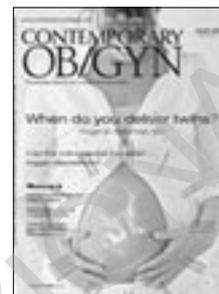


La transizione menopausale può scatenare la depressione?

VERONICA L. HARSH, DAVID R. RUBINOW, PETER J. SCHMIDT



La relazione tra menopausa e disturbi dell'umore nelle donne è stata oggetto di controversie. Fortunatamente, la maggior parte delle donne non presentano depressione durante la transizione menopausale – gli anni tra la comparsa di irregolarità dei cicli mestruali e il periodo mestruale finale di una paziente (FMP, *Final Menstrual Period*) (Tab. 1); ma per quelle che la presentano, si è ipotizzato che la depressione sia la conseguenza e delle vampate di calore che alterano il sonno e della ricomparsa simultanea di depressione in donne con storia di disturbi dell'umore e che potrebbero comunque essere ad aumentato rischio di recidiva. Studi recenti, tuttavia, indicano che queste supposizioni non sono del tutto esatte.

- ▶ Primo, numerosi studi longitudinali hanno trovato che le vampate di calore non sempre precedono o accompagnano la depressione.
- ▶ Secondo, studi recenti dimostrano che una donna senza storia di depressione può nondimeno avere il suo primo episodio depressivo più tardi, durante la transizione menopausale.
- ▶ Inoltre, numerosi trial randomizzati e controllati a breve termine hanno dimostrato che l'estradiolo agisce da antidepressivo nelle donne che diventano depresse durante la transizione menopausale. Il nostro obiettivo è, qui, di valutare più criticamente la relazione tra transizione menopausale e comparsa di depressione.

Un aumentato rischio di depressione?

La buona notizia – come chiaramente definita dalla letteratura – è che la maggior parte delle donne non vanno incontro a depressione durante la transizione alla menopausa o dopo di questa. In effetti, numerosi studi non trovano evidenze di un legame tra inizio della menopausa (definita dalla cessazione delle mestruazioni) e sviluppo di depressione.

Recenti studi di comunità longitudinali mostrano tuttavia che un sottogruppo di donne è ad aumentato rischio di depressione durante la transizione menopausale (1-5). In questi studi, la transizione menopausale era definita dalla comparsa di irregolarità del ciclo mestruale (una modificazione della lunghezza del ciclo di più di 7 giorni) e di un livello plasmatico elevato di ormone follicolostimolante (FSH, *Follicle-Stimulant Hormone*), di oltre 2 deviazioni standard al di sopra del range normale per le donne in età riproduttiva. Questa definizione è in accordo con i criteri STRAW (*Stages of the Reproductive Aging Workshop*) per la transizione menopausale (6).

La sindrome depressiva era confermata o da un'intervista clinica strutturata per diagnosticarne la presenza, o da un punteggio CES-D (*Center for Epidemiologic Studies - Depression scale*) >16, compatibile con una depressione clinicamente significativa. Tre di questi studi hanno seguito prospetticamente donne senza storia di depressione, fino al loro ingresso nella transizione menopausale. Si è visto che nelle donne che attraversavano tale periodo il rischio della prima comparsa di una depressione era 2-2,5 volte maggiore che in quelle in premenopausa (cioè, con cicli mestruali normali) (4, 5, 7): così, gli studi hanno legato la transizione menopausale – ma non la menopausa – con la depressione sia ricorrente che al suo primo episodio, rispetto a quanto si verificava in donne di pari età che erano in premenopausa.

TABELLA 1 - DEFINIZIONE DEGLI STADI DELL'INVECCHIAMENTO RIPRODUTTIVO*

<p>STADIO RIPRODUTTIVO: Dal menarca all'inizio della TRANSIZIONE MENOPAUSALE (QUANDO I CICLI DIVENTANO VARIABILI).</p> <p>TRANSIZIONE MENOPAUSALE: Ha inizio con la comparsa di irregolarità del ciclo mestruale (una modificazione della lunghezza del ciclo >7 giorni) e di un livello plasmatico elevato dell'FSH (Follicle-Stimulating Hormone) >2 deviazioni standard al di sopra del range normale per le donne in età riproduttiva. Lo stato di transizione finisce con il periodo mestruale finale (FMP, Final Menstrual Period).</p> <p>POSTMENOPAUSA: Ha inizio con il periodo mestruale finale, sebbene questo venga riconosciuto soltanto dopo 12 mesi di amenorrea.</p> <p>PERIMENOPAUSA: Sinonimo di (1) TRANSIZIONE MENOPAUSALE - ma include inoltre (2) il primo anno dopo la menopausa (i primi 12 mesi della POSTMENOPAUSA).</p>
--

*Le definizioni degli Autori sono in accordo con i criteri STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop)

Tipi di depressione nella perimenopausa

La depressione sia maggiore che minore è associata alla transizione menopausale, come lo è con il postpartum (8, 9).

La DEPRESSIONE MAGGIORE, che colpisce le donne con una frequenza circa doppia rispetto agli uomini, ha nelle prime una prevalenza *lifetime* stimata del 20% (10). L'esatta prevalenza della depressione minore è meno chiara, data la differenza dei criteri diagnostici; tuttavia, si ritiene che essa abbia più o meno la stessa prevalenza di quella maggiore. Nei Paesi sviluppati, le depressioni sia maggiore che minore sono associate a notevoli disabilità correlate alla malattia. In effetti, la depressione maggiore sta diventando rapidamente in tutto il mondo una delle principali fonti di invalidità in rapporto a malattie (11).

Le DEPRESSIONI MINORI, sebbene per definizione abbiano sintomi meno numerosi e meno severi (almeno due, ma meno di cinque di quelli elencati nel paragrafo che segue) della depressione maggiore, tendono a essere però altrettanto invalidanti (12).

Dei nove sintomi principali della depressione maggiore e minore dell'*American Psychiatric Association* (APA), tutti meno il nono devono essere presenti quasi ogni giorno durante lo stesso periodo di 2 settimane (13). Essi sono: (1) Umore depresso per la maggior parte del giorno; (2) notevole diminuzione dell'interesse o del piacere per tutte, o quasi tutte, le attività della maggior parte del giorno; (3) diminuzione del peso corporeo quando non si segue una dieta, o incremento ponderale (modificazione di oltre il 5% del peso corporeo in un mese) significativi, o perdita o aumento dell'appetito; (4) agitazione o ritardo psicomotori; (5) senso di affaticamento o perdita di energia; (6) sentimenti di nullità o di inadeguata o eccessiva colpa (che può essere delirante – al di là del semplice auto-rimprovero o della colpa di essere malato); (7) ridotta capacità di concentrarsi o di pensare, o di prendere decisioni; (8) pensieri ricorrenti di morte (non proprio paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, o tentativo di suicidio per porre fine alla propria vita.

Cosa importante, questi sintomi devono rappresentare un *cambiamento* rispetto al precedente funzionamento, e almeno uno dei sintomi deve essere (1) l'umore depresso o (2) la perdita di interesse e di piacere.

Fattori di rischio di comparsa di depressione nella perimenopausa

Inchieste epidemiologiche sulla presenza di sintomi depressivi in donne di età media hanno identificato diverse variabili associate alla depressione, tra cui le seguenti:

- ▶ precedenti episodi depressivi,
- ▶ più lunga durata della transizione menopausale (quale definita dalla irregolarità dei cicli mestruali),
- ▶ presenza di vampate di calore,
- ▶ segnalazioni retrospettive di disforia premenstruale (PMD, *Pre-Menstrual Dysphoria*) o di depressione postpartum (PPD, *PostPartum Depression*), eventi di vita stressanti, lagnanze di cattiva salute, storia di abitudine al fumo, disturbi del sonno, ridotta parità, e assenza di un partner (14).

Ad eccezione delle vampate di calore e di una transizione menopausale che dura più a lungo, tutti questi fattori sono legati a un aumentato rischio di sviluppare una depressione in altri stadi della vita, e pertanto non sono

specifici di quella che fa la sua comparsa durante la transizione menopausale. In effetti, studi recenti hanno identificato la transizione menopausale quale fattore di rischio indipendente di depressione nell'età media (2, 4, 5).

Infine, numerosi fattori di rischio proposti, quali insonnia, aumentato stress, e lagnanze di cattiva salute possono essere sintomi, ma non necessariamente causa, di un episodio depressivo in atto. Molti di questi fattori accompagnano spesso la depressione durante la transizione menopausale; tuttavia, nessuno di essi è uniformemente presente in queste donne depresse (15, 16).

In particolare, né una storia di pregressa depressione, correlata o meno a modificazioni endocrine riproduttive (ad es., PPD), né la presenza di vampate di calore sono predittive della comparsa di depressione durante la transizione menopausale (8).

Occorre tuttavia avvertire che la nostra incapacità di identificare i predittori della comparsa di depressione durante questa transizione può essere il riflesso delle piccole dimensioni del campione di donne depresse esaminato. Gli studi futuri chiariranno se fattori specifici predicono o aumentano il rischio di sviluppo di depressione durante la transizione menopausale, indipendentemente da quelli che aumentano il rischio di depressione di una donna in altri momenti della sua vita.

Diagnosi di depressione durante la transizione

I criteri diagnostici della depressione maggiore sono gli stessi della depressione minore, presentati nel paragrafo precedente, ma sono più severi e per soddisfare i criteri APA devono essere in numero di cinque o più. Queste condizioni sono definite da un gruppo fondamentale di sintomi che persistono per almeno 2 settimane, e gli stessi sintomi sono una fonte di compromissione personale o lavorativa. E, solo per la depressione minore, uno dei sintomi deve essere (1) l'umore depresso o (2) la perdita di interesse o di piacere.

Gli studi hanno anche riscontrato che la depressione in un qualsiasi stadio della vita di una donna è spesso accompagnata da sintomi somatici *distressing* quali disturbi del sonno, senso di affaticamento, ridotta energia, e dolori muscolo scheletrici generalizzati (17). Sappiamo anche che la depressione non è semplicemente il risultato dell'influenza di fastidiosi disturbi somatici (18). Questi sintomi somatici possono accompagnare la depressione durante la transizione menopausale come pure durante altre fasi della vita di una donna.

Durante la transizione menopausale, sintomi somatici quali vampate di calore e disturbi del sonno accompagnano frequentemente la depressione. Le evidenze finora disponibili indicano tuttavia che tali sintomi non sono né accompagnamenti uniformi né antecedenti necessari della depressione durante la transizione menopausale. In effetti, le vampate di calore potrebbero distrarre il medico dal prendere sufficientemente sul serio le lamentele di depressione clinicamente significative e che possono essere erroneamente interpretate come una appropriata risposta alle vampate di calore e agli associati disturbi del sonno.

Bisogna rendersi conto del fatto che la presenza di vampate di calore non esclude la possibilità di una sottostante depressione – e che è necessaria una attenta valutazione. Si deve anche prendere in considerazione l'invio della paziente a uno specialista per l'ulteriore valutazione e il trattamento dei suoi sintomi depressivi.

Depressione perimenopausale: un pedaggio molto pesante?

Oltre ai suoi effetti su funzionamento sociale, produttività e funzionamento emotivo, la depressione può anche contribuire a più elevati tassi di insoddisfazione coniugale e di divorzio. Negli Stati Uniti, la spesa annua per depressione maggiore è stata stimata in 83 miliardi di dollari per costi indiretti dovuti a perdita di produttività e mortalità, o diretti per il trattamento (19).

Oltre alla disabilità funzionale direttamente attribuibile alle depressioni maggiori e minori, le conseguenze mediche avverse comprendono gli aumentati rischi di diabete, malattie cardiovascolari, demenza di Alzheimer, insufficienza ovarica prematura, e osteoporosi (20-24).

Qualche legame con una anormale secrezione ormonale?

Nelle donne con depressione durante il periodo della transizione menopausale non sono state identificate, rispetto a soggetti di controllo, anomalie costanti degli ormoni surrenalici (26). Comunque, l'evidenza indica che le modificazioni della funzione ipofiso-ovarica durante la transizione menopausale sono importanti per la depressione.

Ci sono prove che i sintomi dell'umore possono cambiare in concomitanza con modificazioni della funzione riproduttiva, e che l'estradiolo ha effetti acuti di esaltazione dell'umore nelle donne con depressione durante la depressione menopausale. Ad esempio, noi abbiamo identificato un sottogruppo di donne con depressione durante la transizione menopausale, in cui sintomi dell'umore scomparivano spontaneamente quando i livelli plasmatici di FSH declinavano in maniera significativa (27). Questi dati, pertanto, indicano che alterazioni della funzione ipofiso-ovarica perlomeno accompagnano il miglioramento dell'umore

Analogamente, altri ricercatori hanno trovato che nelle donne che sviluppavano una prima depressione quando entravano nella fase avanzata della transizione menopausale la comparsa di sintomi dell'umore clinicamente significativi era correlata sia con il declino dei livelli plasmatici di estradiolo che con l'aumento di quelli dell'FSH. Infine, numerosi piccoli trial in doppio cieco, controllati contro placebo, condotti per l'estradiolo in donne con depressione durante la transizione menopausale hanno osservato un effetto antidepressivo che si verificava già dopo 3-6 settimane (28, 29). L'effetto dell'estradiolo non sembrava essere associato a miglioramenti dei sintomi vasomotori di accompagnamento, o predetto dai livelli plasmatici basali dell'ormone. Al contrario degli effetti antidepressivi nelle donne in perimenopausa, Morrison e collaboratori hanno osservato che l'estradiolo non era più efficace del placebo in quelle che sviluppavano una depressione 5-10 anni dopo il loro periodo mestruale finale (30). Pertanto, i potenziali effetti favorevoli dell'estradiolo sull'umore possono essere associati all'età in cui esso viene iniziato, con un'azione benefica nelle giovani donne perimenopausali asintomatiche, e senza effetti o con effetti avversi nelle donne dopo 5-10 anni dalla menopausa.

Opzioni di trattamento per le donne depresse durante la transizione

Per la gestione della depressione durante la transizione menopausale è necessario determinare quali sono i sintomi di una paziente e il contesto ormonale in cui essi appaiono. Insieme a un'accurata valutazione, il monitoraggio giornaliero o settimanale dei sintomi attraverso la registrazione che la donna ne fa in un diario, può fornire informazioni preziose sulla loro gravità e stabilità, e sul loro pattern. Vanno monitorati i sintomi sia affettivi che somatici (secchezza vaginale, vampate di calore). Se non precedentemente documentato, l'arrivo della perimenopausa deve essere confermato con una storia dei cicli mestruali e con misurazioni dei livelli plasmatici di FSH.

Studi epidemiologici recenti hanno riscontrato che fino al 60% delle depressioni sono classificate come di gravità almeno moderata, e si traducono in 30-90 giorni per anno durante i quali la depressione compromette la normale performance di una donna, o al lavoro o nella sua vita personale (31).

Il trattamento della depressione sia maggiore che minore include psicoterapia, antidepressivi, e terapia elettroconvulsivante o stimolazione cerebrale profonda per quella maggiore (32). Con gli antidepressivi, circa il 30-40% delle pazienti ottengono la remissione. Malgrado la variabilità dei tassi di risposta riportati per la depressione maggiore (comunemente definita come una riduzione di almeno il 50% della gravità dei sintomi rispetto al basale), all'incirca il 50% delle pazienti ambulatoriali con questo tipo di depressione risponderanno alla psicoterapia condotta per un tempo limitato e agli antidepressivi.

I soggetti che non rispondono alla terapia necessitano di un trattamento addizionale, che può consistere in una terapia aggiuntiva o nel passaggio a un altro farmaco antidepressivo. Trial recenti hanno riportato tassi di remissione del 30% circa, e di risposte del 47% dopo trattamento con un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI, *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) (33). Un ulteriore 30% di pazienti hanno ottenuto la remissione quando sono passate a un altro antidepressivo o hanno aumentato i dosaggi dei loro farmaci (33, 34).

Due cose determineranno la scelta della terapia per un disturbo depressivo maggiore o minore durante la transizione menopausale. Tale terapia dipenderà dalla natura e dalla gravità dei sintomi dell'umore e somatici e dal tipo di trattamento ormonale (se presente). Nelle donne in perimenopausa con una depressione minore o una maggiore di gravità moderata, i segni angoscianti di carenza estrogenica (secchezza vaginale o sintomi vasomotori) suggeriscono che il primo approccio potrebbe essere, salvo controindicazioni, un tentativo con l'estradiolo. In alternativa, se una paziente ha sintomi somatici perimenopausali minimi nonostante la dimostrazione laboratoristica di ipoestrogenismo, e i sintomi a carico dell'umore sono di grado da moderato a severo, allora la scelta dell'estradiolo rispetto agli antidepressivi [ad es., un SSRI o un inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI, *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor*)] può dipendere meglio da diversi fattori

- ▶ storia familiare di depressione,
- ▶ storia familiare di disturbi affettivi,
- ▶ gravità dei sintomi affettivi,
- ▶ presenza di controindicazioni alla terapia con estradiolo.

Il clinico che sceglie tra un tentativo con estradiolo e uno con un SSRI per una donna con depressione perimenopausale deve valutare attentamente anche i rischi a lungo termine di ciascun approccio.

La valutazione clinica deve prendere in considerazione i risultati recenti della WHI, che indicano che gli estrogeni offrono un beneficio cardiovascolare (insieme con altri rischi simili a quelli riportati nel trial WHI originale) nelle donne che si trovano nel sesto decennio di vita e relativamente vicine al periodo mestruale finale. Dati recenti suggeriscono anche che sia l'aumento del calcio a livello coronarico che l'ispessimento intimale delle carotidi sono entrambi ridotti dagli estrogeni, quando somministrati il più presto possibile dopo la menopausa (35, 36).

Infine, sottolineano ancora una volta che i clinici devono ricordare che la depressione perimenopausale può presentarsi in assenza dei sintomi somatici tipici correlati alla perimenopausa, quali vampate di calore o secchezza vaginale. In altre parole, i sintomi somatici non sono né necessari né sufficienti per produrre una depressione durante la perimenopausa. Inoltre, come già detto, l'assenza di vampate di calore in donne depresse in perimenopausa endocrinologicamente confermata non predice che l'estradiolo non sarà efficace nel trattamento della depressione.

In alcune donne il clinico dovrà determinare la relazione tra comparsa dei sintomi dell'umore e inizio della terapia con estradiolo/progestinici. Più specificamente, umore ciclico e sintomi comportamentali sono stati messi in rapporto con la terapia ormonale sequenziale in alcuni studi e possono scomparire quando un regime sequenziale è sostituito da una terapia di combinazione continuativa (37, 38).

In alternativa, se l'aggiunta di progesterone fa precipitare costantemente modificazioni avverse dell'umore, si può fare un tentativo con i soli estrogeni – ma soltanto unitamente a un adeguato monitoraggio endometriale. Sintomi di depressione e perdita della libido dovuti a insufficienza ovarica possono nondimeno rispondere agli antidepressivi, e questa opzione va presa in considerazione (specialmente nelle pazienti con sintomi più gravi o invalidanti), indipendentemente dalla forza dell'associazione tra disfunzione ovarica e disturbi affettivi.

Bibliografia

1. BROMBERGER JT, MEYER PM, KRAVITZ HM, et al. *Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study*. Am J Public Health. 2001;91:1435-1442.
2. FREEMAN EW, SAMMEL MD, LIU L, et al. *Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause*. Arch Gen Psychiatr. 2004;61:62-70.
3. BROMBERGER JT, MATTHEWS KA, SCHOTT LL, et al. *Depressive symptoms during the menopausal transition: the study of women's health across the nation (SWAN)*. J Affect Disord. 2007;103:267-272.
4. FREEMAN EW, SAMMEL MD, LIN H, et al. *Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression*. Arch Gen Psychiatr. 2006;63:375-382.
5. COHEN LS, SOARES CN, VITONIS AF, et al. *Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles*. Arch Gen Psychiatr. 2006;63:385-390.
6. SOULES MR, SHERMAN S, PARROTT E, et al. *Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)*. Fertil Steril. 2001;76:874-878.
7. BROMBERGER JT, KRAVITZ HM, MATTHEWS KA, et al. *Predictors of first episodes of clinical depression in midlife women*. In: Abstracts of the American Psychiatric Association 2007. 160th Annual Meeting; San Diego, CA. May 19-24, 2007;121.
8. SCHMIDT PJ, HAQ NA, RUBINOW DR. *A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women*. Am J Psychiatr. 2004;161:2238-2244.
9. GAYNES BN, GAVIN N, MELTZER-BRODY S, et al. *Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes*. Agency for Healthcare Research and Quality. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/peridepr/peridepr.pdf>. Accessed July 15, 2008.
10. KESSLER RC. *Appendix table 1: lifetime prevalence of DSM-IV/WMH-CIDI disorders by sex and cohort*. National Comorbidity Survey. http://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/ftpdir/table_ncsr_by_gender_and_age.pdf. Accessed July 15, 2008.
11. LOPEZ AD, MATHERS CD, EZZATI M, et al. *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. Lancet. 2006;367:1747-1757.
12. BROADHEAD WE, BLAZER DG, GEORGE LK, et al. *Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey*. JAMA. 1990;264:2524-2528.
13. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
14. SCHMIDT PJ. *Mood, depression, and reproductive hormones in the menopausal transition*. Am J Med. 2005;118:545-585.
15. RICHARDS M, RUBINOW DR, DALY RC, et al. *Premenstrual symptoms and perimenopausal depression*. Am J Psychiatr. 2006;163:133-137.
16. STEINBERG EM, RUBINOW DR, BARTKO JJ, et al. *A cross sectional evaluation of perimenopausal depression*. J Clin Psychiatry. 2008;69:973-980.
17. SIMON GE, VONKORFF M, PICCINELLI M, et al. *An international study of the relation between somatic symptoms and depression*. N Engl J Med. 1999;341:1329-1335.

18. KATON W, LIN EH, KROENKE K. *The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness.* Gen Hosp Psychiatr. 2007;29:147-155.
19. GREENBERG PE, BIRNBAUM HG. *The economic burden of depression in the US: societal and patient perspectives.* Expert Opin Pharmacother. 2005;6:369-376.
20. MUSSELMAN DL, BETAN E, LARSEN H, et al. *Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology and treatment.* Biol Psychiatry. 2003;54:317-329.
21. RUDISCH B, NEMEROFF CB. *Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression.* Biol Psychiatry. 2003;54:227-240.
22. OWNBY RL, CROCCO E, ACEVEDO A, et al. *Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis.* Arch Gen Psychiatr. 2006;63:530-538.
23. HARLOW BL, CRAMER DW, ANNIS KM. *Association of medically treated depression and age at natural menopause.* Am J Epidemiol. 1995;141:1170-1176.
24. MICHELSON D, STRATAKIS C, REYNOLDS J, et al. *Bone mineral density in women with depression.* N Engl J Med. 1996;335:664-666.
25. KATON WJ. *Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness.* Biol Psychiatry. 2003;54:216-226.
26. SCHMIDT PJ, MURPHY JH, HAQ N, et al. *Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women.* Psychoneuroendocrinology. 2002;27:907-920.
27. DALY RC, DANACEAU MA, RUBINOW DR, et al. *Concordant restoration of ovarian function and mood in perimenopausal depression.* Am J Psychiatry. 2003;160:1842-1846.
28. SCHMIDT PJ, NIEMAN L, DANACEAU MA, et al. *Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report.* Am J Obstet Gynecol. 2000;183:414-420.
29. SOARES CD, ALMEIDA OP, JOFFE H, et al. *Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* Arch Gen Psychiatry. 2001;58:529-534.
30. MORRISON MF, KALLAN MJ, TEN HAVE T, et al. *Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial.* Biol Psychiatry. 2004;55:406-412.
31. KESSLER RC, CHIU WT, DEMLER O, et al. *Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey replication.* Arch Gen Psychiatr. 2005;62:617-627.
32. NEMEROFF CB, OWENS MJ. *Treatment of mood disorders.* Nat Neurosci. 2002;5:1068-1070.
33. TRIVEDI MH, RUSH AJ, WISNIEWSKI SR, et al. *Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice.* Am J Psychiatr. 2006;163:28-40.
34. TRIVEDI MH, FAVA M, WISNIEWSKI SR, et al. *Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression.* N Engl J Med. 2006;354:1243-1252.
35. HODIS HN, MACK WJ. *Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective.* Menopause. 2007;14:944-957.
36. MANSON JE, ALLISON MA, ROSSOUW JE, et al. *Estrogen therapy and coronary-artery calcification.* N Engl J Med. 2007;356:2591-2602.
37. SMITH RN, HOLLAND EF, STUDD JW. *The symptomatology of progestogen intolerance.* Maturitas. 1994;18:87-91.
38. KIRKHAM C, HAHN PM, VANVUGT DA, et al. *A randomized, doubleblind, placebo-controlled, cross-over trial to assess the side effects of medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy.* Obstet Gynecol. 1991;78:93-97.

(da Contemporary Ob/Gyn, 8, 2008)