

Efeitos do estrogênio sobre a cognição da mulher em menopausa

Estrogen effects on the woman's cognition in menopause

Efectos del estrógeno en la cognición de la mujer en la menopausia

Paolla Favaro Bressiani¹, Gabriel Fernando Weber da Silva¹, Márcio da Silveira Corrêa²

1. Acadêmico do Curso de Medicina – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim-RS, Brasil.

2. Biólogo. Pós-doutor em Neurociências. Professor da Faculdade de Medicina - Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim-RS, Brasil.

Resumo

Introdução. O estrogênio é um hormônio que vem sendo estudado pela sua possível relação com a cognição, mais especificamente, com o declínio cognitivo nas mulheres durante o período da menopausa. **Objetivo.** Elucidar os avanços na efetividade do uso de hormônios estrogênicos para a melhora da cognição em mulheres no período perimenopausa. **Método.** O presente estudo foi realizado com um apanhado de pesquisas encontradas nas plataformas PubMed e Scielo com o intuito de abranger opiniões diversas acerca do tema proposto. **Resultados.** No decorrer do tempo, foram identificados tanto casos nos quais o déficit da concentração de estrogênio causou alterações cognitivas, quanto casos nos quais esse dado não foi observado. Inicialmente, os estudos não demonstravam caráter positivo no uso do estrogênio em hormonioterapia, todavia, brevemente, foram levantadas as hipóteses do tratamento necessitar ser iniciado em um delimitado período após a menopausa para que obtivesse resultados positivos. Desde então, esta é uma das questões primordiais para o desenvolvimento de uma terapia segura e efetiva. Entretanto, ainda existe divergência acerca da efetividade da HT, além de até o momento inexistir um consenso acadêmico sobre o início e término desta janela terapêutica. **Conclusão.** Portanto, evidencia-se a necessidade de mais pesquisas sobre o tema para esclarecer a eficácia da hormonioterapia e os efeitos do estrogênio nos déficits cognitivos em mulheres pós-menopausa.

Unitermos. Estrogênio; Cognição; Menopausa; Déficit cognitivo; Hormonioterapia; Estradiol

Abstract

Introduction. Estrogen is a hormone that is being studied for its possible relation with cognition, specifically, with cognitive decline in women during menopause. **Objective.** To elucidate advances in the effectiveness of the use of estrogen hormones to improve cognition in women in the perimenopause period. **Method.** This study was made through the collection of research found in platforms such as PubMed and Scielo with the intention of covering a diverse range of opinions about the given subject. **Results.** Over time, were identified both cases in which the deficit in estrogen concentration caused cognitive changes, as well as cases in which this data was not observed. Initially, the studies did not demonstrate a positive bias towards the use of estrogen in hormone therapy, however, shortly after, the hypotheses of the treatment needing to be started in a limited time period after menopause in order to obtain positive results were raised. Ever since, this is one of the major questions for the development of a safe and effective therapy. Nonetheless, there are still divergence about the effectiveness of the HT, and until now there is no academic consensus about what the beginning and ending of this therapeutic window should be. **Conclusion.** Therefore, becomes evident the necessity of more research on the topic to clarify the effectiveness of the hormone therapy and the effects of estrogen on the cognitive deficits in postmenopausal women.

Keywords. Estrogen; Cognition; Menopause; Cognitive Deficit; Hormone Therapy; Estradiol

Resumen

Introducción. El estrógeno es una hormona que se ha estudiado por su posible relación con la cognición, más específicamente, con el deterioro cognitivo en las mujeres durante el período de la menopausia. **Objetivo.** Aclarar los avances en la efectividad del uso de hormonas estrógenas para mejorar la cognición en mujeres en el período de la perimenopausia. **Método.** El presente estudio se realizó con una colección de investigaciones encontradas en las plataformas PubMed y Scielo con el fin de cubrir diferentes opiniones sobre el tema propuesto. **Resultados.** Con el tiempo, se identificaron tanto los casos que el déficit en la concentración de estrógenos provocó cambios cognitivos, como los casos en los que no se observó este dato. Inicialmente, los estudios no mostraron un carácter positivo en el uso de estrógenos en la terapia hormonal, sin embargo, brevemente, se planteó la hipótesis de que el tratamiento podría necesitar iniciarse en un período limitado después de la menopausia para obtener resultados positivos. Desde entonces, este ha sido uno de los principales problemas para el desarrollo de una terapia segura y eficaz. Sin embargo, aún existe desacuerdo sobre la efectividad de la TH, y hasta ahora no existe un consenso académico sobre el inicio y el final de esta ventana terapéutica. **Conclusión.** Por lo tanto, es necesario realizar más investigaciones sobre el tema para aclarar la efectividad de la terapia hormonal y los efectos del estrógeno en los déficits cognitivos en mujeres posmenopáusicas.

Palabras clave. Estrógeno; Cognición; Menopausia; Déficit cognitivo; Terapia hormonal; Estradiol

Trabalho realizado na Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim-RS, Brasil.

Conflicto de interesse: não

Recebido em: 25/04/2021

Aceito em: 23/03/2022

Endereço de correspondência: Márcio S Corrêa. Faculdade de Medicina, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões. R. Sete de Setembro 1621. CEP 99709-910. Erechim-RS, Brasil. Email: marciosc@uricer.edu.br

INTRODUÇÃO

O estrogênio é um grupo de hormônios associado a regulação do sistema reprodutor e das características sexuais femininas, entre eles está a estrona (E1), estradiol (E2), estriol (E3), estetrol (E4). Esses hormônios são alvos de muitos testes clínicos, a fim de esclarecer sua atuação na cognição em mulheres, especificamente, no período perimenopausa e pós menopausa. O estrogênio atua na cognição pela sua ligação às diferentes isoformas dos receptores de estrogênio (ERs) localizados em variadas regiões do cérebro. Dado como exemplo, ER- α e os ER- β localizados no córtex pré-frontal e no hipocampo, regiões intrinsecamente ligadas aos aspectos cognitivos¹.

Estes hormônios modulam tanto a função, quanto a estrutura neuronal no hipocampo e no córtex frontal². Além disso, estudos sugerem que o estrogênio promove a memória, o aprendizado e o crescimento da espinha dendrítica dos neurônios³. Ademais, constatou-se que o crescimento sináptico atinge seu pico durante o proestro - período do ciclo onde ocorre o pico de estrogênio - e tem sua diminuição em períodos de baixa na quantidade deste hormônio⁴. Não obstante, o crescimento e a diferenciação celular por meio da regulação do processamento genético e dos fatores de crescimento podem estar correlacionados ao E2⁵, além deste estar associado com a neurogênese no giro denteado⁶.

Os estudos estão sendo desenvolvidos tanto em modelos animais, quanto em humanos. As pesquisas com ratos já demonstraram alguns efeitos neuroprotetores do E2: roedores fêmeas com maior quantidade de E2 sérico eram menos propensas a desenvolver doenças neurodegenerativas, assim como tinham menores taxas de infarto⁷.

Por conseguinte, as alterações nos níveis de estrogênio podem levar a ocorrência de patologias⁸, em especial citamos as afecções cognitivas. O esgotamento dos hormônios esteroides sexuais são uma consequência fisiológica do envelhecimento, mas está associada à vulnerabilidade de doenças em diversos tecidos, incluindo o cerebral⁹, dessa

forma, gera uma degeneração neuronal afetando as áreas de cognição.

A Doença de Parkinson (DP), a título de exemplo, é afetada pelos níveis de estrogênio circulante, isso porque o estrogênio promove o desenvolvimento e a diferenciação de neurônios dopaminérgicos, relacionados com a fisiopatologia da enfermidade¹⁰. Outra patologia a ser citada é a Doença de Alzheimer (DA), caracterizada pelo hipometabolismo aliado ao aumento do estresse oxidativo mitocondrial, um de seus marcadores é o acúmulo da proteína β -amiloide, a qual tem sua depuração aperfeiçoada por intermédio do estrogênio¹¹.

Em vista dos achados acerca do papel da depleção do estrogênio em doenças neurodegenerativas, pensou-se no uso de hormonioterapia (HT) para prevenir o desenvolvimento de tais distúrbios, todavia, os resultados iniciais se mostraram desfavoráveis ao uso de HT para a profilaxia das enfermidades supracitadas¹². Contudo, após revisão por pares foi proposto que, possivelmente, os resultados negativos da HT foram decorrentes de sua tardia implementação, logo que, estudos nos quais a administração ocorreu precocemente, ainda no período de perimenopausa¹³, apresentaram resultados positivos ao longo do tempo. Sendo assim, a ideia de uma janela de tempo crítica para o início do tratamento hormonal começou a ser debatida.

Adicionalmente, entende-se que conhecer as vias de sinalização do estrogênio se faz um importante aliado na

elaboração de uma terapia responsiva, eficaz e segura. Nesse panorama, aprofundaram-se os estudos sobre estas rotas tendo-se descoberto que o estrogênio atua na cognição de sortidas maneiras mediante sinalizações extranucleares e sinalizações nucleares¹⁴.

Dessa forma, o presente estudo pretende discutir um pouco mais sobre o papel modulador do estrogênio frente a cognição, bem como revisar o efeito cognitivo da terapia de reposição desse hormônio em mulheres na menopausa. Finalmente, pretende-se analisar as principais vias de ação do estrogênio pesquisadas para novas terapias de tratamento nessa população.

MÉTODOS

Este trabalho de revisão de literatura narrativa foi elaborado através de pesquisas em bancos de dados científicos a partir das plataformas, tais como SCIELO, SCIENCE DIRECT e PUBMED. A consulta foi realizada utilizando como palavras-chave como: "Estrogênio", "Déficit cognitivo", "Menopausa", "Hormonioterapia", "Vias de Sinalização". Desta forma, foram selecionados artigos científicos publicados entre os anos de 2006 a 2020 na língua inglesa e portuguesa para a preparação deste trabalho. Os artigos foram escolhidos de modo que abordassem as respectivas palavras-chaves e, conseqüentemente, possibilitassem nossas discussões, viabilizando um panorama geral sobre a temática. Foram selecionados artigos que abordassem os efeitos do estrogênio sobre cognição, bem

como artigos que relacionassem os efeitos da terapia de reposição do estrogênio com doenças neurodegenerativas e/ou aspectos cognitivos, tais como memória, atenção e função executiva. Foram aceitos estudos em modelos humano e animal, estudos originais e revisões sistemáticas. Não foram aceitos estudos fora do período pesquisado, trabalhos que utilizaram instrumentos ainda não validados, ou ainda que, não tivera uma amostra estatisticamente significativa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Declínio Cognitivo e Menopausa

Diversas pesquisas têm demonstrado a importância do estrogênio para mulheres no final de sua vida reprodutiva. A menopausa é um marco para o surgimento de algumas alterações¹⁵, tais como: ganho de peso, ansiedade, depressão, disfunção sexual, irregularidades vasomotoras, bem como distúrbios do sono^{16,17}. Alguns autores também consideram outro problema associado a menopausa, no qual se pode chamar a atenção: as alterações cognitivas^{3,18}. Alguns trabalhos tem demonstrado até mesmo o aumento de risco com doenças neurodegenerativas como a DA em pacientes mais velhas pós-menopausa¹.

Este declínio cognitivo associado a menopausa tem sido alvo de muitos ensaios clínicos para investigar o período em que estas alterações ocorrem. A maioria das pesquisas tem trabalhado com estudos transversais, sendo inconclusivos, no entanto os estudos longitudinais mais fidedignos. Dos poucos

trabalhos longitudinais, que focaram no período da menopausa, têm demonstrado que a investigação da fase (pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa) é fundamental para entender o déficit cognitivo nessa população¹⁹.

Um estudo chinês testou a função cognitiva e os níveis circulantes de estrogênio de 199 mulheres na perimenopausa e pós-menopausa (idade média: 49,61 anos)²⁰. Os resultados revelam que os altos níveis de estrogênio foram associados com a melhor performance cognitiva em ambas mulheres peri/pós-menopausa. Este estudo conclui que nesses períodos de menopausa as mulheres estão em alto risco de prejuízo cognitivo.

Um estudo longitudinal trouxe um achado diferente do supracitado²¹. Analisaram a cognição de 2362 mulheres, durante quatro anos, em diferentes fases de estrogênio. O trabalho apontou um resultado diferente, na medida em que a perimenopausa foi associada a um decréscimo no desempenho cognitivo e a pré-menopausa indicou níveis satisfatórios.

Na contramão, outro estudo longitudinal acompanhou 495 mulheres na premenopausa durante um ano e meio. Destas 23% passaram para a fase de perimenopausa e todas participantes do estudo foram avaliadas para sua cognição. Os autores do estudo não encontraram diferença significativa entre essas fases da menopausa. Desta forma, concluíram que a transição da menopausa pode não

acompanhar um declínio cognitivo significativo²².

Uma questão sem resposta é se o período dos hormônios da menopausa prediz declínio cognitivo posterior. Mais ensaios clínicos são importantes para esta avaliação em questão, justamente para considerarmos alguns vieses que surgem como limitações em alguns trabalhos, como níveis de escolaridade dos participantes, a idade das mulheres, comorbidades, uso de medicações, o tipo de instrumento para avaliar a performance cognitiva, bem como qual domínio cognitivo a ser avaliado.

Estrogênio e Desempenho Cognitivo

Até o momento, sabemos que a queda do estrogênio é responsável pelo prejuízo na performance cognitiva, no entanto nenhum estudo é capaz de afirmar que somente essa diminuição da circulação desse hormônio seja a única responsável. Como demonstrado na Tabela 1, os estudos sugerem que o estrogênio modula a cognição²³, mas entender como ocorre esse controle é fundamental.

O sistema nervoso conta com uma gama de ERs e estes encontram-se, principalmente, em áreas importantes para as funções cognitivas, como o córtex pré-frontal²⁴ e o hipocampo¹. O córtex pré-frontal é responsável pelas diversas funções cognitivas, tais como: as funções executivas, o raciocínio e a atenção, enquanto o hipocampo é sabidamente responsável pela memória²⁵⁻²⁸.

Tabela 1. Principais estudos sobre Estrogênio e Cognição e Hormonioterapia.

ESTUDO	AUTOR	CONCLUSÕES
Estudos sobre a relação cognição/estrogênio		
Memory and exploratory behavior impairment in ovariectomized Wistar rats http://dx.doi.org/10.1186/s12993-018-0146-7	Djioque <i>et al.</i> ³⁵	O estudo demonstrou um significativo prejuízo cognitivo em ratas com ovariectomia para memória de curta e longa duração para tarefas de reconhecimento de objetos e reconhecimento espacial, quando comparadas com ratas com gônadas mantidas. Este declínio iniciou já duas semanas após as cirurgias e complicou significativamente, durante as semanas seguintes.
Higher level of circulating estradiolis associated with lower frequency of cognitive impairment in Southeast China http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1320379	Hu <i>et al.</i> ²⁰	Os resultados revelam que os altos níveis de estrogênio foram associados com a melhor performance cognitiva em ambas as mulheres peri/pós-menopausa.
Regulation of object recognition and object placement by ovarian sex steroid hormones http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.001	Tuscher <i>et al.</i> ³⁴	Os resultados mostram que a diminuição dos níveis de estrogênio tem um efeito danoso ao sistema nervoso central.
Cognitive Functioning in Elderly Women Who Underwent Unilateral Oophorectomy Before Menopause http://dx.doi.org/10.3109/00207454.2010.542842	Zhou <i>et al.</i> ³²	Os estudos apresentaram casos de mulheres com ovariectomia, que conseqüentemente, tiveram diminuição dos hormônios estrogênicos, ocasionando um déficit cognitivo, a memória imediata ficou prejudicada.
Action of estrogens in the aging brain: Dementia and cognitive aging http://dx.doi.org/10.1016/j.bba-gen.2009.11.005	Henderson ³¹	Os resultados mostraram que o estrogênio possui um efeito neuroprotetor, assim, sua diminuição altera as capacidades cognitivas.
Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181a71193	Greendale <i>et al.</i> ²¹	Os resultados mostraram que a perimenopausa foi associada a um decréscimo no desempenho cognitivo e a melhora voltou aos níveis satisfatórios na pós-menopausa.
Estradiol-Induced Enhancement of Object Memory Consolidation Involves Hippocampal Extracellular Signal-Regulated Kinase Activation and Membrane-Bound Estrogen Receptors http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1968-08.2008	Fernandez <i>et al.</i> ³⁶	Os resultados mostraram que o declínio dos níveis de estrogênio no corpo altera diversas áreas de cognição cerebral.

Tabela 1 (cont.). Principais estudos sobre Estrogênio e Cognição e Hormonioterapia.

ESTUDO	AUTOR	CONCLUSÕES
Estudos sobre a relação cognição/estrogênio		
Ovariectomized rats show decreased recognition memory and spine density in the hippocampus and prefrontal cortex http://dx.doi.org/10.1016/j.brain-res.2006.07.064	Wallace <i>et al.</i> ³³	O estudo mostrou que a memória de ratas ovariectomizadas e ratas operadas, mas mantidas suas gônadas. Após 7 semanas da cirurgia, a memória de reconhecimento de objetos e a memória de reconhecimento espacial estavam significativamente prejudicadas para as ratas com ovariectomia, quando comparadas às que tiveram suas gônadas mantidas.
Estudos sobre a relação hormonioterapia e cognição		
Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l665	Savolainen-Peltonen <i>et al.</i> ⁴⁵	Mulheres de 60 anos ou mais, no início da TRH tiveram aumento no risco de 15 a 38% para DA. Já mulheres abaixo dos 60 anos, as quais iniciaram TRH nesse período foram associadas a um aumento de 8 a 17% no risco para DA, o que se torna conflitante com estudos prévios.
Cognitive effects of estradiol after menopause http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000002980	Henderson <i>et al.</i> ⁴⁶	Início da terapia com estradiol dentro de 6 anos ou após 10 anos ou mais da menopausa não mostraram diferença na cognição.
Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: New findings from the Cache County Study https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318271f823	Shao <i>et al.</i> ⁴⁴	Mulheres, as quais fizeram uso de HT dentro dos 5 primeiros anos seguintes da menopausa, demonstraram 30% de redução no risco de desenvolver DA.
Estradiol Replacement Enhances Working Memory in Middle-Aged Rats When Initiated Immediately after Ovariectomy But Not after a Long-Term Period of Ovarian Hormone Deprivation https://10.1210/en.2005-0998	Daniel <i>et al.</i> ⁴³	Resultados demonstram que o uso do estradiol perde seu efeito terapêutico cognitivo se reposto tardiamente após a privação de hormônios ovarianos.
Estrogen-containing hormone therapy and alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research https://10.1016/j.neuroscience.2005.06.017	Henderson <i>et al.</i> ⁴¹	A terapia de reposição do estrogênio na pré-menopausa melhora os sintomas e reduz o risco de DA. O estrogênio tem efeitos neurotróficos, promovendo a melhora cognitiva.

Diversos modelos de estudos vêm sendo desenvolvidos para trazer luz a esse tema. Nas últimas décadas, trabalhos com modelos animais e humanos tem demonstrado essa ação protetiva do estrogênio para a cognição²⁹⁻³¹. Estudos com modelo humano de ovariectomia corroboram com essa definição. Foi investigada a performance cognitiva de 20 mulheres ovariectomizadas unilateralmente antes da menopausa³². Esse estudo demonstrou que a memória imediata ficou prejudicada nessas mulheres.

Já estudos com modelos animais também são importantes para trazer um entendimento sobre esse tema. Ratas ovariectomizadas (ovx) e ratas operadas, mas mantidas suas gônadas (*sham*), após 7 semanas da cirurgia, tiveram a memória de reconhecimento de objetos e a memória de reconhecimento espacial significativamente prejudicadas para as ratas ovx, quando comparadas às *sham*, demonstrando o potencial efeito danoso da queda de estrogênio para o sistema nervoso central^{33,34}.

Em outro estudo avaliando a performance cognitiva de ratas submetidas a cirurgia de ovariectomia, publicado recentemente, houve um prejuízo cognitivo significativo em ratas wistar ovx para memória de curta e longa duração para tarefas de reconhecimento de objetos e reconhecimento espacial, quando comparadas com ratas *sham*³⁵. Este declínio iniciou já duas semanas após as cirurgias e complicou, durante as semanas seguintes. Desta

forma, este estudo corrobora com outros estudos prévios que também apontam essa relação da queda do estrogênio com o dano em vários domínios cognitivos^{33,36}.

Em uma recente revisão sobre o papel da expressão e sinalização dos ERs sobre a função cognitiva durante o envelhecimento, o autor do estudo mostra que a expressão dos ER- α no hipocampo diminui em algumas doenças neurodegenerativas, como a DA. O estudo também afirma que com o passar idade, a função desse tipo de receptor diminui, podendo explicar a redução da responsividade terapêutica do estradiol¹. Dessa forma, torna-se fundamental analisar como a terapia hormonal, durante a menopausa, influencia a performance cognitiva.

Melhoramento Cognitivo e Hormonioterapia

De longa data, o estrogênio é reconhecido pelos seus efeitos neuroprotetores, uma diversa gama de estudos e testes clínicos atestam esse fato, como podemos verificar na Tabela 1. Dentre os efeitos benéficos podemos citar: a redução dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 e TNF- α ³⁷, aumento da densidade da espinha dendrítica³⁸, além de maiores níveis séricos de E2 estarem associados com menor frequência de déficits cognitivos²⁰. Em resumo, o estrogênio aumenta a viabilidade celular dos neurônios tanto *in vitro* quanto *in vivo* em uma ampla gama de condições de estresse neuronal agudo e

neurodegenerativas¹⁸. Nesse panorama, condições em que os níveis de estrogênio estão decrescidos podem acarretar em problemas cognitivos pela falta desse efeito neuroprotetor, assim, cogitou-se a possibilidade da utilização da terapia de reposição hormonal com o estrogênio para evitar tais consequências.

A terapia de reposição hormonal consiste na utilização do grupo de hormônios conhecido como estrogênio para melhorar a qualidade de vida das mulheres¹⁶, tanto amenizando quanto prevenindo sintomas decorrentes da menopausa, sendo alguns exemplos destes: o fogacho, a fadiga, a cefaleia, as alterações de humor e os déficits cognitivos. A partir da percepção de que os níveis de estrogênio sérico declinam com a idade, foi proposta a hipótese que por meio da HT seria possível interferir no declínio das funções neuronais, por meio da reposição desses hormônios que se encontram em concentração diminuída³⁹.

Um das primeiras tentativas em avaliar a eficácia da HT iniciou-se no ano de 1995 por meio do estudo da *Women's Health Initiative (WHI)*¹⁰ o qual administrou estrogênio equino conjugado, 0,625mg, e acetato de medroxiprogesterona, 2,5mg, ou um placebo uma vez ao dia em mulheres de 65 a 75 anos de idade. Os achados demonstravam que o risco de desenvolver demência aumentava em 2 vezes em relação ao grupo controle. Esse aumento no risco desencadearia um aumento de 23 casos de

demência a cada 10.000 mulheres por ano. Estes resultados contrariavam as expectativas da pesquisa, tendo em vista os efeitos protetores do estrogênio. Sem demora, análises sobre os resultados deste estudo foram feitas, a fim de entender o porquê dos resultados encontrados. Assim, um dos dados investigados foi a faixa etária abrangida, a qual englobava mulheres que, em sua grande maioria, não estavam no período de perimenopausa, conseguinte, foi teorizada a ideia de uma janela terapêutica crítica para o início da HT, na qual seus efeitos seriam benéficos ao invés de maléficos⁴⁰.

Em um estudo de revisão, foram encontrados diversos trabalhos com mulheres pós-menopausa e com uso da HT, nas quais tem uma redução importante do risco de desenvolvimento da DA⁴¹. No entanto, estes trabalhos demonstram que a idade é um fator significativo para se considerar com o uso da HT. Essa hipótese foi corroborada com outros estudos posteriores, nos quais defendem o início mais precoce da HT, somente nos primeiros anos que seguem a menopausa, para uma redução significativa no risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas⁴².

Não obstante, conclusões favoráveis ao uso da HT, durante o período crítico também foram achados em modelos animais. Em ratas que iniciaram a HT logo breve após a ovariectomia apresentaram melhora no processo cognitivo de memória, quando comparados as ratas que tiveram um período de privação hormonal de 5 meses⁴³.

Assim, reforça-se a ideia de que a reposição de E2, após um período de privação deste hormônio não acarreta em benefícios evidentes, mostrando a necessidade de um início precoce.

O estudo do condado de Cache⁴⁴ apontou que mulheres, as quais fizeram uso da HT dentro dos 5 primeiros anos seguintes da menopausa, demonstraram 30% de redução no risco de desenvolver DA. Adicionalmente, mulheres que iniciaram o tratamento precoce e seguiram seu uso, por 10 anos, apresentaram redução de 37% no risco de desenvolver DA. Em contrapartida, mulheres que iniciaram a HT, de modo tardio, tiveram aumento no risco para desenvolvimento de DA. Esses dados reforçam a ideia da janela crítica terapêutica e os efeitos deletérios de um início tardio em consonância com o estudo da WHI.

Por outro lado, a pesquisa finlandêsa⁴⁵, formada por 84.739 mulheres em período de pós-menopausa diagnosticadas com a DA, durante 1999 e 2013, identificou os seguintes dados: mulheres de 60 anos ou mais, no início da HT tiveram aumento no risco de 15 a 38% para DA. Já mulheres abaixo dos 60 anos, as quais iniciaram HT nesse período foram associadas a um aumento de 8 a 17% no risco para DA, o que se torna conflitante com estudos prévios. Entretanto, vale ressaltar que o estudo em questão não utiliza de métricas como o intervalo entre a menopausa e o início da HT, a qual é um fator primordial na hipótese

da janela crítica. Interessantemente, o uso único de E2 vaginal não afetou os riscos de desenvolvimento da doença.

Ademais, o estudo *ELITE (Early vs Late Intervention Trial with Estradiol)*⁴⁶ foi projetado com o intuito de testar a hipótese da janela terapêutica crítica. Nesta pesquisa foram avaliadas 567 mulheres que foram divididas em dois grupos, contendo o universo de mulheres que estavam dentro de 6 anos da menopausa ou 10+ anos após a menopausa. Essas mulheres fizeram uso oral de 17 β -estradiol ou placebo por, em média, 57 meses. Os seguintes achados se tornaram evidentes: não houve confirmação da hipótese testada, em verdade, o estrogênio iniciado nos primeiros 6 anos da menopausa não afetaram a cognição de maneira diferente do que o estrogênio iniciado 10 ou mais anos após a menopausa.

Apesar dos resultados sobre a HT ainda serem inconclusivos, vale ressaltar que boa parte dos estudos indicam que o período de início do tratamento em questão é fundamental para verificar os efeitos esperados. Além disso, os estudos recentes e aprofundados analisam as rotas do estrogênio perante aos domínios cognitivos para o entendimento dos possíveis tratamentos para essas mulheres.

Vias de Sinalização do Estrogênio e Cognição

Atualmente, grande parte das vias de sinalização do estrogênio são estudadas tendo como um dos fins dessas

pesquisas descobrir suas utilidades especialmente no que tange ao tratamento de doenças que afetam a cognição. A via de sinalização do estrogênio pode variar pelos seus eventos celulares e moleculares, onde o estrogênio pode se ligar a receptores internos ou externos do núcleo, conhecidos como receptores nucleares ou extranucleares, além de existirem algumas outras vias especiais, nas quais a ligação receptorligante, nem sempre é necessária⁴⁷.

A via de sinalização extranuclear consiste no conjunto dos receptores, que não estão localizados no núcleo, e seus mecanismos de sinalização. Eles são responsáveis, em sua maioria, por sinalizações não genômicas como por exemplo:

(1) por meio das proteínas transmembranas - GPR30 - que são receptores de estrogênio e possibilitam que a cascata de sinalização ocorra e expresse os hormônios. Além disso, essa via é muito relacionada ao câncer de mama pelo fato do GPR30 acoplar as proteínas G nas células cancerosas da mama. Ainda, pode (2) regular diretamente canais iônicos de membrana, como os canais voltagem dependentes de K^+ e Ca^+ , além de poder ativar as cascatas da (3) tirosina-quinase c-Src e das (4) MAPKs - proteínas quinases ativadas por mitógenos⁴⁷, que possuem um importante papel na transdução de sinal da superfície celular para o núcleo e possuem uma atividade importante na plasticidade sináptica, melhorando a capacidade cognitiva.

Acrescido, a sinalização nuclear ocorre por meio dos ERs

localizados no núcleo. Essa é a via clássica da sinalização do estrogênio e se dá por meio de dois receptores: ER α e ER β , os quais possuem algumas funções análogas e outras únicas de cada receptor⁴⁸.

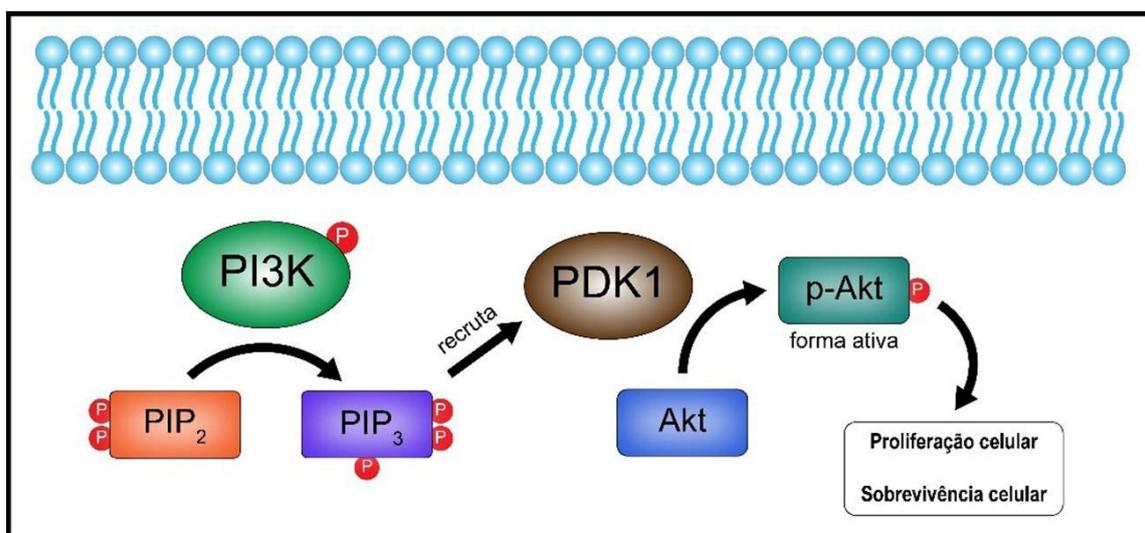
Estudos demonstram que a sinalização do estrogênio nem sempre precisa da participação de receptores para mediar seus mecanismos. Em verdade, moléculas análogas ao estrogênio e que não possuem grande afinidade pelos receptores deste hormônio também foram capazes de produzir respostas neuroprotetoras. O que indica que a mera conformação tridimensional do estrogênio, isto é, sua estrutura, tem capacidade de provocar esses efeitos¹⁴.

Acrescido a essas vias, existe a sinalização ligante independente, a qual pode ser desencadeada mesmo na ausência do estrogênio. Ela se inicia pela fosforilação dos próprios receptores ou da sua associação com alguns coreceptores⁴⁷. Contudo, sua regulação necessita ser mais precisa, para isso utiliza proteínas como a proteína quinase A e a MAPK⁴⁹ que articulam a cascata e suas atividades durante a sinalização.

A via da fosfoinosítídeo-3-quinase (PI3K) que se acopla a proteína-quinase B (Akt) é de notável relevância para essa temática, principalmente no que tange a compreensão sobre a modulação do estrogênio na cognição. A cascata pode se iniciar pela ativação de duas proteínas MAPKs - quinases reguladas por sinal extracelular⁵⁰ a ERK-1 e a

ERK-2. Essas comunicam-se com a via Akt-PI3K de maneira bilateral^{51,52}. A ativação desta via ocorre quando o E2⁵¹, endógeno ou exógeno fosforila a PI3K e posteriormente a AKT^{51,53}. Independente da rota inicial, a PI3K fosforilada e ativada é responsável por posteriormente fosforilar e ativar também intermediadores, tais como, o fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP₂) em fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP₃), assim finalmente ligando-se e ativando a Akt⁵⁴ e recrutando a piruvato-desidrogenase-quinase (PDK1)⁵⁵, a qual fosforila a Akt em sua forma ativa, a qual terá a capacidade de modular a expressão gênica de proteínas intimamente ligadas aos aspectos cognitivos^{56,57} (Figura 1).

Figura 1. Via Akt-PI3K do E2. O E2 fosforila a PI3k, que por sua vez promove uma cascata de ativação de outras proteínas intermediárias, como a PIP2 e a PIP3. Essa ativação recruta outra proteína secundária, a PDK1, que ativa e fosforila a Akt, promovendo a neurogênese e sobrevivência de neurônios ligados às funções cognitivas.



Essa via é muito estudada por pesquisas que investigam terapias capazes de reverter os prejuízos cognitivos causados pela depleção de estrogênio. Dessa forma, compreender as rotas celulares que E2 faz principalmente no sistema nervoso central é essencial em futuros estudos sobre esse tema, principalmente correlacionando com período de tratamento da HT. Entender o mecanismo por trás de o início do tratamento ser mais eficaz na redução do prejuízo cognitivo, direcionará melhores indicações terapêuticas para mulheres com queixas cognitivas na menopausa.

CONCLUSÕES

Neste artigo fornecemos uma discussão importante sobre os efeitos da depleção de estrogênio e sua relação com a cognição, analisando a terapia de reposição hormonal e as vias de sinalização desse hormônio. Percebe-se que a menopausa é um momento crucial para o surgimento dos déficits cognitivos e que a introdução da terapia deste hormônio mostra-se reverter tais efeitos, dependendo do período de início do tratamento. Adicionalmente, conhecer as vias de sinalização do estrogênio é fundamental para o tratamento clínico, bem como para investigações de novas terapias. Dessa forma, concluímos que futuras pesquisas devem concentrar-se com mais profundidade na janela temporal da HT do estrogênio na menopausa, bem como nas vias de sinalização desse hormônio no sistema nervoso

central, principalmente na via Akt-PI3K, que demonstra estar intimamente associada a tais déficits cognitivos. Assim, novos estudos experimentais direcionarão um caminho eficaz e seguro na terapia de reposição hormonal, a fim de melhorar as habilidades cognitivas nesta população.

REFERÊNCIAS

- 1.Foster TC. Role of estrogen receptor alpha and beta expression and signaling on cognitive function during aging. *Hippocampus* 2011;22:656-69. <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.20935>
- 2.Sellers K, Raval P, Srivastava DP. Molecular signature of rapid estrogen regulation of synaptic connectivity and cognition. *Front Neuroendocrinol* 2015;36:72-89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.08.001>
- 3.Luine VN. Estradiol and cognitive function: Past, present and future. *Horm Behav* 2014;66:602-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.08.011>
- 4.Woolley C, McEwen B. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat [published erratum appears in *J Neurosci* 1992;12]. *J Neurosci* 1992;12:2549-54. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-07-02549.1992>
- 5.Morgan KN, Derby CA, Gleason CE. Cognitive Changes with Reproductive Aging, Perimenopause, and Menopause. *Obstetric Gynecol Clin North Am* 2018;45:751-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.011>
- 6.Barha CK, Galea LAM. Influence of different estrogens on neuroplasticity and cognition in the hippocampus. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800:1056-67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.01.006>
- 7.Scott E, Zhang Q, Wang R, Vadlamudi R, Brann D. Estrogen neuroprotection and the critical period hypothesis. *Front Neuroendocrinol* 2012;33:85-104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.10.001>
- 8.Bezerra TA, Lima ECS, Araújo AL, Rosário KD. Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Rev Inic Cient Ext* 2019;2:247-9. <https://revistasfacesa.senaaires.com.br/index.php/iniciacao-cientifica/article/view/265>
- 9.Barron AM, Pike CJ. Sex hormones, aging, and Alzheimer's disease. *Front Biosci* 2012;4:976. <http://dx.doi.org/10.2741/E434>
- 10.Henderson VW. The Neurology of Menopause. *Neurologist* 2006;12:149-59. <http://dx.doi.org/10.1097/01.nrl.0000215750.52786.b1>
- 11.Yao J, Brinton RD. Estrogen Regulation of Mitochondrial Bioenergetics. In: *Current State of Alzheimer's Disease Research and Therapeutics*.

Elsevier; 2012. p.327-71.

<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-394816-8.00010-6>

12.Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, *et al.* Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. *JAMA* 2003;289:2651. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.20.2651>

13.Matyj JM, Rattinger GB, Schwartz S, Buhusi M, Tschanz JT. Lifetime estrogen exposure and cognition in late life. *Menopause* 2019;26:1366-74. <http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001405>

14.Simpkins JW, Singh M, Brock C, Etgen AM. Neuroprotection and Estrogen Receptors. *Neuroendocrinol* 2012;96:119-30.

<http://dx.doi.org/10.1159/000338409>

15.Lente CL, Velasque LFL. Efeitos da terapia hormonal na menopausa: Revisão de literatura. *Biosaúde* 2015;17:74-81.

<https://www.uel.br/revistas/uel/index.php/biosaude/article/view/26365>

16.Araujo AR, Chagas RKF, Lima ICS. Alternative Therapies for Menopausal Symptom Care: Outlining Possibilities And Challenges. *Rev Fun Care Online* 2020;12:1267-73. <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.rpcfo.v12.7967>

17.Sliwinski JR, Johnson AK, Elkins GR. Memory Decline in Peri- and Post-menopausal Women: The Potential of Mind–Body Medicine to Improve Cognitive Performance. *Integr MedInsights* 2014;9:IMI.S15682. <http://dx.doi.org/10.4137/imi.s15682>

18.Zárate S, Stevnsner T, Gredilla R. Role of Estrogen and Other Sex Hormones in Brain Aging. Neuroprotection and DNA Repair. *Front Aging Neurosci* 2017;9:1-22. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2017.00430>

19.Morgan KN, Derby CA, Gleason CE. Cognitive Changes with Reproductive Aging, Perimenopause, and Menopause. *Obstetric Gynecol Clin North Am* 2018;45:751-63.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.011>

20.Hu J, Chu K, Song Y, Chatooh ND, Ying Q, Ma L, *et al.* Higher level of circulating estradiol is associated with lower frequency of cognitive impairment in Southeast China. *Gynecol Endocrinol* 2017;33:840-4.

<http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1320379>

21.Greendale GA, Huang M-H, Wight RG, Seeman T, Luetters C, Avis NE, *et al.* Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 2009;72:1850-7.

<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181a71193>

22.Fuh J-L, Wang S-J, Lee S-J, Lu S-R, Juang K-D. A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas* 2006;53:447-53.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.07.009>

23.Luine VN. Estradiol and cognitive function: Past, present and future. *Horm Behav* 2014;66:602-18.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.08.011>

24.Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. *Hum Reproduc Update* 2006;13:175-87.

<http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dml042>

25. Nguyen PV, Connor SA. Noradrenergic Regulation of Hippocampus-Dependent Memory. *CNSAMC* 2019;19:187-96.

<http://dx.doi.org/10.2174/1871524919666190719163632>

26. Opitz B. Memory Function and the Hippocampus. *In: Frontiers of Neurology and Neuroscience*. KARGER AG; 2014. p.51-9.

<http://dx.doi.org/10.1159/000356422>

27. Lindauer RJL, Olf M, van Meijel EPM, Carlier IVE, Gersons BPR. Cortisol, Learning, Memory, and Attention in Relation to Smaller Hippocampal Volume in Police Officers with Posttraumatic Stress Disorder. *Biolog Psychiatr* 2006;59:171-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.033>

28. Holmes A, Wellman CL. Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:773-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.11.005>

29. Saldanha CJ. Estrogen as a Neuroprotectant in Both Sexes: Stories From the Bird Brain. *Front Neurol* 2020;11:1-8.

<http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00497>

30. Raghava N, Das BC, Ray SK. Neuroprotective effects of estrogen in CNS injuries: insights from animal models. *NAN* 2017;6:15-29.

<http://dx.doi.org/10.2147/NAN.S105134>

31. Henderson VW. Action of estrogens in the aging brain: Dementia and cognitive aging. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800:1077-83.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.11.005>

32. Zhou G, Liu J, Sun F, Duan L, Yan B, Peng Q. Cognitive Functioning in Elderly Women Who Underwent Unilateral Oophorectomy Before Menopause. *Inter J Neurosci* 2011;121:196-200.

<http://dx.doi.org/10.3109/00207454.2010.542842>

33. Wallace M, Luine V, Arellanos A, Frankfurt M. Ovariectomized rats show decreased recognition memory and spine density in the hippocampus and prefrontal cortex. *Brain Res* 2006;1126:176-82.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.07.064>

34. Tuscher JJ, Fortress AM, Kim J, Frick KM. Regulation of object recognition and object placement by ovarian sex steroid hormones. *Behav Brain Res* 2015;285:140-57.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.001>

35. Djiogue S, Djiyou Djeuda AB, Seke Etet PF, Ketcha Wanda GJM, Djikem Tadah RN, Njamen D. Memory and exploratory behavior impairment in ovariectomized Wistar rats. *Behav Brain Funct* 2018;14:14.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12993-018-0146-7>

26. Fernandez SM, Lewis MC, Pechenino AS, Harburger LL, Orr PT, Gresack JE, *et al.* Estradiol-Induced Enhancement of Object Memory Consolidation Involves Hippocampal Extracellular Signal-Regulated Kinase Activation and Membrane-Bound Estrogen Receptors. *J Neurosci* 2008;28:8660-7. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1968-08.2008>

37. Suzuki S, Brown CM, Dela Cruz CD, Yang E, Bridwell DA, Wise PM. Timing of estrogen therapy after ovariectomy dictates the efficacy of its neuroprotective and antiinflammatory actions. *Proc Nat Acad Sci*

- 2007;104:6013-8. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0610394104>
38. Luine V, Frankfurt M. Interactions between estradiol, BDNF and dendritic spines in promoting memory. *Neuroscience* 2013;239:34-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.10.019>
39. Camargos AL, Nascimento E. Terapia de reposição hormonal e desempenho cognitivo na terceira idade. *Estud Psicol (Campinas)* 2009;26:437-43. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-166X2009000400004>
40. Maki PM. Hormone therapy and cognitive function: Is there a critical period for benefit? *Neuroscience* 2006;138:1027-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.01.001>
41. Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: Understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2016;138:1031-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.017>
42. Pardini D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014;58:172-81. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003044>
43. Daniel JM, Hulst JL, Berbling JL. Estradiol Replacement Enhances Working Memory in Middle-Aged Rats When Initiated Immediately after Ovariectomy But Not after a Long-Term Period of Ovarian Hormone Deprivation. *Endocrinology* 2006;147:607-14. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2005-0998>
44. Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, Wang J, Hayden K, Wengreen H, et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: New findings from the Cache County Study. *Neurology* 2012;79:1846-52. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318271f823>
45. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ* 2019;l665. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l665>
46. Henderson VW, St. John JA, Hodis HN, McCleary CA, Stanczyk FZ, Shoupe D, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause. *Neurology* 2016;87:699-708. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002980>
47. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *In: Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. Elsevier; 2019. p.135-70. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>
48. Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, et al. Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets. *Physiol Rev* 2007;87:905-31. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00026.2006>
49. Pollard KJ, Daniel JM. Nuclear estrogen receptor activation by insulin-like growth factor-1 in Neuro-2A neuroblastoma cells requires endogenous estrogen synthesis and is mediated by mutually repressive MAPK and PI3K cascades. *Mol Cell Endocrinol* 2019;490:68-79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2019.04.007>
50. Roskoski R. ERK1/2 MAP kinases: Structure, function, and regulation.

Pharmacol Res 2012;66:105-43.

<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.phrs.2012.04.005>

51. Dominguez R, Liu R, Baudry M. 17- β -Estradiol-mediated activation of extracellular-signal regulated kinase, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B-Akt and N-methyl-d-aspartate receptor phosphorylation in cortical synaptoneurosomes. *J Neurochem* 2007;101:232-40.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04360.x>

52. Lee E-R, Kim J-Y, Kang Y-J, Ahn J-Y, Kim J-H, Kim B-W, *et al.* Interplay between PI3K/Akt and MAPK signaling pathways in DNA-damaging drug-induced apoptosis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2006;1763:958-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.06.006>

53. Mannella P. Estrogen Receptor Protein Interaction with Phosphatidylinositol 3-Kinase Leads to Activation of Phosphorylated Akt and Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 in the Same Population of Cortical Neurons: A Unified Mechanism of Estrogen Action. *J Neurosci* 2006;26:9439-56.

<http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1443-06.2006>

54. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 6th ed. New York: W.H. Freeman and Company; 2012. p. 433-500.

55. Martini M, De Santis MC, Braccini L, Gulluni F, Hirsch E. PI3K/AKT signaling pathway and cancer: an updated review. *Ann Med* 2014;46:372-83. <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2014.912836>

56. Shu Y, Zhang H, Kang T, Zhang J, Yang Y, Liu H, *et al.* PI3K/Akt Signal Pathway Involved in the Cognitive Impairment Caused by Chronic Cerebral Hypoperfusion in Rats. *Ma D, editor. PLoS ONE* 2013;8:e81901.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0081901>

57. Borrie SC, Brems H, Legius E, Bagni C. Cognitive Dysfunctions in Intellectual Disabilities: The Contributions of the Ras-MAPK and PI3K-AKT-mTOR Pathways. *Annu Rev Genom Hum Genet* 2017;18:115-42.

<http://dx.doi.org/10.1146/annurev-genom-091416-035332>