

Relação entre data de admissão hospitalar e período do ciclo menstrual de mulheres com diagnóstico de esquizofrenia*

The relationship between date of admission to a psychiatric hospital and the phase of the menstrual cycle in women diagnosed with schizophrenia

Débora P Bassit e Mário R Louzã Neto

Projeto Esquizofrenia (PROJESQ) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Resumo **Introdução:** Existem diferenças no curso da esquizofrenia entre homens e mulheres, sendo que nessas o início é mais tardio e o prognóstico melhor. Uma possível explicação para esse achado é a presença de estradiol, que pode agir como fator protetor. Essa possibilidade é reforçada por alguns fatores, como piora dos sintomas no período puerperal e perimenstrual, quando os níveis de estradiol estão mais baixos.

Métodos: Foram entrevistadas 39 pacientes com esquizofrenia admitidas consecutivamente para internação por exacerbção do quadro psicótico. As pacientes apresentavam ciclo menstrual regular e tinham idade média de 34,2 anos. Os sintomas esquizofrênicos foram medidos com a escala BPRS. O dia do ciclo em que elas se encontravam foi determinado na entrevista de admissão ou durante o período de internação, com a verificação de ocorrência de sangramento menstrual. As pacientes foram divididas em três grupos, de acordo com o período do ciclo menstrual no qual se encontravam no dia da internação. Foi feita comparação da distribuição observada com a distribuição esperada se não houvesse diferença no número de mulheres entre os três grupos.

Resultados: Foi observado que a maioria das pacientes estava no início ou no fim do ciclo menstrual quando foram internadas (qui-quadrado=6,02, p= 0,049).

Conclusões: Existe uma relação entre internação em hospital psiquiátrico e período do ciclo menstrual no qual pacientes esquizofrênicas se encontram.

Descritores Esquizofrenia. Sexo. Estradiol. Ciclo menstrual. Recaída. Sintomas psicóticos

Abstract **Introduction:** Differences in the course of schizophrenia for men and women include later onset and better prognosis in women. One possible explanation for that is the action of estradiol which could be a protective factor. This hypothesis is reinforced by some factors such as worsening of the disease symptoms after delivery and near the onset of the menstrual period when the estradiol levels are lower.

Methods: Thirty-nine female schizophrenic patients (mean age: 34.2 years old) admitted to hospital due to psychotic relapse were interviewed. They reported regular menstrual cycles. The BPRS scale was used to evaluate the severity of the symptoms, and the day of the menstrual cycle at their admission was registered during their first interview or during their stay by the presence of menstrual bleeding. Patients were categorized in 3 groups according to the phase of the menstrual cycle at their admission. The observed distribution was compared with the distribution expected if there were no differences in the number of women between the 3 groups.

Results: An increase of admissions in the beginning and the end of the menstrual cycle was observed (Chi-square = 6.02, p = 0.049).

Conclusions: There is a relationship between admission to psychiatric hospital and the phase of the menstrual cycle in schizophrenic women.

Keywords Schizophrenia. Gender. Estradiol. Menstrual cycle. Relapse. Psychotic symptoms.

Introdução

Diferenças no curso da esquizofrenia em homens e mulheres foram observadas desde que Kraepelin definiu a *dementia praecox* e notou que os homens apresentavam idade de início menor.¹ Em um estudo mais recente foi observado que esses têm um pico de idade de início da esquizofrenia entre 15 e 25 anos, enquanto as mulheres têm dois picos: um maior entre 25 e 29 anos e outro, menor, entre 40 e 45 anos.^{2,3} A maior proporção de mulheres com esquizofrenia de início tardio também (41% contra 21% dos homens) foi observada em outro estudo, que analisou amostra de 124 pacientes com esquizofrenia com idade entre 46 e 85 anos.⁴ Adicionalmente, as mulheres geralmente apresentam melhor prognóstico nas fases iniciais da doença, com maior taxa de remissão, melhor desempenho social e menos sintomas negativos,⁵ além de mostrarem melhor resposta ao tratamento com antipsicóticos.⁶

Essas diferenças em relação à gravidade da doença e ao prognóstico em favor das mulheres podem ser devidas ao início mais tardio, o que permite que essas atinjam melhor desempenho social.⁷ Já a observação do início mais tardio da esquizofrenia nas mulheres pode ser decorrente de fatores sociais mas também pode ser devido, ao menos parcialmente, à presença de estradiol no organismo a partir da adolescência.² Da mesma forma, o segundo pico na menopausa pode ocorrer pela redução nos níveis de estradiol nesse período.^{2,4} O possível efeito protetor do estradiol no atraso do início da esquizofrenia em mulheres é reforçado pela observação de nível reduzido desse, independente do uso de antipsicóticos, em pacientes jovens do sexo feminino com esquizofrenia.¹ Por outro lado, existem autores que contestam essa relação, a partir da observação de que pacientes com a síndrome de Klinefelter que desenvolvem esquizofrenia têm, como as mulheres, esquizofrenia com mais sintomas positivos e melhor evolução e início da esquizofrenia mais tardio com um segundo pico de incidência após os 40 anos. Essa semelhança leva a pensar que essas características não possam ser explicadas pela presença de estradiol nas mulheres já que esses pacientes têm níveis de estradiol reduzidos.⁸ Não há estudo empírico que comprove diretamente a relação entre início mais tardio da esquizofrenia e a presença de estradiol.

Adicionalmente, existem evidências de que o estradiol tem ação reguladora da atividade catecolaminérgica no sistema nervoso central. Foi observado que o estradiol tem efeito antagonista dopaminérgico em estudos com animais, reduzindo comportamento induzidos por agonistas dopaminérgicos em ratos.³ Além disso tem papel na manutenção e regulação de circuitos neuronais pré-frontais catecolaminérgicos, uma vez que macacas ooforectomizadas apresentam anormalidade na distribuição e diminuição das fibras positivas para tirosina-hidroxilase em córtex pré-frontal, o que é restaurado quando estradiol é administrado junto com progesterona a essas macacas.⁹ Essa ação moduladora da transmissão dopaminérgica pode se refletir em modulação dos sintomas psicóticos. A possível correlação entre nível de estradiol mais alto e menor intensidade de sintomas psicóticos pode ser a causa da menor incidência de surtos psicóticos em mulheres com esquizofrenia durante a gravidez, quan-

do os níveis de estradiol estão mais elevados. Por outro lado, após o parto, quando os níveis de estradiol diminuem abruptamente com conseqüente redução da resposta do sistema nervoso central,¹⁰ observa-se maior taxa de recaída.¹¹ Porém, não há consenso absoluto entre os autores quanto a esses achados, vez que, em outros estudos^{12,13} não foi observado aumento da taxa de recaídas durante o período puerperal. Isso se deve, provavelmente, ao uso de diferentes critérios diagnósticos para esquizofrenia. Outra evidência de que o estradiol pode modular sintomas psicóticos é a observação de que, nas mulheres, observa-se piora desses sintomas, independentemente da dose de antipsicótico que está sendo administrada, durante o período perimenstrual, quando os níveis de estradiol estão mais baixos.¹⁴ Além disso, quando as pacientes com esquizofrenia, internadas nas fases de nível de estradiol baixo, foram comparadas com aquelas internadas nas fases de nível de estradiol alto, observou-se melhora dos sintomas psicóticos nas primeiras, com doses menores de antipsicóticos. Esse achado pode indicar que, nesse grupo, o aumento do nível de estradiol durante o ciclo potencializa o efeito dos antipsicóticos.¹⁵

O objetivo desse estudo foi avaliar, em um grupo de esquizofrênicas, a relação entre o período do ciclo menstrual e o risco de internação em hospital psiquiátrico (geralmente motivada por piora do quadro psicótico).

Métodos

Foram selecionadas 39 pacientes com esquizofrenia (diagnosticada de acordo com o DSM-III-R em entrevista com a paciente e um familiar), internadas consecutivamente, por recaída ou piora do quadro psicótico, em hospital psiquiátrico (Casa de Saúde Nossa Senhora de Fátima, São Paulo, SP). As pacientes apresentavam ciclo menstrual regular, com duração entre 26 e 30 dias. Foram excluídas 22 pacientes com ciclos irregulares pois nessas a variação do nível hormonal ao longo do ciclo é menos evidente. Foram computados dados relativos à idade, ao número de internações anteriores e ao tratamento anterior, com antipsicóticos e outras medicações. Foi feito exame físico para excluir doenças clínicas e os sintomas psicóticos foram avaliados no dia da internação ou no máximo após dois dias pela autora (Bassitt, DP), por meio da escala *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS₀₋₆)*, versão ancorada traduzida.¹⁶ Essa escala tem elevada confiabilidade na versão original,¹⁷ ainda que sem estudos de validação ou confiabilidade na versão traduzida.¹⁶

A fase do ciclo menstrual na qual as pacientes se encontravam foi determinada na entrevista inicial com a paciente e com o acompanhante e no decorrer da hospitalização, através da verificação da presença de menstruação por parte da enfermeira. O período do ciclo no qual as pacientes se encontravam foi determinado a partir da periodicidade (relatada ou observada) da menstruação e do registro da última menstruação ocorrida (previamente ou durante a internação). As pacientes foram divididas em três grupos, de acordo com o período do ciclo menstrual no qual se encontravam no dia da internação do seguinte modo: grupo 1 (terço inicial): dia 1 a 9; grupo 2 (terço

médio): dia 10 a 19; grupo 3 (terço final): dia 20 a 28.

Em seguida foi feita comparação, com o teste qui-quadrado, da distribuição observada das pacientes nesses três grupos com a distribuição esperada se não houvesse diferença entre os três grupos. Se não houvesse diferença, a distribuição esperada seria de 12,5, 13,9 e 12,5 pacientes em cada terço do ciclo. Também foram feitas as médias dos escores do BPRS nos três grupos, que foram comparadas com a média total por teste de qui-quadrado. As médias de idade e a média do número de internações nos três grupos também foram comparadas pelo teste qui-quadrado.

Resultados

A maioria das pacientes (83%) não estava recebendo tratamento regular com antipsicóticos antes da internação, por falta de adesão ou recusa de tratamento. Nenhuma estava em uso de anticoncepcionais orais ou terapia hormonal.

No grupo 1 encontramos 18 pacientes, 7 pacientes no 2 e 14 no grupo 3 (Figura). Foi observado um maior número de internações no início e no final do ciclo menstrual e, utilizando o teste de qui-quadrado para comparar essa distribuição com a distribuição esperada se não houvesse diferença entre os três grupos, obtivemos qui-quadrado = 6,02, $p=0,049$, com dois graus de liberdade. Se as pacientes com escore de BPRS menor do que 25, que podem ter sido internadas por outra razão além de recaída de sintomas psicóticos, forem retiradas da análise teremos 17 pacientes no grupo 1, 6 no grupo 2 e 13 no grupo 3. Com isso, a diferença entre os grupos se mantém significativa (qui-quadrado = 6,37, $p=0,041$, com dois graus de liberdade).

A pontuação média do BPRS foi de 35,33, variando de 13 a 55. Nos grupos, as médias foram de 33,8 no grupo 1 (variando de 24 a 41, desvio padrão de 5,48); 36,5 no grupo 2 (variando de 20 a 55, desvio padrão de 11,97); e 35,6 no grupo 3 (variando de 13 a 48, desvio padrão de 9,47). Não houve diferença significativa no escore do BPRS entre os grupos quando comparados com a média esperada de 35,33 (teste de qui-quadrado = 0,099, com dois graus de liberdade, $p=0,95$). A idade variou entre 19 e 46 anos (média de 34,2), sendo que a média e o desvio padrão nos três grupos foram respectivamente: 31,61 (7,18), 34 (14,05) e 34,6 (5,4), sem diferença estatística entre os grupos (qui-quadrado = 0,20, com dois graus de liberdade, $p=0,902$). As pacientes tinham em média 4,5 internações anteriores, sendo que não houve diferença estatística entre os grupos (média de 5, 5,6 e 3,75 anos, respectivamente – qui-quadrado = 0,37, com dois graus de liberdade, $p=0,83$).

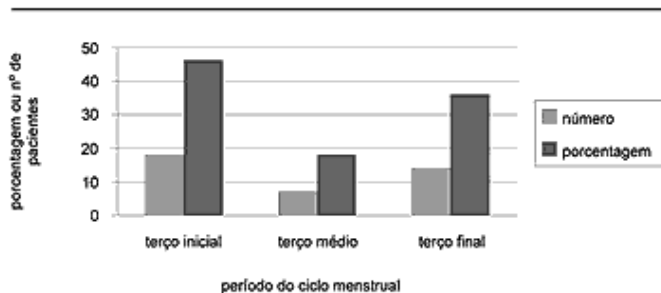


Figura – Número de pacientes internadas de acordo com o período do ciclo menstrual no dia da internação

Discussão

Os níveis séricos dos hormônios LH, estradiol e progesterona variam durante o ciclo menstrual em mulheres férteis durante a menarca; os níveis de estradiol são mais baixos durante o início e o fim do ciclo menstrual.¹⁸ Essa flutuação natural dos níveis de LH, estradiol e progesterona pode ser bloqueada com o uso de antipsicóticos, levando à amenorréia¹⁹. Porém, isso não ocorre em todas as pacientes que usam antipsicóticos e quando o ciclo menstrual está presente há flutuação dos níveis de estradiol e de outros hormônios, apesar dessa ser menos intensa.²⁰

Há descrições de piora de sintomas psíquicos, como depressão, irritabilidade e elação do humor, associados a sintomas físicos como edema, cefaléia e outros, em mulheres na fase lútea do ciclo menstrual, quando o nível sérico de estradiol está mais baixo.²⁰ Essa variação também é vista em pacientes com esquizofrenia, que mostram piora de vários sintomas psíquicos, com exceção da depressão, nos períodos próximos à menstruação.²¹ Por outro lado, em pacientes com depressão, transtorno afetivo bipolar e transtornos de ajustamento, essa flutuação de sintomas parece não acontecer de forma clara.¹⁴

A possível ação do estradiol sobre os sintomas psicóticos é sugerida também por relatos de caso e estudos. Há um relato de caso de paciente com sintomas psicóticos na menopausa que apresentou remissão desses com uso de estradiol,²² outro relato de paciente na menarca com transtorno esquizoafetivo que apresentou remissão de psicose depois da reposição de estradiol²³ e estudo que mostrou melhora adicional dos sintomas psicóticos com uso de estradiol associado a antipsicóticos em mulheres com esquizofrenia.²⁴ Esse efeito pode ser devido à regulação que o estradiol exerce na modulação dopaminérgica no circuito que inclui o núcleo acumbente, o lobo temporal e o córtex pré-frontal.²⁵ O estradiol parece estar associado à diminuição da sensibilidade dos receptores dopaminérgicos, pois, quando administrado em ratos, reduz os comportamentos induzidos por agonistas e antagonistas da dopamina. Além disso, decresce em 2,8 vezes a afinidade dos receptores dopaminérgicos pelo sulpiride.² O estradiol pode retardar o início da esquizofrenia e fazer com que essa seja menos grave em mulheres, provavelmente porque parece proteger o sistema nervoso central contra lesões¹ e aumentar a sobrevivência neuronal, bem como estimular fatores de crescimento neuronal.⁷

Nossos resultados mostraram associação estatisticamente significativa entre internação de pacientes com esquizofrenia em hospital psiquiátrico e os períodos iniciais e finais do ciclo menstrual. Sendo que a internação geralmente é causada por piora dos sintomas psicóticos, e analisando somente as pacientes com escore mais alto no BPRS, poderíamos correlacionar piora dos sintomas psicóticos com nível de estradiol mais baixo. No entanto, para confirmação da correlação entre intensidade de sintomas psicóticos e nível de estradiol seria necessário seguimento das pacientes por toda internação, junto com medida dos níveis hormonais. Apesar de haver um excesso de internações no período perimenstrual não houve diferenças entre os grupos em relação à idade, ao número de internações anteriores e na pontuação do BPRS. A ausência de diferença da gravidade dos sintomas medidos pelo BPRS

entre os grupos poderia indicar que não há piora dos sintomas psicóticos nas fases próximas à menstruação. Porém, o fato de haver uma diferença de distribuição das pacientes ao longo do ciclo, com excesso de internações de pacientes perto da menstruação é um indício de que na maior parte das pacientes há uma piora dos sintomas nesse período (indicada pelo escore alto do BPRS), desencadeando a internação. A flutuação hormonal pode ser menor nas pacientes que se encontravam no meio do ciclo, ou nessas a flutuação dos níveis de estradiol pode não ter influência nos sintomas psicóticos e desse modo o escore do BPRS não flutuaria ao longo do ciclo. Outra diferença entre os grupos que poderia estar presente e não foi medida é a presença de sintomas do humor ou ansiedade, que poderiam ser mais intensos nas pacientes que se encontravam no período próximo à menstruação.

Existem várias outras limitações metodológicas neste estudo. Não é possível afirmar com certeza que as internações foram causadas por piora ou recaída dos sintomas psicóticos, nem quanto tempo antes ocorreu a piora dos sintomas, porém geralmente as internações ocorrem quando há piora aguda dos sintomas. Para tentar tornar essa correlação entre o dia da internação e a piora dos sintomas mais clara, excluímos as pacientes com escore mais baixo do BPRS da segunda análise estatística e observamos a mesma diferença de distribuição das pacientes nos três grupos. O fato de termos excluído as pacientes com ciclos irregulares impossibilita a comparação dessas com as pacientes com ciclo regular no que diz respeito ao impacto da flutuação do estradiol na flutuação dos sintomas psicóticos. Além disso, o método de avaliação do ciclo usado foi limitado e consideramos que o nível hormonal é mais alto perto do período

do menstrual. Dividimos o ciclo em três partes porque, a grosso modo, essa divisão corresponde à flutuação do estradiol ao longo do ciclo. No entanto, só seria possível fazer uma correlação exata medindo o nível hormonal. Por fim, quanto à análise estatística, partimos do pressuposto que as pacientes deveriam estar igualmente distribuídas ao longo do ciclo no dia da internação se não houvesse influência desse nos sintomas psicóticos, mas outros fatores poderiam estar influenciando essa distribuição. Este estudo foi um estudo piloto, cujos resultados sugerem associação entre período do ciclo menstrual e internação em hospital psiquiátrico. Seria necessária realização posterior de um estudo mais completo, com medida de níveis hormonais, para confirmar a relação entre piora de sintomas psicóticos e níveis de estradiol.

Em resumo, neste estudo observamos uma maior frequência de internação em pacientes com esquizofrenia no início e no fim do ciclo menstrual, períodos nos quais os níveis de estradiol estão mais baixos em mulheres com ciclo regular, indicando, apesar das limitações metodológicas, possível correlação entre esses níveis mais baixos e a piora dos sintomas psicóticos, o que desencadearia internação. Achados em estudos clínicos e com animais indicam que o estradiol parece promover proteção do sistema nervoso central e pode ter ação como antagonista dopaminérgico e causa melhora dos sintomas psicóticos, pelo menos em um subgrupo de mulheres. Desse modo, o estudo da correlação entre nível de estradiol e intensidade dos sintomas psicóticos é de interesse e o estudo da ação desse hormônio nos sintomas psicóticos poderia elucidar se esse pode ter papel benéfico no tratamento da esquizofrenia em mulheres.

Referências

1. Oades RD, Schepker R. Serum gonadal steroid hormones in young schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinol* 1994;19:373-85.
2. Häfner H, Behrens S, Vry J, Gattaz WF. Oestradiol enhances the vulnerability threshold for schizophrenia in women by an early effect on dopaminergic neurotransmission. *Eur Arch Psych Neuro Sc* 1991;241:65-8.
3. Häfner H, Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W et al. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schiz Bull* 1998;24:99-113.
4. Lindamer LA, Lohr, JB, Harris, MJ, McAdams, LA, Jeste, DV. Gender related clinical differences in older patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60:61-7.
5. Navarro F, Os JV, Jones, P, Murray R. Explaining Sex differences in course and outcome in the functional psychosis. *Schiz Res* 1996;21:161-70.
6. Szymansky S, Lieberman, JA, Alvir JM, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S et al. Gender differences in onset of illness, treatment response and biologic indexes in first episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;52:698-703.
7. Seeman MV. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 1997;154:1641-7.
8. Pinabel F, Gorwood P, Ades J. The impact of oestradiol on ages at onset in schizophrenia reevaluated through Klinefelter syndrome. *Schizophr Res* 1997;23(3):269-70.
9. Kritzer MF, Kohama SG J. Ovarian hormones influence the morphology, distribution, and density of tyrosine hydroxylase immunoreactive axons in the dorsolateral prefrontal cortex of adult rhesus monkeys. *Comp Neurol* 1998;395(1):1-178.
10. Bearn JA, Fairhall KM, Robinson ICAF, Lightman SL, Checkley AS. Changes in a proposed new neuroendocrine marker of oestrogen receptor function in postpartum women. *Psychol Med* 1990;20:779-83.
11. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology and puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987;150:662-73.
12. Terp IM, Mortensen PB. Post-partum psychosis. *Br J Psychiatry* 1998;177:521-6.
13. Davies A, McIvor RJ, Kumar RC. Impact of childbirth on a series of schizophrenic mothers: a comment on the possible influence of oestrogen on schizophrenia *Schiz Res* 1995;16:25-31.
14. Riecher-Rössler A, Häfner H, Dütsch-Stroebel A, Stumbaum M, Gülik-Balier MV, Löffler W. Further evidence for a specific role of estradiol in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 1994;36:492-5.
15. Gattaz WF, Vogel P, Riecher-Rössler A, Soddu G. Influence of the menstrual cycle phase on the therapeutic response in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994;36(2):137-9.
16. Romano F, Elkis H. Tradução e adaptação de um instrumento de avaliação psicopatológica das psicoses: a escala breve de avaliação psiquiátrica, - versão ancorada (BPRS-A). *J bras Psiq* 1996;5(1):43-9.
17. Bell MT, Milstein R, Beangoulet J, Lysaker P, Chicchetti D. The positive and negative syndrome scale and the brief psychiatric rating scale - reliability, confiability, and predictive validity. *J Nerv Ment Dis* 1992;180(11):723-8.
18. Rebar RW. The ovaries. In: Wyngaarden JB, Smith LHS, Bennet JC, editors. *Cecil textbook of medicine*. 20th ed. Philadelphia: Saunders Company; 1998. p. 1360.

19. Beumont PJV, Gelder MG, Friesen HG, Harris GW, MacKinnon PCB, Mandelbrote BM, et al. The effects of phenothiazines on endocrine function: I Patients with inappropriate lactation and amenorrhoea. *Br J Psychiatry* 1974;124:413-9.
20. Riecher-Rössler A, Häfner H, Stumbaum M, Maurer K, Schmidt R. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull* 1994;20:203-14.
21. Bäckström T, Hammarbäck S. Premenstrual syndrome- psychiatric or gynaecological disorder? *Ann Med* 1991;23:625-33.
22. Korhonen S, Saarijärvi S, Aito M. Successful estradiol treatment of psychotic symptoms in the premenstrual phase: a case report. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:237-8.
23. Lindamer LA, Lohr JB, Harris MJ, Jeste DV. Gender, estrogen, and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:221-8.
24. Kulkarni J, Castella A, Smith D, Taffe J, Keks N, Coplov D. A clinical trial of the effect of estrogen in acutely psychotic women. *Schiz Res* 1996;20:247-52.
25. Saigusa T, Takada K, Baker SC, Kumar R, Stephenson JD. Dopamine efflux in the rat nucleus accumbens evoked by dopamine receptor stimulation in the entorhinal cortex is modulated by oestradiol and progesterone. *Synapse* 1997;25:37-43.

Correspondência

Débora Pastore Bassitt

PROJESQ – Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Av. Prof. Ovídio de Campos, S/N

05403-010 São Paulo, SP, Brasil

E-mail: dbassit@amcham.com.br
