dez anos. Basicamente, há aumento progressivo dos níveis de FSH e LH, numa tentativa de compensar a deficiência ocorrida na diferenciação e maturação dos folículos ovarianos, além da diminuição da produção de estrona e estradiol. A diminuição progressiva dos níveis de estrógenos circulantes continua por até dois anos após a menopausa, quando ocorre uma estabilização desses hormônios em níveis inferiores aos encontrados durante a fase reprodutiva – desta vez, com o predomínio de estrona circulante. Por fim, após a menopausa, os ovários também modificam sua produção de andrógenos (androstenediona e testosterona); boa parte (40%) da testosterona circulante passa a ser de produção ovariana, enquanto se reduz substancialmente a produção de androstenediona.<sup>16</sup>

Com tantas mudanças, especula-se que esse período possa favorecer uma maior vulnerabilidade para alguns transtornos psíquicos, como conseqüência da ruptura do processo interativo entre os hormônios sexuais e os sistemas neuronais monaminérgicos.<sup>17,18</sup>

### **Estrógenos e sistema nervoso central (SNC): possíveis modelos de interação**

Há algumas décadas se investiga a relação entre os estrógenos e os quadros depressivos.<sup>18,19</sup> Essa possível associação foi reforçada pela identificação de receptores estrógeno-específicos (dos tipos  $\alpha$  e  $\beta$ ) em diversas estruturas do SNC, como córtex, sistema límbico, hipocampo, cerebelo e amígdala.<sup>20-22</sup> Acredita-se que os estrógenos atuem pela interação com receptores de núcleo e de membrana celulares.<sup>23-24</sup> Sua ligação com receptores nucleares possibilitaria uma ação ativadora/inibitória genética bastante diversificada denominada *nuclear ligand-activated transcription factors*. A ação estrogênica sobre receptores de membrana, por sua vez, teria um papel importante na síntese, na liberação e no metabolismo de neurotransmissores, como a noradrenalina, a dopamina, a serotonina e a acetilcolina.<sup>25</sup> Os estrógenos também têm uma ação MAO inibitória em várias regiões cerebrais e promovem a liberação de triptofano de suas proteínas ligantes plasmáticas, facilitando sua conversão para serotonina.<sup>26</sup> A ação dos estrógenos sobre neuropeptídeos (ex: fator de liberação de corticotropinas [CRF], neuropeptídeo Y [NPY]) também colaboraria para a modulação de outras atividades, como a termo-regulatória em centros hipotalâmicos e o controle da saciedade, do apetite e da pressão arterial sanguínea.<sup>27</sup>

Assim, seria de esperar que, em períodos de abrupta/intensa variação dos níveis de estrógenos circulantes, ocorra maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de transtornos psíquicos na mulher, particularmente transtornos cognitivos e do humor.

Schmidt et al<sup>28</sup> testaram essa hipótese em um estudo que avaliou mulheres com quadro de transtorno pré-menstrual (TPM). Mulheres com diagnóstico de TPM (n=20) e um grupo-controle (n=15) receberam, em uma primeira fase, acetato de leuprolida (agonista do hormônio liberador de gonadotropina), induzindo-as a uma “menopausa química” temporária. O grupo com diagnóstico de TPM apresentou melhora significativa de suas queixas depressivas/disfóricas com o uso de leuprolida e, assim como o grupo placebo, recebeu, em uma segunda fase do estudo, um tratamento composto por leuprolida e hormônios sexuais (estradiol por via transdérmica e acetato de medroxiprogesterona por via oral). Essa segunda fase procurou reproduzir a variação hormonal de um ciclo menstrual. Por fim, um pequeno subgrupo recebeu apenas leuprolida e placebo. Praticamente todas as mulheres com quadro de TPM (mas não as do grupo-controle) apresentaram exacerbação de seus sintomas depressivos e disfóricos quando reexpostas ao estrógeno e à progesterona, o que não ocorreu entre aquelas que receberam leuprolida e placebo. Pôde-se, assim, demonstrar que apenas um subgrupo de mulheres (com história de queixas associadas ao ciclo menstrual) apresentou maior vulnerabilidade e queixas depressivas quando expostas às variações hormonais de um ciclo menstrual. Além disso, essa vulnerabilidade não estaria estritamente relacionada aos níveis séricos absolutos dos hormônios sexuais (tanto o grupo-placebo quanto o grupo de mulheres com TPM receberam a mesma dosagem hormonal e atingiram níveis séricos semelhantes), mas, sim, a uma “respos-

ta anormal” às variações normais de seus níveis hormonais. Ainda não foram esclarecidos os fatores etiológicos que pudessem justificar essa maior sensibilidade.

Estudos clínicos e epidemiológicos também identificaram a presença de sintomas depressivos clinicamente significativos em outras fases de intensa e abrupta flutuação hormonal entre mulheres: a transição menopausal. Apesar das limitações metodológicas (imprecisões na definição do estado menopausal; heterogeneidade de critérios e instrumentos empregados na avaliação dos sintomas físicos e psíquicos), a maioria dos estudos populacionais sugere associação entre a perimenopausa e uma maior prevalência de quadros depressivos.<sup>29</sup> O papel relativo dos diversos fatores dessa associação (fatores psicossociais, alterações hormonais ou história prévia de transtornos psíquicos) ainda é controverso.

Curiosamente, diversos trabalhos têm demonstrado que o uso de estrógenos (como medida profilática ou terapêutica) apresenta resultados positivos em transtornos do humor associados ao ciclo reprodutivo. O uso de 17  $\beta$ -estradiol por via transdérmica<sup>8</sup> ou por via sublingual<sup>9,30</sup> se mostrou mais eficaz que placebo no tratamento de quadros depressivos e psicóticos no puerpério.

Schmidt et al<sup>10</sup> publicaram o primeiro estudo clínico controlado com placebo em que o estrógeno (50  $\mu$ g de estradiol por via transdérmica) foi utilizado no tratamento de mulheres com transtornos depressivos maiores (n=8) e menores (n=26) que apresentavam características hormonais de perimenopausa, com ou sem relato de sintomas vasomotores (fogachos, suores noturnos). Esse estudo demonstrou rápido alívio das queixas depressivas (em três semanas de tratamento) entre mulheres que receberam estradiol, independentemente da gravidade de seu quadro psíquico inicial ou da existência de queixas vasomotoras. Esses resultados, ainda que preliminares, demonstraram a fragilidade da chamada teoria do “efeito dominó”, muitas vezes empregada para explicar a ocorrência de quadros depressivos na peri e pós-menopausa. Essa teoria propõe que o desconforto gerado pela presença de queixas vasomotoras desencadeia alterações de sono e mudanças comportamentais que acabam por afetar o humor.<sup>31</sup> Assim, o potencial efeito antidepressivo dos estrógenos seria meramente secundário ao alívio das queixas somáticas e à normalização do sono. Outro estudo recente demonstrou que os sintomas vasomotores estão significativamente associados à maior ocorrência de transtornos depressivos em mulheres em perimenopausa, mas não encontrou uma associação significativa entre fogachos/suores noturnos e depressão nos grupos em pré-menopausa ou pós-menopausa (Joffe H et al, comunicação pessoal). Assim, acredita-se que a simples ocorrência/remissão das queixas vasomotoras não é suficiente para, de modo uniforme, desencadear ou promover a melhora de queixas depressivas, como sugere a teoria do “efeito dominó”.

Os poucos trabalhos já publicados que investigaram o uso concomitante de estrógenos e antidepressivos no tratamento de quadros depressivos apresentaram resultados pouco convincentes.<sup>32,33</sup> Em um estudo preliminar e aberto (dados inéditos), avaliaram-se 13 mulheres em pós-menopausa (média de 55

anos) que não apresentaram remissão de seus sintomas depressivos após o uso de estradiol transdérmico por quatro semanas. Submetidas em seguida ao uso combinado com antidepressivos (citalopram) por um período de oito semanas, apresentaram rápida resposta ao tratamento (12/13 tiveram remissão do quadro depressivo), com boa tolerabilidade e com utilização de doses médias relativamente baixas do antidepressivo (35 mg/dia).

Em resumo, o uso dos estrógenos como terapêutica para quadros depressivos durante a transição menopausal parece bastante promissor, particularmente quando administrado sob a forma de estradiol por via transdérmica. Pacientes com queixas depressivas e com quadro clínico favorável ao uso de estrógenos (ex: maior risco para doenças cardiovasculares e osteoporose, queixas de disfunção sexual por deficiência estrogênica, presença de sintomas vasomotores) poderiam particularmente se beneficiar do uso de estrógenos como terapêutica inicial. Além disso, uma rápida reavaliação de sua eficácia (após quatro semanas de uso) pode fornecer ao médico informações importantes quanto à necessidade de outras intervenções.

É certo, no entanto, que algumas situações clínicas devem restringir o uso de estrógenos, como: reações psíquicas ao uso conjunto (contínuo ou cíclico) de progestógenos – estes necessários para que se evite a hiperplasia endometrial induzida pelo uso isolado de estrógenos –; presença de contra-indicações clínicas ao uso de reposição estrogênica; história prévia de episódios depressivos graves precludem o uso de qualquer outra monoterapia que não a convencional com antidepressivos.

O uso de estrógenos como antidepressivo para mulheres em pós-menopausa ainda necessita de mais investigações; é possível que essas pacientes necessitem de maiores dosagens de reposição estrogênica que as perimenopausadas ou mesmo de um tempo mais prolongado de tratamento para apresentar resposta satisfatória ao uso de hormônios. Entretanto, é possível imaginar que o uso de estrógenos venha a facilitar a resposta ao tratamento com antidepressivos, além de promover a melhora de outros sintomas relacionados à pós-menopausa, o que garantiria melhor qualidade de vida para essas pacientes.

#### **Progesterona: necessariamente um vilão?**

Por promover o surgimento de irritabilidade e sintomas disfóricos, diversos autores atribuem à progesterona um papel negativo sobre o humor.<sup>34,35</sup> O mecanismo pelo qual isto ocorreria permanece indefinido, embora especule-se que esteja relacionado à ação agonista sobre receptores GABA.<sup>36</sup> A maioria dos estudos publicados, entretanto, investigou apenas o uso de acetato de medroxiprogesterona. Assim como o impacto dos estrógenos sobre o funcionamento psíquico parece variar com o tipo, a dose e a via de administração empregados, seria interessante que os diversos tipos de progestógenos (ex: progesterona micronizada, noretindrona) também fossem devidamente estudados, incluindo seus metabólitos ativos e vias de administração.

#### **Andrógenos, humor e libido**

Apesar de a maior parte dos estudos já realizados ser relacionada ao papel dos estrógenos sobre o SNC, estudos animais e

evidências clínicas já demonstraram que os andrógenos também apresentam importante atividade neuroprotetora,<sup>37</sup> além de exercer um papel significativo na organização e programação de circuitos neuronais.<sup>38</sup>

#### **Mulheres**

Os andrógenos são produzidos nas mulheres pelas glândulas adrenais e ovários. Estes incluem testosterona, androstenediona, dehidroepiandrosterona [DHEA] e sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S). O DHEA e DHEA-S são esteróides adrenais, disponíveis em concentrações superiores aos demais andrógenos.<sup>39</sup> Os níveis circulantes de andrógenos se reduzem significativamente nas mulheres com o avançar da idade, em consequência da redução da produção adrenal e da diminuição do pico de secreção ovariana antes ocorrida no meio do ciclo menstrual.<sup>40,41</sup> Em mulheres na pré-menopausa, a produção de testosterona é de aproximadamente 300 µg por dia, dividida entre a de origem ovariana e a adrenal.<sup>16</sup> Se submetida à ooforectomia, a produção de testosterona e androstenediona se limita a 50% do normal.<sup>42</sup> A redução dos níveis de andrógenos também afeta a produção de estrógenos pelos ovários e pelos tecidos extragonadais.

#### *Testosterona*

Os efeitos da testosterona sobre o humor e o comportamento feminino têm sido melhor explorados em trabalhos recentemente publicados. De modo geral, especula-se uma associação significativa e positiva entre níveis séricos de testosterona em mulheres e traços de comportamento agressivo.<sup>43,44</sup> Estudos controlados também puderam correlacionar níveis de testosterona circulantes a determinados comportamentos na esfera sexual, como procura/esquiva de situações sensuais ou eróticas, interesse e desejo sexual, frequência masturbatória e procura por parceiros sexuais.<sup>45</sup> Sintomas depressivos e ansiosos, além de redução da libido, também são descritos em mulheres com baixos níveis de testosterona após a menopausa, principalmente quando submetidas à ooforectomia; a reposição de testosterona, entretanto, traria alívio desses sintomas.<sup>46</sup> Shifren et al<sup>12</sup> recentemente estudaram o impacto do uso transdérmico de testosterona em 75 mulheres (31 a 56 anos) menopausadas de forma cirúrgica. As pacientes receberam testosterona (150 µg/dia ou 300 µg/dia, administrada por via transdérmica) ou placebo por 12 semanas; todas as pacientes faziam uso de reposição oral com estrógenos conjugados. O grupo tratado com testosterona apresentou melhora significativa de seu bem-estar geral bem como das queixas depressivas ou ansiosas, quando comparado às mulheres tratadas com placebo. Além disso, houve aumento da frequência e melhora qualitativa da atividade sexual. O tratamento com testosterona por via transdérmica foi bem tolerado, sem o surgimento significativo de acne ou hirsutismo.

#### *DHEA, DHEA-S*

Diversos estudos atribuem à dehidroepiandrosterona (DHEA) e a seu metabólito sulfatado (DHEA-S) um efeito modulador sobre o humor. Barret-Connor et al<sup>47</sup> investigaram 699 mulheres (entre 50 e 89 anos) de uma amostra populacional, buscando

uma associação entre queixas depressivas e concentrações séricas dos hormônios sexuais (estrógenos, progestógenos e andrógenos). Apenas os níveis de DHEA e DHEA-S foram relacionados, de forma inversa, à presença de queixas depressivas. Estudo populacional de 394 mulheres idosas ( $\geq 65$  anos de idade), conduzido por Yaffe et al,<sup>48</sup> apresentou resultados semelhantes. A ação moduladora do DHEA sobre o humor pode ocorrer por diversos mecanismos: por sua biotransformação parcial em testosterona e estrógenos – ambos também com ação presumidamente positiva sobre o humor –; por seus efeitos sobre o cortisol e sobre receptores GABA; e por promover o aumento de serotonina em certas regiões cerebrais.<sup>49</sup>

O efeito benéfico da DHEA nos quadros depressivos já foi demonstrado em pequenos estudos clínicos controlados por placebo. Em um deles, Wolkowitz et al<sup>14</sup> administraram DHEA (30-90 mg/dia, via oral) por seis semanas em 22 pacientes de 33-53 anos de idade (10 mulheres) com queixas depressivas. Houve melhora significativa do humor no grupo que recebeu DHEA (cinco entre 11 pacientes), o que não ocorreu em nenhum paciente que recebeu placebo. Os pacientes toleraram bem o uso de DHEA, e não houve diferenças de gênero quanto à resposta ao tratamento.

Ainda são necessários mais estudos para definir o papel terapêutico do DHEA nos transtornos de humor. Além disso, é preciso conhecer melhor seus efeitos adversos em médio e longo prazo (ex: possíveis efeitos estimulantes sobre tumores hormônio-sensíveis).

### Homens

Já é bem estabelecido que os níveis de testosterona diminuem com a idade entre os homens. Essa diminuição ocorre, em parte, por uma falha da resposta do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal ao declínio dos níveis de testosterona. Além disso, há aumento da concentração das proteínas carregadoras dos hormônios sexuais (SHBG),<sup>50</sup> o que resulta em uma redução ainda maior dos níveis de testosterona livre ou biodisponível.<sup>42</sup>

Estudos clínicos preliminares sugerem que homens com baixas concentrações de testosterona, quando submetidos à reposição desse hormônio, podem se beneficiar com aumento de densidade mineral óssea, aumento da força muscular, além de redução de sintomas de angina cardíaca.<sup>51-53</sup> Assim como descrito para as mulheres (nestas, em menor escala), níveis circulantes de testosterona em homens têm sido correlacionados a maior comportamento agressivo em populações carcerárias e durante atividades esportivas.<sup>54,55</sup> No entanto, não há evidências clínicas de que o uso de testosterona possa promover melhora da atividade ou da potência sexual entre homens que não apresentem quadro prévio de hipogonadismo.

Estudos que avaliam o uso da testosterona para melhora dos quadros depressivos são preliminares e apresentam resultados ainda conflitantes. Seidman & Rabkin<sup>13</sup> estudaram cinco homens (34-50 anos) com sintomas depressivos resistentes ao tratamento com antidepressivos (paroxetina ou fluoxetina) e com baixos níveis de testosterona. Quando submetidos ao tratamento combinado com enantato de testosterona por via intramuscular por oito semanas, houve rápida e significativa

melhora do humor. Além disso, três dos cinco pacientes apresentaram piora dos sintomas depressivos quando interromperam o uso da testosterona e foram seguidos com placebo. Rabkin et al administraram testosterona a 34 pacientes com HIV que apresentavam queixas depressivas e baixos níveis séricos de testosterona;<sup>56</sup> houve melhora dos sintomas depressivos, além das queixas somáticas e dos sintomas ansiosos. Entretanto, em estudo recentemente publicado (duplo-cego, controlado por placebo), Seidman et al<sup>57</sup> não encontraram efeito significativo do uso da testosterona intramuscular por seis semanas sobre o humor de 30 homens (35 a 71 anos de idade) com diagnóstico de hipogonadismo e depressão maior (DSM-IV). Foi observada, no entanto, melhora da função sexual entre aqueles tratados com testosterona.

Cabe ressaltar que alguns dos resultados negativos do uso de andrógenos podem advir de trabalhos com limitações metodológicas, como uso de mesterolona por via oral (o que não traria certos benefícios obtidos com o uso de testosterona transdérmica ou intramuscular) ou inclusão na amostra estudada de homens sem quadro prévio de hipogonadismo.<sup>58,59</sup>

Em resumo, assim como sugerem os estudos com estrógenos, o uso da testosterona como agente antidepressivo (monoterápico ou adjuntivo) merece mais investigações, estimuladas principalmente por resultados positivos de estudos bem controlados.<sup>12</sup> É provável que a testosterona tenha seu lugar no arsenal terapêutico dirigido para subgrupos/situações específicas (ex: mulheres deprimidas pós-menopausadas e ooforectomizadas; quadros depressivos leves; homens com sintomas depressivos e hipogonadismo).

### Considerações finais

Diversas evidências clínicas e epidemiológicas, além de estudos em animais, demonstram um papel importante dos hormônios sexuais na modulação ou mesmo no tratamento dos transtornos de humor em homens e mulheres. Parece também inevitável que alguns desses compostos hormonais acabem por ser incorporados ao arsenal terapêutico psiquiátrico (como agente monoterápico ou adjuntivo), dados os recentes resultados positivos de estudos com melhor metodologia.

Cabe ao psiquiatra geral ficar atento a esses avanços; mesmo que não se sinta capacitado para a prescrição desses compostos (pela necessidade do conhecimento de seus efeitos colaterais, contra-indicações clínicas etc.), é importante que o profissional saiba reconhecer as situações clínicas em que sua utilização possa ser benéfica. Poderá, então, valer-se do auxílio de colegas (ginecologistas, endocrinologistas, urologistas, clínicos gerais) para o manejo adequado desses hormônios e otimizar o tratamento de seus pacientes.

### Agradecimentos

Cláudio N Soares é bolsista de pós-doutoramento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil. Trabalho realizado com apoio do *National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression (NARSAD) Young Investigator Award*, EUA, também concedido a Soares.

## Referências

- Leibenluft E. Foreword. In: Leibenluft E, editor. *Gender Differences in Mood and Anxiety Disorders*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 1999.
- Kessler RC, McGonagle K, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
- Born L, Steiner M. The relationship between Menarche and Depression in Adolescence. *CNS Spectrums* 2001;6:126-38.
- Soares CN, Cohen LS, Otto MW, Harlow BL. Characteristics of women with Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) who did or did not report history of depression. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10(9):873-8.
- Kendell RE, McGuire RJ, Connor Y, Cox JL. Mood changes in the first three weeks after childbirth. *J Affect Disord* 1981;3:317-26.
- Harlow BL, Cohen LS, Otto MW, Spiegelman D, Cramer DW. Prevalence and predictors of depressive symptoms in older premenopausal women. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:418-24.
- Smith RN, Studd JW, Zamblera D, Holland EF. A randomised comparison over 8 months of 100 micrograms and 200 micrograms twice weekly doses of transdermal oestradiol in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:475-84.
- Gregoire AJP, Kumar R, Everitt B, Henderson AF, Studd JWW. Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet* 1996;347:930-3.
- Ahokas A, Kaukoranta J, Wahlbeck K, Aito M. Estrogen Deficiency in Severe Postpartum Depression: Successful Treatment with Sublingual Physiologic 17  $\beta$ -estradiol: A Preliminary Study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:332-6.
- Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, Rubinow DR. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414-20.
- Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:529-34.
- Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000;343:682-8.
- Seidman SN, Rabkin JG. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with SSRI-refractory depression. *J Affect Disord* 1998;48:157-61.
- Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L, et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone (DHEA). *Am J Psychiatry* 1999;156:646-9.
- Stahl SM. Sex and psychopharmacology. Is natural estrogen a psychotropic drug in women? *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:537-8.
- Shifren JL, Shiff I. The aging ovary. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9(Suppl 1):3-7.
- Arpels JC. The female brain hypoestrogenic continuum from the premenstrual syndrome to menopause. A hypothesis and review of supporting data. *J Reprod Med* 1996;41:633-9.
- Schmidt PJ, Rubinow DR. Menopause-related affective disorders: a justification for further study. *Am J Psychiatry* 1991;148:844-52.
- Joffe H, Cohen LS. Estrogen, serotonin, and mood disturbance: where is the therapeutic bridge? *Biol Psychiatry* 1998;4:798-811.
- Maggi A, Perez J. Role of female gonadal hormones in the CNS: clinical and experimental aspects. *Life Sci* 1985;37:893-906.
- Genazzani AR, Lucchesi A, Stomati M, Catarsi S, Genazzani AD, Criscuolo M, et al. Effects of sex steroid hormones on the neuroendocrine system. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1997;2:63-9.
- Silva I, Mor G, Naftolin F. Estrogen and the aging brain. *Maturitas* 2001;38:95-101.
- McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999;20:279-307.
- O'Malley BW, Means AR. Female steroid hormone and target cell nuclei. *Science* 1993;183:610-20.
- Stahl SM. Natural Estrogen as an antidepressant for women. *J Clin Psychiatry* 2001;62:404-5.
- Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998;279:688-95.
- Panay N, Sands RH, Studd JWW. Estrogen and behavior. In Genazzani AR, Petraglia F, Purdy RH, editors. *The Brain: Source and Target for Sex Steroid Hormones*. Carnforth (UK): Parthenon Publishing; 1996. p. 257-76.
- Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1998; 22(338):209-16.
- Soares CN, Cohen LS. The perimenopause, depressive disorders, and hormonal variability. *Sao Paulo Med J* 2001;119:78-83.
- Ahokas A, Aito M, Rimon R. Positive treatment effect of estradiol in postpartum psychosis: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:166-9.
- Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopause syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 1977;4:31-47.
- Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. *Am J Psychiatry* 1997;5:97-106.
- Amsterdam J, Garcia-Espana F, Fawcett J, Quitkin F, Reimherr F, Rosenbaum J, et al. Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord* 1999;55:11-7.
- Halbreich U. Hormonal Interventions with psychopharmacological potential: An overview. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:281-6.
- Lawrie TA, Hofmeyer GJ, De Jager M, Berk M, Paiker J, Viljoen E. A double-blind randomised placebo-controlled trial of postnatal noethisterone enanthate: the effect on postnatal depression and serum hormones. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;105:1082-90.
- Kroboth PD, McAuley JW. Progesterone: Does it affect response to drug? *Psychopharmacol Bull* 1997;33:297-301.
- Wolf OT, Kirschbaum C. Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals. *Brain Res Brain Res Rev* 1999;30(3):264-88.
- Rubinow DR, Schmidt PJ. Androgens, brain, and behavior. *Am J Psychiatry* 1996;153:974-84.
- Morrison MF. Androgens in the elderly: Will androgen replacement therapy improve mood, cognition, and quality of life in aging men and women? *Psychopharmacol Bull* 1997;33:293-6.
- Zumoff BV, Bradlow HL. Sex difference in the metabolism of dehydroisoandrosterone sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:334-6.
- Davis SR. The therapeutic use of androgens in women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;69:177-84.
- Morley JE. Androgens and aging. *Maturitas* 2001;38:61-73.
- Archer J. The influence of testosterone on human aggression. *Br J Psychol* 1991;82:1-28.

44. Christiansen K. Behavioural effects of androgen in men and women. *J Endocrinol* 2001;170:39-48.
45. Cashdan E. Hormones, sex and status in women. *Horm Behav* 1995;29:354-66.
46. Sherwin BB, Gelfand MM. Sex steroids and effect in the surgical menopause: a double-blind, cross-over study. *Psychoneuroendocrinol* 1985;10:325-35.
47. Barret-Connor E, vonMuhlen D, Laughlin GA, Kripke A. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: The Rancho Bernardo study. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:685-91.
48. Yaffe K, Ettinger B, Pressman A, Seeley D, Whooley M, Schaefer C, et al. Neuropsychiatric function and dehydroepiandrosterone sulfate in elderly women: a prospective study. *Biol Psychiatry* 1998;43:694-700.
49. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, Manfredi F, Chan T, Raum WJ et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry* 1997;41:311-8.
50. Morley JE, Kaiser FE, Sih R, Perry III HM. Testosterone and frailty. *Clin Geriatr Med* 1997;4:685-95.
51. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocr Metab* 1999;84:2647-53.
52. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM III, Patrick P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1661-7.
53. Wu SZ, Weng XZ. Therapeutic effects of an androgenic preparation on myocardial ischemia and cardiac function in 62 elderly male coronary heart disease patients. *Chin Med J (Engl)* 1993;106:415-8.
54. Scaramella TJ, Brown WA. Serum testosterone and aggressiveness in hockey players. *Psychosom Med* 1978;40:262-5.
55. Aromaki AS, Lindman RE, Eriksson CJP. Testosterone, aggressiveness, and antisocial personality. *Aggressive Behavior* 1999;25:113-23.
56. Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R. A double-blind, placebo-controlled trial of testosterone therapy for HIV-positive men with hypogonadal symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(2):141-7.
57. Seidman SN, Spatz E, Rizzo C, Roose SP. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62(6):406-12.
58. Itil TM, Michael ST, Shapiro DM, Itil KZ. The effects of mesterolone, a male sex hormone in depressed patients (a double blind controlled study). *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1984;6(6):331-7.
59. Luisi M, Franchi F. Double-blind group comparative study of testosterone undecanoate and mesterolone in hypogonadal male patients. *J Endocrinol Invest* 1980;3:305-8.

**Correspondência:** Claudio N Soares

Perinatal and Reproductive Psychiatry Clinical Research Program, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School  
15 Parkman Street WACC 812 – Boston, MA 02114, USA

Tel.: (00xx1) (617) 724-4752/ Fax: (00xx1) (617) 724-3028 – E-mail: [csoares@partners.org](mailto:csoares@partners.org)