

Efeitos da Terapia de Reposição Hormonal em Pacientes Portadoras da Doença de Alzheimer

Renata Matos Amâncio*

Tatiana Oliveira Vieira*

Teresa Raquel Embiruçu de Araújo*

Vanessa Alves Costa*

Verônica Franco de Castro Lima*

Adelmir Machado**

Túlio César Azevedo Alves***

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi revisar os efeitos da terapia de reposição hormonal com estrógenos em mulheres portadoras de doença de Alzheimer (DA). Métodos: revisão sistemática de estudos clínicos randomizados, controlados, duplo-cego, de língua inglesa e portuguesa, em base de dados Medline (1994-2001). Resultados: os estudos analisados apresentaram amostras que variaram de 30 a 97 pacientes, cujas doses de hormônio utilizadas foram de 0,625 mg e 1,25 mg. O período de intervenção dos estudos foi variável (entre 6 e 52 semanas). Como parâmetros de avaliação das pacientes, foram utilizados: demência, cognição, humor, comportamento e fluxo sanguíneo cerebral, mensurados por diferentes escalas. Conclusão: não foi evidenciada resposta terapêutica à reposição de estrógeno em pacientes com DA estabelecida, no entanto, foi observada uma provável resposta profilática, necessitando-se de trabalhos adicionais para comprovar este fato.

Unitermos: Estrógenos, estradiol, Alzheimer, demência, terapia de reposição estrogênica (TRE), terapia de reposição hormonal (TRH).

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade de causa desconhecida que se caracteriza por perda funcional cognitiva progressiva e que acomete preferencialmente mulheres com idade superior a 60 anos¹. Nos Estados Unidos, mais de quatro milhões de indivíduos são acometidos pela DA, promovendo um custo anual de 90 bilhões de dólares, perda de produtividade e morte precoce².

Esta doença é de 1,5 a 3 vezes mais prevalente em mulheres³. Apesar disso, a sobrevida das mulheres após o diagnóstico da doença é maior do que a dos homens².

A demência pré-senil ou DA é um tipo de degeneração neuronal cujo mecanismo fisiopatogênico ainda não é totalmente conhecido. Alguns autores associam DA à redução dos níveis de acetilcolina e de seus receptores nos neurônios centrais. Outro meca-

nismo proposto é que a doença decorra de um desequilíbrio entre lesão e reparo do tecido nervoso, sendo o processo reparador dependente de fatores genéticos⁴.

Os esteróides sexuais influenciam a mulher desde a vida fetal. Os estrógenos têm papel na diferenciação sexual, no desenvolvimento do sistema nervoso central, na manutenção da função neuronal e pode modular a fisiologia nervosa e a função neuroendócrina². Os seus efeitos trófico e neuroprotetor no cérebro de adultos já foram demonstrados⁵. Portanto, a progressão da idade e a perda de função ovariana afetam negativamente a memória e outras funções cognitivas, sendo a queda brusca dos níveis de estrógeno, após a menopausa, fator predisponente para o desenvolvimento da doença².

A terapia de reposição estrogênica é amplamente utilizada em mulheres pós-menopausadas para a

* Acadêmico(a) da Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

** Professor Assistente de Farmacologia da EBMSP.

*** Professor Titular de Farmacologia da EBMSP.

prevenção da osteoporose e para a redução de doenças cardiovasculares⁶.

O objetivo deste trabalho é revisar os efeitos da terapia de reposição hormonal com estrógenos em mulheres com mais de 60 anos portadoras de Alzheimer.

Métodos

Para a localização e seleção dos estudos empregados nesta revisão, utilizou-se o banco de dados eletrônico Medline, selecionando os trabalhos publicados entre 1994 e 2001, e as palavras-chaves “*estrogens*”, “*estradiol*”, “*Alzheimer*”, “*dementia*”, “*estrogen replacement therapy*”, “*hormone replacement therapy*”. Os critérios de exclusão foram: editoriais, cartas, relatos de casos, assim como estudos não-randomizados ou não-controlados com placebo.

Foram selecionados 12 artigos intervencionistas que relacionavam estrógenos à DA. Desses, quatro artigos avaliaram a terapia de reposição hormonal com estrógenos em mulheres com idade superior a 60 anos e com diagnóstico de DA.

Resultados

Todos os artigos selecionados foram ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, placebo controlados e apresentaram amostras que variaram de 30 a 97 pessoas. As doses de estrógeno conjugado de equino foram de 0,625 mg uma ou duas vezes ao dia e 1,25 mg por dia. O tempo de estudo variou de 6 a 52 semanas (Tabela 1).

Diferentes escalas para aferição de cognição, demência, humor, comportamento e fluxo sanguíneo cerebral foram utilizadas pelos diversos autores (Tabela 2).

Apenas um dos estudos não avaliou a variável demência⁷, enquanto os demais utilizaram escalas já estabelecidas e validadas na literatura, tais como a Taxa de Demência Clínica – CDR² e o Escore de Demência de Hasegawa – HDS⁸ (Tabela 2). Já para verificação do escore global, foram utilizados a Escala de Impressão Clínica Global de Mudança – CGIC^{2,7} e o Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer – ADCS⁷.

O desenvolvimento das atividades cotidianas foi avaliado por Henderson *et al.*⁷, segundo ADL / IADL

Tabela 1 Características gerais dos artigos selecionados

Autores	Desenho do estudo	Tempo de estudo	Amostra	Grupo estrógeno	Tipo de estrógeno
Henderson <i>et al.</i> , 2000	Randomizado, duplo-cego placebo controlado	16 semanas	36	(1,25 mg/dia)	Conjugado de equino
Mulnard <i>et al.</i> , 2000	Randomizado, duplo-cego placebo controlado	52 semanas	97	(0,625 mg/dia) (1,25 mg/dia)	Conjugado de equino
Ohkura <i>et al.</i> , 2000	Randomizado, duplo-cego placebo controlado	6 semanas	30	(1,25 mg/dia)	Conjugado de equino
Wang <i>et al.</i> , 2000	Randomizado, duplo-cego placebo controlado	12 semanas	47	(1,25 mg/dia)	Conjugado de equino

Tabela 2 Critérios de avaliação de cognição, demência e escore global

Autores	Cognição	Demência	Escore global
Henderson <i>et al.</i> , 2000	Adas-cog	*	CGIC
Mulnard <i>et al.</i> , 2000	Adas-cog	CDR	ADCS/CGIC
Ohkura <i>et al.</i> , 2000	MMSE	HDS/GBSS	*
Wang <i>et al.</i> , 2000	CASI	CDR/CIBIC	*

Adas-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive

ADCS = Alzheimer's Disease Cooperative Study

CASI = Cognitive Assessment Screening Instrument

CDR = Clinical Dementia Rating

CGIC = Clinical Global Impression of Change Scale

*Critérios não avaliados

CIBIC = Clinician Interview-Based Impression of Change

GBSS = Score GBS

HDS = Hasegawa Demencia Score

MMSE = Mini-Mental State Examination

(Atividades do Cotidiano e Atividade do Cotidiano com uso de Instrumentos), e por Mulnard *et al.*², pela “Blessed Dementia Rating Scale” parte 1, pela “Blessed Dementia Rating Scale” parte 2 e pela Escala de Dependência. Quanto ao humor, todos os autores, exceto Henderson *et al.*⁷, avaliaram de acordo com o HDR-S (Escala de Depressão de Hamilton), entre outros.

A memória foi aferida por Mulnard *et al.*², segundo as Escalas de Reconhecimento Facial e Teste do Ponto. Henderson *et al.*⁷, entretanto, avaliaram essa função com diversas escalas que aferiam individualmente cada categoria de memória (Tabela 3).

O fluxo sanguíneo cerebral, outro parâmetro considerado, foi mensurado por Wang *et al.*⁶, de acordo com SPECT, e por Ohkura *et al.*⁸ pelo Fluxo Sanguíneo Cerebral regional (r-CBF) e pelo eletroencefalograma (Tabela 4).

Apenas no estudo realizado por Ohkura *et al.*⁸ houve diferenças significativas que beneficiaram o grupo estrógeno em relação aos parâmetros humor, comportamento e fluxo sanguíneo cerebral. Este último apresentou acréscimo na região frontal e motora primária do hemisfério direito. Houve também

aumento do escore de cognição e demência na terceira e na sexta semanas após o início do tratamento (Tabela 3). Três semanas após a interrupção da reposição hormonal, os pacientes retornaram ao estágio pré-tratamento em relação à cognição e ao humor.

No estudo de Wang *et al.*⁶, houve deficiência de perfusão sanguínea apenas na região temporoparietal. Ainda nesse estudo, foi observada uma tendência de melhora do humor no grupo que recebeu estrógeno, entretanto não foi significativo estatisticamente. Esse resultado foi corroborado por Henderson *et al.*⁷ (Tabela 4).

Os efeitos adversos encontrados foram sensibilidade mamária³, trombose² e hemorragia vaginal^{2,6,8}, sendo esta última a mais evidente entre todas as complicações apresentadas nesses estudos (Tabela 5).

Discussão

Vários estudos têm sido realizados para verificação da causa específica da doença de Alzheimer^{3,4}, sugerindo que a patogênese deve-se à degeneração neuronal por diminuição dos níveis de acetilcolina no

Tabela 3 Critérios de avaliação de memória e fluxo cerebral

Autores	Memória	Fluxo cerebral
Henderson <i>et al.</i> , 2000	Wechsler Memory Scale Logical Memory Subtest Visual Reproductions Subtest Boston Naming Test	*
Mulnard <i>et al.</i> , 2000	Emotional Face Recognition New Dot Test	*
Ohkura <i>et al.</i> , 2000	*	rCBF EEG
Wang <i>et al.</i> , 2000	*	SPECT

EEG = eletroencefalograma

rCBF = regional cerebral blood flow

* Critérios não avaliados

Tabela 4 Parâmetros avaliados entre os grupos estrógeno *versus* placebo

Autores	Cognição	Demência	Humor	Comportamento	Fluxo cerebral
Henderson <i>et al.</i> , 2000	■	□	■	■	□
Mulnard <i>et al.</i> , 2000	■	○	■	■	□
Ohkura <i>et al.</i> , 2000	●	■	●	●	●
Wang <i>et al.</i> , 2000	■	■	■	■	■

■ Não houve diferença estatisticamente significativa

□ Parâmetro não avaliado

● Parâmetro estatisticamente significativo no grupo-estrógeno

○ Parâmetro estatisticamente significativo no grupo-placebo

Tabela 5 Efeitos adversos observados no grupo-estrógeno

Autores	Hemorragia vaginal	Sensibilidade ou vermelhidão da papila mamária	Trombose
Henderson <i>et al.</i> , 2000	—	—	—
Mulnard <i>et al.</i> , 2000	X	—	X
Ohkura <i>et al.</i> , 2000	X	X	—
Wang <i>et al.</i> , 2000	X	—	—

X = Presença de efeito adverso

núcleo basal de Meynert, regiões da amígdala e do hipocampo. O acometimento dessas duas últimas regiões explicaria a perda progressiva da memória.

O acúmulo de neurofibrilas e o depósito de amilóide do tipo beta, associados a processo inflamatório, seriam outros mecanismos propostos para morte neuronal na DA. O acúmulo de neurofibrilas acontece, tanto no meio intra quanto no extracelular, principalmente na porção basal colinérgica do cérebro anterior e no hipocampo, e pode interferir com o metabolismo celular³. A proteína precursora amilóide (PPA) é expressa durante a lesão do tecido nervoso e sua clivagem na porção amino terminal do domínio beta-amilóide resulta em beta-amilóide associado à célula intacta, ou seja, fragmento peptídico amiloidogênico e neurotóxico da PPA⁹. A toxicidade amilóide traduz acúmulo intracelular de cálcio e associação a outras proteínas³.

O desequilíbrio entre a lesão e o reparo do tecido nervoso está relacionado com DA e pode decorrer de fatores como traumatismos, isquemia cerebral, geração de radicais livres e perda de fatores neurotróficos. O processo reparador pode ser alterado por vários fatores genéticos, como síntese proteica aberrante dos precursores de proteína amilóide (PPA) e expressão do alelo de apolipoproteína (Apo-E4)⁴.

Os estrógenos são importantes no desenvolvimento e na manutenção do sistema reprodutor feminino e das características sexuais secundárias da mulher. Promovem o crescimento e o desenvolvimento da vagina, do útero, das trompas e o aumento dos seios. Indiretamente contribuem para a silhueta feminina e o crescimento dos ossos longos¹⁰.

Acredita-se que o estrógeno seja capaz de interferir nas funções neuronal e cognitiva, contribuindo para o retardo da evolução da doença de Alzheimer. Os efeitos relatados do estrógeno no cérebro incluem propriedades antioxidantes, reduzindo

os efeitos neurotóxicos do beta-amilóide, o aumento do catabolismo e a diminuição dos níveis plasmáticos da Apo-E4, o aumento da utilização de glicose e do fluxo sanguíneo cerebral e o efeito benéfico na resposta hipotalâmica-pituitária-adrenal ao estresse. Esses efeitos são em parte mediados por interações colinérgicas³. Foi também relatada a ação do estrógeno na amígdala e na área CA-1 do hipocampo, responsável pela memória⁴.

Mulnard *et al.*² observaram que ao longo de 12 meses não foram verificadas diferenças na cognição entre os indivíduos do estudo (placebo *versus* ERT). Esses mesmos autores referem que nos dois primeiros meses de trabalho as pacientes que utilizaram 0,625 mg/dia de estrógeno apresentaram melhora transitória da cognição (Escore do Estado Mini-Mental – MMSE). Esta informação pode justificar o aumento desse parâmetro no estudo de seis semanas realizado por Ohkura *et al.*⁸. Contrastando com essas informações, a revisão de Kantor *et al.*¹¹ refere que a atuação favorável do estrógeno apresenta seu pico após 12 meses de terapia.

Nos artigos de Ohkura *et al.*⁸, Mulnard *et al.*² e Wang *et al.*⁶ a demência constitui um dado de avaliação do efeito do estrógeno no tratamento de Alzheimer, porém no trabalho de Henderson *et al.*⁷ este parâmetro foi apenas utilizado como critério de inclusão pelo exame de Estado Mini-Mental (MMSE).

A memória, uma função importante perdida na degeneração neuronal na doença de Alzheimer, deveria ter sido avaliada em todos os estudos. Entretanto, apenas Henderson *et al.*⁷ e Mulnard *et al.*² a utilizaram como parâmetro.

Estudos experimentais têm sugerido mecanismos reguladores neurofisiológicos como a modulação de neurotransmissores, a proteção contra a isquemia cerebral por ação vasodilatadora⁶, a sinaptogênese e a formação de ramificações dendríticas⁵.

Observou-se uma importante ação do estrógeno na redução da fase aguda da inflamação pela sua ação vasodilatadora⁷. Um efeito vasomotor sobre o endotélio foi sugerido como resultado da inibição da vasoconstrição e da estimulação do fator relaxante derivado do endotélio⁴.

No estudo de Ohkura *et al.*⁸, o fluxo sanguíneo só foi avaliado no grupo estrógeno, o que constituiu um viés pela falta de análise comparativa com o grupo-placebo. Nesse trabalho ocorreu um aumento do fluxo sanguíneo cerebral na região frontal e na região motora primária do hemisfério direito. Outra técnica utilizada para avaliar o fluxo sanguíneo cerebral é a ressonância magnética, como no trabalho de Shaywitz *et al.*¹², que evidencia a influência positiva do estrógeno na memória verbal de mulheres pós-menopausadas.

Em tratamentos de reposição hormonal, são utilizados estrógenos conjugados, obtidos de fontes naturais (urina de éguas prenhas) contendo, basicamente, sulfato de estrona sódica e sulfato de equilina sódica.

Os efeitos farmacológicos de estrógenos conjugados são similares àqueles dos estrógenos endógenos, sendo hidrossolúveis e bem absorvidos pelo trato gastrointestinal. A administração oral em mulheres no climatério aumenta os níveis séricos de HDL, bem como diminui os níveis de LDL, promovendo um efeito protetor contra manifestações da aterosclerose. O metabolismo e a inativação ocorrem primariamente no fígado. Alguns estrógenos são excretados na bile, entretanto, são reabsorvidos no intestino e retornam ao fígado via sistema venoso porta (circulação êntero-hepática). Os estrógenos conjugados são ácidos fortes e ionizados nos fluidos corporais, o que facilita sua excreção renal com reabsorção tubular mínima¹⁰.

Habitualmente, estão indicados em casos de sintomas vasomotores associados ao climatério, osteoporose, vaginite atrófica, uretrite atrófica, insuficiência ovariana primária e castração feminina³.

É contra-indicado em mulheres com câncer de mama, com neoplasia estrógeno-dependente, confirmada ou suspeita; sangramento genital atípico, antecedentes ou presença de tromboflebite e distúrbios tromboembólicos, grávidas e hepatopatas, em decorrência do metabolismo de primeira passagem dessa substância¹².

Em algumas espécies animais, há evidências de aumento do risco de carcinoma de endométrio e da frequência de carcinoma de mama, cérvix e vagina, com o uso prolongado do estrógeno. Porém, não há confirmação desses efeitos em mulheres menopau-

sadas. Contudo, deve ser feito um exame médico completo antes do início do tratamento, incluindo o Papanicolau (repetido a cada seis meses), para melhor monitorar a paciente^{2,7}.

Dos artigos selecionados, apenas Mulnard *et al.*² apresentaram histerectomia como critério de inclusão no trabalho, visando à prevenção de câncer de endométrio como efeito adverso do estudo com reposição de estrógeno. Metodologia semelhante foi também utilizada por Henderson *et al.*⁷, que associou progesterona ao estrógeno, como medida de prevenção. Contudo, a ocorrência de sangramento vaginal em algumas pacientes não-histerectomizadas no estudo de Mulnard *et al.*² sugere violação do protocolo.

Em virtude de sua ação sobre o metabolismo do fósforo e do cálcio, os estrógenos devem ser usados cautelosamente em pacientes com doença metabólica óssea associada à hipercalcemia ou naqueles com insuficiência renal. Os estrógenos aceleram a soldadura da epífise óssea, sendo indicada com acompanhamento para crianças e jovens.

As complicações observadas são o aumento da pressão arterial, especialmente com a administração de altas doses de estrógeno, aumento do leiomioma uterino, hipercalcemia grave em pacientes com câncer mamário e metástase óssea, sendo então o medicamento suspenso. Por isso é importante as dosagens hormonais e de eletrólitos. No trabalho de Wang *et al.*⁶ foram incluídos no método testes laboratoriais como níveis de estrona (E1), níveis de estradiol e nível de deidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S). Como resultados, houve aumento de E1 e E2. As dosagens prévias e pós-tratamento de estrona e estradiol serviram como índice de resposta e adesão ao tratamento, além de controle sérico dos hormônios. Entretanto, nos outros trabalhos, nada se pode avaliar sobre esses dados, porque não foram realizados esses testes.

Não foram encontrados dados conclusivos quanto ao papel do estrógeno na doença de Alzheimer. Alguns dos estudos indicam que a reposição hormonal de estrógeno parece exercer um efeito positivo na cognição. Entretanto, outros estudos não relatam qualquer associação.

Ensaio clínico randomizado e controlado com tempo de tratamento mais prolongado são necessários para avaliação mais cuidadosa sobre o efeito da reposição de estrógeno na doença de Alzheimer. Além disso, é necessária uma amostra significativa para se obter dados consistentes sobre o papel do estrógeno na DA, por causa do grande número de variáveis.

A falta de homogeneidade na escolha dos escores utilizados, para avaliação dos parâmetros nos diferentes estudos, dificulta o julgamento sobre sua validação externa.

Conclusão

Não foi evidenciada melhora clínica com a reposição de estrógeno em pacientes com DA estabelecida. Todavia, o tratamento hormonal pode contribuir para a prevenção de DA, principalmente em pacientes com risco elevado.

Estudos clínicos randomizados e controlados adicionais com amostras mais expressivas e maior tempo de duração são necessários para avaliar o possível efeito do estrógeno na DA. Estudos que consideram a utilização do estrógeno com outros fármacos, como os inibidores de colinesterase e a tacrina, devem ser realizados, pois podem apresentar importantes interações que contribuam para o tratamento.

SUMMARY

Estrogen replacement therapy effects in female patients with Alzheimer's disease

Review the effects of estrogen replacement therapy in Alzheimer's disease (AD) women. Methods: A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Portuguese and English at Medline (1994-2001). We select studies that evaluated biological mechanism of estrogen's effects on the central nervous system. Results: these studies provide important insights into the clinical effects of estrogen replacement therapy on dementia symptoms, cognitive function, humor, behavior and regional cerebral flow. Conclusion: there weren't self-evident replay about the replacement therapy in patients with AD, however, there were suggested effects of estrogen in preventing onset of this disorder, so there are necessary more trials to prove this point.

Keywords

Estrogens, estradiol, Alzheimer, dementia, Estrogen Replacement Therapy (ERT), Hormone Replacement Therapy (HRT).

Referências

1. Shaywitz BA, Shaywitz SE. Estrogen and Alzheimer Disease: Plausible theory, negative clinical trial. *JAMA*, 50:1249-64, 1997.
2. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C *et al.* Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. *JAMA*, 283:1007-15, 2000.
3. Palacios S, Cifuentes I, Menendez C, von Helder S. The central nervous system and HTR. *Int J Fertil*, 45:13-21, 2000.
4. Birge SJ. The role of estrogen in the treatment of Alzheimer disease. *Neurology*; 48:36-40, 1997.
5. Dubal DB, Wilson ME, Wise PM. Estradiol: a protective and trophic factor in the brain. *Alzheimer's Disease Review*, 4:1-9, 1999.
6. Wang PN, Liao SQ, Liu RS *et al.* Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD. *Neurology*, 54:2061-66, 2000.
7. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL *et al.* Estrogen for Alzheimer's disease in women. Randomized, double-blind, placebo controlled. *Neurology*, 54:295-301, 2000.
8. Ohkura T, Isse K, Akazawa K *et al.* Evaluation of estrogen treatment in female patients with dementia of the Alzheimer type. *Endocr J*, 41:361-71, 1994.
9. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA*, 279:688-95, 1998.
10. Guyton AC, John EH. Fisiologia feminina antes da gravidez e os hormônios femininos. In: Gayton AC. *Tratado de Fisiologia Médica*. 9 ed. Rio de Janeiro, Guanabara, 1997, pp. 925-37.
11. Kantor HI, Michael CM, Shore H. Estrogen for older women. *Am J Obstret Gynecol*, 116:115-8, 1973.
12. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR *et al.* Effects of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *JAMA*, 281:1197-202, 1999.

Endereço para correspondência:

Renata Matos Amâncio
Rua Gilberto Andrade, 198, ap. 11 – Chame-Chame
CEP 40155-560 – Salvador, BA
E-mail: rmamancio@hotmail.com