



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA -TRABALHO FINAL

MARIANA CATARINA FREITAS SILVA

Alterações cognitivas na menopausa

ARTIGO DE REVISÃO CIENTÍFICA
ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:
DOUTORA MARIA JOÃO CARVALHO

Fevereiro de 2021

Índice

Resumo	3
Abstract	5
Lista de Abreviaturas	7
Introdução.....	8
Definição e fisiologia da menopausa:	8
Cognição e memória	10
Importância das hormonas esteroides sexuais nas alterações cognitivas após a menopausa	10
Material e métodos	12
Resultados.....	13
Hormonas esteroides sexuais e o cérebro	13
O estrogénio no SNC.....	13
A progesterona no SNC.....	15
Influência da menopausa nas doenças do SNC	16
Doença de Alzheimer e Demência.....	16
Terapêutica hormonal e DA	19
Alterações do padrão de sono e desempenho cognitivo	20
A influência dos sintomas depressivos e ansiedade nas alterações cognitivas	22
Terapêutica hormonal e benefícios cognitivos.....	23
A teoria da janela da oportunidade	27
Conclusão.....	30
Tabelas.....	33
Figura	39
Agradecimentos.....	40
Bibliografia.....	41

Resumo

Introdução: A mulher na menopausa experiencia uma série de alterações, entre as quais modificações cognitivas. Estas têm sido amplamente estudadas pela comunidade científica com o intuito de perceber se a sua etiopatogénese está relacionada com as alterações hormonais verificadas durante a menopausa. Esta hipótese surgiu após a descoberta de recetores cerebrais das hormonas esteroides sexuais e adicionalmente tem sido investigado o efeito neuroprotetor da terapêutica hormonal.

Este trabalho tem como objetivos analisar quais as principais alterações cognitivas na pós-menopausa e qual a sua etiopatogénese, bem como, pretende averiguar se existe evidência de neuroprotecção aquando da utilização de terapêutica hormonal.

Métodos: Para esta revisão narrativa, foi utilizada uma pesquisa sistemática na base de dados *Pubmed* e foram selecionados artigos entre os anos de 2010 e 2020.

Resultados: As hormonas esteroides sexuais têm sido descritas com efeitos neuroprotetores pela sua capacidade de regular e modular alguns processos cerebrais importantes para a cognição entre os quais são exemplo, a regulação de serotonina e neurotransmissão de acetilcolina, função mitocondrial e efeitos anti-inflamatórios.

Entre as alterações cognitivas experienciadas na menopausa destacam-se a Doença de Alzheimer (DA) e a demência. Alterações no padrão do sono e sintomas depressivos e de ansiedade podem contribuir para desenvolver perturbações cognitivas. A terapêutica hormonal (TH) tem-se revelado promissora nestas áreas, dado que, na DA tem a capacidade de reduzir agregação de proteínas tau, atenuar hiperfosforilação de proteínas ou intervir na homeostase do cálcio, processos importantes na fisiopatologia desta doença. O sono é importante para um bom desempenho cognitivo, na menopausa pode sofrer alterações, muitas vezes relacionadas com afrontamentos noturnos. A TH tem demonstrado conseguir atenuá-los, melhorando assim a qualidade do sono. Os sintomas depressivos e ansiedade têm sido associados a maior risco cognitivo por se acompanharem de níveis elevados de cortisol, processo que tem sido associado a alterações de memória preditoras do desenvolvimento de DA e demência. Alguns estudos têm revelado melhoria destes sintomas com a utilização da TH.

Apesar de todos estes benefícios esperados e demonstrados em alguns estudos com a utilização de TH, a evidência não é consensual. A hipótese da janela da oportunidade tem adquirido evidência, e defende que o tempo ótimo para a introdução da TH situa-se entre a peri-menopausa e a pós-menopausa recente. Neste período a TH terá efeitos neuroprotetores.

Conclusão: As alterações cognitivas mais prevalentes na menopausa são a DA e a demência, especula-se sobre a possibilidade interventiva da TH na cognição. Contudo, ainda não é consensual a utilização da TH como forma preventiva ou terapêutica para estas alterações. Parece haver um efeito neuroprotetor da TH no período sugerido pela hipótese da janela de oportunidade, todavia a duração da intervenção desta terapêutica necessita de investigação adicional.

Palavras-chave: Menopausa, Estradiol, Progesterona, Cognição, Memória.

Abstract

Introduction: Menopausal women undergo through a myriad of changes, including cognitive ones. These changes have been widely studied by the scientific community in order to understand whether their etiopathogenesis are related to hormonal changes occurred during menopause. This hypothesis arises with the discovery of brain receptors for sex steroid hormones along with the research on the neuroprotective effect of hormone therapy.

This work aims to explore the main cognitive changes in postmenopausal women and their etiopathogenesis, in addition to delve into the evidence of neuroprotection when using hormonal therapy.

Methods: For this review, a systematic search was used in Pubmed database and articles were selected from the years 2010 to 2020.

Results: Steroid hormones have been described with neuroprotective effects due to their ability to regulate and modulate some brain processes important for cognition, such as serotonin regulation, acetylcholine neurotransmission, mitochondrial function and its anti-inflammatory effects.

Among the cognitive changes experienced during menopause, Alzheimer's Disease (AD) and dementia stand out. Changes in sleep patterns, depressive and anxiety symptoms can contribute to the development of cognitive disorders. Hormone therapy (HT) has shown to be promising given the ability to reduce aggregation of tau proteins, attenuate protein hyperphosphorylation or intervene in calcium homeostasis, all important processes in the pathophysiology of AD. Sleep is important for a good cognitive performance and in menopause it is affected, often due to hot flashes at night. HT has been able to mitigate them, thus improving sleep quality. Depressive symptoms and anxiety have been associated with a higher cognitive risk because they are accompanied by high levels of cortisol, a process that has been associated with changes in memory that predict the development of AD and dementia. Some studies have shown an improvement in these symptoms with the use of HT.

Despite all these expected and demonstrated benefits with the use of HT in some studies, evidence is not consensual. The window of opportunity hypothesis has acquired growing evidence and argues that the optimal time for the introduction of HT is between perimenopause and early postmenopause. During this period it will have neuroprotective effects.

Conclusion: The most prevalent cognitive changes at menopause are AD and dementia, and it is speculated the interventional possibility of HT in cognition. However, there is still no consensus on the use of HT as a preventive or therapeutic approach for these changes. There seems to be a neuroprotective effect of HT in the period suggested by the window of opportunity hypothesis, however the length of this therapy needs further investigation.

Keywords: Menopause, Estradiol, Progesterone, Cognition, Memory.

Lista de Abreviaturas

AMP- Acetato de medroxiprogesterona

AVC- Acidente Vascular Cerebral

DA- Doença de Alzheimer

E1- Esterona

E2- Estradiol

E3- Estriol

EEC- Estrogênio equinoconjugados

Er α - Estrogen Receptors α

Er β - Estrogen Receptors β

FSH- Follicle-Stimulating Hormone

GnRH- hormona libertadora de gonadotrofina

GPR- Recetor acoplado a proteínas G

HDL- High-density lipoprotein

LDH- Low-density lipoprotein

LH- Luteinizing Hormone

NREM- Non-Rapid Eye Movement

PR- Progesterone Receptors

REM- Rapid Eye Movement

SNC- Sistema nervoso central

TH- Terapêutica Hormonal

WHIMS- Women's Health Initiative Memory Study

Introdução

Definição e fisiologia da menopausa:

A menopausa representa o fim da idade reprodutiva na mulher. Acontece geralmente entre os 45 e os 55 anos e marca o fim das menstruações espontâneas. Assim sendo, o seu diagnóstico é clínico, dado que a última menstruação é confirmada retrospectivamente por um período de 12 meses de amenorreia. A peri-menopausa, constitui o período que antecede a menopausa, e marca a transição da vida reprodutiva para a vida não reprodutiva, geralmente tem duração média de 4 anos. Neste período ocorre o declínio da função ovárica, e, por esse motivo, a produção de estrogénio pode ser imprevisivelmente irregular, mas progressivamente em menor quantidade. Deste modo, manifesta-se por ciclos menstruais irregulares e pelo surgimento dos primeiros sintomas atribuídos ao hipoestrogenismo. (1)

- Da vida reprodutiva até a menopausa:

Durante o ciclo reprodutivo da mulher em idade fértil, são necessárias algumas interações entre hipotálamo – hipófise – ovário. Quando não existe fecundação, o hipotálamo secreta de forma pulsátil a hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) para os gonadotrofos na adenohipófise, promovendo a libertação de gonadotrofinas: Follicle-Stimulating Hormone (FSH) e a Luteinizing Hormone (LH). O padrão de libertação da FSH e LH induz a maturação folicular, a ovulação e a produção gonadal de hormonas esteroides (estradiol, progesterona, testosterona e androstenediona); péptidos gonadais (ativina, inibina e folistatina) e fatores de crescimento. A FSH liga-se a recetores existentes na membrana folicular do ovócito – células da granulosa e estimula a maturação folicular, libertando estradiol. Por outro lado, o LH estimula as células da teca lútea estimulando o ovócito a produzir androstenediona constituindo o principal estímulo à ovulação. (2)

Existem 3 tipos de estrogénio, a esterona (E1), o estradiol (E2) e o estriol (E3). O E2, 17 β - estradiol é o estrogénio predominante durante a vida reprodutiva da mulher. Com a idade reprodutiva a chegar ao fim, as fases foliculares dos ciclos menstruais tornam-se cada vez mais curtas e verifica-se um predomínio progressivo de ciclos anovulatórios. Estas irregularidades menstruais são acompanhadas por flutuações dos níveis de FSH e E2. A elevação da FSH deve-se a dois fatores: a diminuição da inibina, que deixa de exercer feedback negativo sobre a hipófise; e o fim da reserva ovárica que produzirá cada vez em menor quantidade as suas hormonas esteroides sexuais, estrogénio e progesterona, que também deixarão de exercer feedback negativo à

produção de FSH. Uma vez que se esgotam os mecanismos de feedback negativo exercidos na hipófise verifica-se uma elevação das gonadotrofinas FSH (> 30 mUI/mL) e LH na mulher pós-menopausa. Nesta fase o estrogénio predominante deixa de ser o E2 (origem ovárica) e passa a ser o E1 que tem a sua origem extra-gonadal, através da conversão periférica de androstenediona em estrona na célula adiposa. (3)

- Sinais e sintomas na menopausa

Durante este processo fisiológico que é a menopausa, a mulher pode experienciar alguns sintomas, a maior parte dos quais se devem à depleção de estrogénio que se verifica nesta fase.

Estima-se que cerca de 90% das mulheres experienciem algum tipo de sintomas relacionados com a menopausa, e destas, cerca de 20% experienciam sintomas graves. (4) Estes sintomas poderão ser tanto mais exuberantes quanto mais abrupta for a falência ovárica, como é o caso da menopausa cirúrgica provocada por ooforectomia bilateral. Sempre que se justifique, estes sintomas podem ser atenuados com o recurso à terapêutica hormonal. (1)

Os sinais e sintomas não surgem todos ao mesmo tempo, e por isso podem ser classificados como agudos, subagudos ou crónicos. Assim sendo, os sintomas agudos relacionam-se com alteração do padrão menstrual. Os sintomas vasomotores, nomeadamente afrontamentos, são geralmente a primeira manifestação física da diminuição da função ovárica. (5) Estes são experienciados por cerca de 75 % das mulheres na pós-menopausa, (6) e constituem a principal indicação para a terapêutica hormonal. Numa fase aguda as mulheres também podem experienciar perturbações do sono – alterações no padrão rapid eye movement (REM), bem como alterações da memória e do humor.

Por seu lado os sintomas subagudos relacionam-se com síndrome geniturinária – atrofia do sistema urogenital com manifestações como prurido e ardor. E alterações da pele e anexos – perda da espessura e elasticidade cutânea. (6)

Os sintomas crónicos estão associados alterações cardiovasculares – alteração no perfil lipídico (elevação do colesterol total, LDL e triglicérides. Diminuição do colesterol HDL), aumento da deposição de gordura a nível abdominal. Osteoporose – predomínio da atividade osteoclástica. E ainda alterações cognitivas. (3)

Cognição e memória

De facto, como já descrito, a mulher na pós-menopausa experiencia algumas alterações cognitivas e de humor.

O termo cognição engloba uma série de competências mentais, que implicam memória, capacidade de memorização, aprendizagem, pensamento, raciocínio e concentração, capacidade de resolução de problemas e de tomada de decisão, linguagem e atenção. (7) Durante a pós-menopausa são frequentes sintomas de alterações cognitivas, entre os quais um dos sintomas mais frequentes é a perda da capacidade de memorização.

As áreas cerebrais predominantemente envolvidas na memória incluem o córtex cerebral, lobos temporais e sistema límbico. Em traços gerais, uma informação chega-nos através do sistema sensorial periférico e nervos cranianos (ex: visão) e é processada a nível do córtex sensorial e será posteriormente veiculada para o sistema límbico que estabelece ligação com o hipotálamo e meio interno onde ficará armazenada. (8)

Importância das hormonas esteroides sexuais nas alterações cognitivas após a menopausa

Sabe-se que existem recetores cerebrais de estrogénio e progesterona e que estes se localizam predominantemente em áreas importantes para a cognição, nomeadamente para a consolidação da memória. Os recetores de estrogénio têm uma expressão cerebral em várias áreas como o hipotálamo, mesencéfalo, cerebelo, mas predominantemente no prosencéfalo basal, local pertencente ao hipocampo. (9) Os recetores de progesterona cerebrais localizam-se predominantemente no hipotálamo, hipocampo e córtex cerebral. (10)

Com base nesta informação, suspeitava-se que as hormonas esteroides sexuais pudessem ter um papel importante no desempenho cognitivo e que por este motivo, estas hormonas pudessem ter um papel protetor nos processos de alteração cognitiva. Assim a mulher após a menopausa, uma vez que inicia um período onde existe uma grande diminuição da produção destas hormonas estaria mais suscetível ao desenvolvimento de algumas doenças relacionadas com alterações cognitivas, como por exemplo, doença de alzheimer (DA), dado que deixaria de estar exposta à proteção conferida por estas hormonas. (8)

Tendo em conta o aumento da esperança média de vida, verifica-se que as mulheres viverão progressivamente durante mais tempo numa situação de insuficiência ovárica e, portanto, viverão mais tempo num período de menor exposição ao estrogénio e progesterona. Assim sendo, se a terapêutica hormonal for capaz de promover a manutenção da neuroprotecção fornecida pelas hormonas esteroides sexuais a nível cerebral, especula-se se estaremos perante uma “arma” terapêutica promissora no que se refere às alterações cognitivas verificadas na pós-menopausa.

Deste modo, esta revisão tem como objetivos analisar a evidência científica a fim de perceber a influência das hormonas esteroides sexuais a nível cerebral. Pretende-se analisar quais as alterações cognitivas mais prevalentes durante a menopausa e qual a sua etiopatogénese. Tem ainda como objetivo perceber se estas alterações cognitivas beneficiam ou não da terapêutica hormonal, quer na prevenção do seu aparecimento, quer no seu tratamento. Este último objetivo surge num contexto em que cada vez se somam mais estudos que documentam capacidade neuroprotetora conferida pelas hormonas esteroides sexuais.

Material e métodos

Para realizar este trabalho de revisão, foi inicialmente feita uma pesquisa na base de dados *Pubmed* de artigos publicados nos últimos 10 anos, com a seguinte equação de pesquisa "*Menopause(Mesh) AND Neurocognitive Disorders(Mesh)*". Esta apenas contemplou artigos na língua portuguesa e inglesa e totalizou um resultado de 225 artigos. Numa primeira fase foram selecionados 120 artigos através da leitura e análise dos seus títulos e abstracts. Os artigos que não foram integrados neste trabalho foram eliminados uma vez que não abordavam alterações cognitivas na menopausa, mas sim outras temáticas consideradas irrelevantes para o âmbito desta revisão. A título de exemplo, a influência de determinadas patologias nas manifestações clínicas da menopausa ou artigos que se debruçavam sobre alterações neuro-cognitivas não relacionadas com a menopausa. Estes foram reanalisados e 17 artigos foram eliminados pela falta de pertinência para esta revisão narrativa, dado que em alguns casos não apresentavam resultados estatisticamente significativos, noutros, acabavam por se debruçar predominantemente noutras alterações da menopausa (ex: ocorrência de AVC isquémico na mulher pós-menopausa) que não alterações cognitivas.

Com a leitura de alguns artigos, encontraram-se alguns estudos anteriores a 2010, que após analisados foram considerados relevantes e que por esse motivo foram incluídos na bibliografia desta revisão narrativa.

Resultados

Hormonas esteroides sexuais e o cérebro

São vários os estudos que têm demonstrado que as hormonas esteroides sexuais, particularmente o estrogénio, mas também a progesterona, têm um papel importante na regulação das funções cognitivas, bem como atuam como moduladores do comportamento e humor. (8, 10)

Estes achados surgem na sequência do reconhecimento dos recetores cerebrais destas hormonas em várias regiões cerebrais, nomeadamente regiões implicadas nos processos cognitivos.

Sabe-se que são inúmeros os benefícios das hormonas esteroides sexuais a nível do SNC, entre eles, a melhoria de aprendizagem e memória, a estabilização do humor, prevenção e redução da inflamação, eliminação de radicais livres, redução de stress oxidativo, portanto a proteção contra vários estímulos nocivos que podem levar a processos degenerativos. (11)

O estrogénio no SNC

Embora não esteja totalmente descoberto o mecanismo pelo qual o estrogénio atua a nível cerebral, inúmeras investigações têm sido realizadas a fim de se compreender esta questão. Atualmente sabe-se que são 2 os principais recetores de estrogénio: o Estrogen Receptor α (Er α) e o Estrogen Receptor β (Er β). (9) Adicionalmente também se conhecem recetores acoplado a proteínas G, o GPER1 e o GPR30. Os recetores de estrogénio encontram-se expressos em vários órgãos (sistema cardiovascular, fígado, tecido adiposo, cólon, pele, entre outros), (12) no entanto, também têm uma elevada expressão a nível cerebral. Os recetores α encontram-se expressos em neurónios colinérgicos situados no proencéfalo basal, local do hipocampo com maior intervenção colinérgica. Os recetores β encontram-se predominantemente expressos no hipocampo, e córtex cerebral. (13) Mediante ativação destes recetores podem surgir 2 tipos de respostas, as genómicas ou clássicas, que irão originar uma cascata de sinais que culmina na transcrição de um gene, e cuja resposta pode levar horas a dias. E a resposta não clássica ou não genómica, que é rápida, ocorrendo em segundos a minutos, e media processos como fluxos iónicos, ativação de kinases. (14) O GPER1 atua apenas através de uma resposta mais rápida que os Er α e Er β , isto é, atua mediante resposta não genómica. Está predominantemente presente no hipocampo e, deste modo tem importância na cognição e neuroproteção. (15)

O estrogénio tem a capacidade de passar a barreira hematoencefálica atuando a nível do SNC. Por outro lado, também tem a capacidade de ser sintetizado a nível do SNC, através da conversão de colesterol, mediado por algumas enzimas, entre as quais a P450 aromatase. A região cerebral onde mais se verifica este processo de síntese é no hipocampo e é regulada pela GnRH. (16, 17) Existe ainda outra forma de síntese de estrogénio a nível cerebral, através da aromatização de androgénios em estrogénios, que pode ocorrer no hipotálamo, hipocampo, amígdala e córtex cerebral. (18) Pela sua capacidade de síntese a nível do SNC o estrogénio pode ser classificado como neuro-esteróide. (19)

Neuroprotecção estrogénica

O estrogénio é um esteroide neuro ativo e tem localização privilegiada a nível cerebral nas áreas responsáveis pela aprendizagem e memória (hipocampo). Assim, têm sido descritas, a nível cerebral, inúmeras capacidades associadas ao estrogénio, que podem contribuir para os seus efeitos de neuroprotecção:

- Regulação do sistema de serotonina, com impacto no sistema nervoso autónómico e que se relaciona com o humor e funções cognitivas. (20) Modulação da neuro-transmissão de acetilcolina, noradrenalina e glutamato. (21)
- Capacidade de ativar enzimas metabólicas que melhoram a função mitocondrial e promovem a sobrevivência dos neurónios nestas regiões cerebrais. (22) O que facilita uma maior plasticidade sináptica a nível do hipocampo e melhora a atividade colinérgica desta região. (23)
- Capacidade reguladora da neurogénese hipocampal e da morfologia dendrítica promovendo a proliferação, diferenciação e sobrevivência dendrítica. (24)
- Impacto na micro-vascularização cerebral e na permeabilidade cerebrovascular, aumentando a vasodilatação e diminuindo a inflamação. (25)
- Potencial anti-inflamatório e diminuição de radicais livres e stress oxidativo. (26)
- Regulação dos transportadores cerebrais de glucose e dos mecanismos de glicólise cerebrais. (27) Aumenta a glucose que atravessa a barreira hematoencefálica e melhora a capacidade de utilização de glucose a nível cerebral.
- Capacidade anti-apoptótica e de promoção da sobrevivência celular. (28)

Assim, percebe-se que os estrogénios têm a capacidade de exercer efeito sobre múltiplos mecanismos celulares e moleculares que atuam na proteção e reparação de agressões ao SNC, importantes quer em situações agudas, quer processos

degenerativos crónicos. Deste modo, seria expectável esperar que esta hormona tivesse um impacto positivo numa grande variedade de doenças que afetam o SNC como acidente vascular cerebral (AVC), doença de alzheimer (DA), doença de Parkinson, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, lesão cerebral traumática, encefalopatia diabética ou hipertensiva e défices cognitivos. (29)

Com a diminuição desta hormona, podem ficar comprometidos os processos neuronais acima descritos e deste modo o compromisso dos mecanismos de neuroproteção, havendo espaço para que se inicie uma cascata de processos neurodegenerativos. Perante a diminuição do estrogénio, por exemplo durante a menopausa, seria plausível pensar que com a reposição deste neuro-esteroide se verificasse uma melhoria cognitiva, promovida pelos processos acima descritos.

A progesterona no SNC

Os recetores de progesterona principais (Progesterone Receptor A (RP-A) Progesterone Receptor B (RP-B) e alguns recetores de membrana acoplados a proteínas G- entre os quais existem 3 subtipos, α ; β ; γ que são recetores transmembranares (30)) foram encontrados maioritariamente em regiões cerebrais como o hipotálamo, o hipocampo e o córtex cerebral, (31) cerebelo e amígdala centromedial, (32) nomeadamente em neurónios, células como astrócitos, oligodendrócitos e células da micróglia. (33)

Neuroprotecção conferida pela progesterona

A progesterona apresenta capacidade de neuroprotecção, na medida em que é capaz de diminuir a neuro-inflamação (por exemplo provocada por uma lesão cerebral traumática); (34) tem a aptidão de estimular a síntese de proteínas que promovem a mielinização (35) através do estímulo de oligodendócitos e células de Schwann; indução neural de proliferação de células mais efetiva do que o estrogénio; (28) diminui o dano oxidativo; confere protecção contra excito-toxicidade; tem a capacidade de promover a recuperação da disfunção mitocondrial; promove a sinaptogénese; e a espinho-génese (32) consegue promover o desenvolvimento neuronal e formação sináptica de células de purkinje no cerebelo. (33) Perante estas capacidades a progesterona tem um papel neuroprotetor nas doenças neurodegenerativas, com efeitos na doença de Parkinson e DA, (32) bem como um papel importante neuroprotecção após lesões traumáticas cerebrais. (30)

A progesterona, à semelhança do estrogénio, também tem a capacidade de ser sintetizada a nível do SNC, também com o precursor colesterol e por isso também pode ser classificada como neuro-esteroide. (36)

Há muito poucos estudos que testam a influência da progesterona na cognição sem que esteja associada ao estrogénio. (37)

Influência da menopausa nas doenças do SNC

Quando se pensa que as alterações hormonais envolvidas na menopausa podem ter implicação no declínio cognitivo da mulher, pode-se estabelecer que a repercussão das alterações hormonais possa ocorrer de forma direta sobre o SNC em regiões intimamente ligadas à cognição. Ou que estas ocorram de forma indireta, com afeção primária noutros sistemas, que secundariamente terão repercussão cerebral. Assim, de forma indireta, podem existir implicações cerebrais secundárias a sintomas provocados pelas alterações hormonais, como são exemplos, sintomas vasomotores, sintomas depressivos ou distúrbios de sono que podem implicar com os processos cognitivos. (38)

As principais alterações cognitivas que se verificam na menopausa são a demência e DA. Adicionalmente, as alterações do padrão do sono podem ter influência no desempenho cognitivo. Por outro lado, alterações de humor e sintomas depressivos embora não sejam verdadeiras alterações cognitivas, podem ser confundidas com tal, pela forma como se manifestam.

Doença de Alzheimer e Demência

A função cognitiva tem um declínio a partir dos 45 anos, mas que se torna mais rápido e evidente a partir dos 65 anos. (39) Pode ser difícil, distinguir um declínio cognitivo “normal” e fisiológico de uma situação patológica. Para que esta destrição seja realizada, pode ser necessário recorrer a algumas ferramentas como Mini-Mental State Examination, General Practitioner Assessment of Cognition, Memory Impairment Screen e o Mini-Cog test. (40)

As alterações de memória são os sintomas predominantes no que toca a estas duas condições, a demência e a DA. Assim, a memória representa um tema amplo, que não implica apenas a capacidade de recordar. Existem vários tipos de memória, alguns mais afetados pela idade que outros. As propriedades da memória que permanecem menos alteráveis com a idade são a memória semântica – factos e conhecimentos gerais do mundo; e a memória processual – aquisição/ performance cognitiva e

capacidades motoras. Por seu lado as propriedades da memória que se deixam afetar mais pela idade são a memória de trabalho – capacidade de reter e manipular/manusear informação; memória episódica - relacionada com eventos e experiências pessoais; raciocínio e rapidez para processar informação; memória prospetiva - capacidade de recordar compromissos ou ações futuras; capacidade de recordar novas informações ou aceder a informação já aprendida; Recordar – a capacidade de se lembrar de informações específicas como nomes de pessoas, lugares ou objetos. (39)

A memória verbal e episódica são os dois componentes da função cognitiva que têm sido mais utilizados como preditivo do desenvolvimento de DA e demência. (41, 42) Muitas vezes o termo DA é utilizado para descrever todas as formas de compromisso cognitivo, assim como o termo demência, muitas vezes utilizado de forma errada e leviana para descrever uma pessoa com algumas alterações cognitivas. A demência pode ser orgânica ou funcional, a orgânica é caracterizada por alterações irreversíveis com repercussão intelectual, na memória e na personalidade. A demência funcional é causada por medicamentos, distúrbios metabólicos ou outras condições reversíveis. (8) O compromisso cognitivo que se manifesta sob a forma de demência pode ser causado por diversas doenças. A principal causa de demência é de facto a DA, responsável por cerca de 70% dos casos de demência e principal manifestação da DA. A segunda causa de demência é a demência vascular, sendo responsável por cerca de 17% dos casos de demência, os restantes 13% são atribuídos a outras causas como por exemplo: demência fronto-temporal, demência provocada pela infeção HIV, Doença de Parkinson, demência dos corpos de lewy, patologias associadas à agregação das proteínas tau. (43)

Doença de Alzheimer

A etiologia da DA e da demência pode ser multifatorial, e existem alguns fatores de risco associados ao desenvolvimento destas duas condições que podem ser, predisposição genética, depressão, distúrbios no sono, hipertensão arterial, doença vascular, lesão cerebral traumática, AVC. (39)

Tem sido demonstrado que a DA é uma doença neurodegenerativa que é mais prevalente no género feminino do que no masculino. Esta diferença quanto ao género permite suspeitar de que existe uma possível causa ou fator de risco associada à menopausa, uma vez que é mais prevalente em mulheres mais velhas. Deste modo, tem sido atribuída como uma das possíveis etiologias desta doença a diminuição dos níveis das hormonas esteroides sexuais (estrogénio e progesterona) na menopausa. (44)

A DA é uma doença que se caracteriza pela acumulação de proteínas Tau fosforiladas, mais predominantemente no hipocampo, córtex cerebral e lobo temporal. Mas também pela formação de placas de proteína β - amiloide (AB) que criam placas senis predominantemente encontradas no hipocampo. Estas alterações levam à perda precoce de neurónios colinérgicos estando este fenómeno na base etiopatológica desta doença. Não obstante, outros fatores podem contribuir para a etiopatogenia desta doença, nomeadamente, disfunção mitocondrial, stress oxidativo, falência de neurotransmissores ou neuro-inflamação. (9)

O estrogénio tem sido encontrado com níveis séricos mais baixos, em mulheres com DA, quando comparados com grupos de controlo. (45) O estrogénio tem também a capacidade de regular dois sistemas de neuro transmissão importantes na memória a curto prazo e aprendizagem, (19) o sistema dopaminérgico e o sistema colinérgico (46) através da sua capacidade de aumentar a enzima acetilcolina transferase e assim, regular o neurotransmissor acetilcolina. (47)

A DA é marcada por défices colinérgicos, evidenciados pela perda dos neurónios colinérgicos no prosencéfalo basal. (48) Estes neurónios têm sido descritos como alvos importantes da ação do E2 a nível cerebral, sendo que esta hormona é capaz de estimular a atividade colinérgica, isto é, estimular a expressão do neurotransmissor acetilcolina – principal neurotransmissor do SNC e sistema nervoso periférico, promovendo, deste modo neuroprotecção no que se refere à sobrevivência e função destes neurónios. (49) (47) Estes neurónios, inervam áreas cerebrais como o hipocampo, o córtex cerebral e amígdala, e têm a capacidade de modular a neurotransmissão de neurónios glutamatérgicos, GABAérgicos e serotoninérgicos. Além disso, na DA evidencia-se uma desregulação das proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, e cuja sua ativação depende da expressão de recetores de estrogénio ER α e ER β . (50) Estas proteínas (Bcl-2) são importantes para travar os efeitos excito-tóxicos provocados pelo glutamato, efeitos esses que também estão na génese e progressão desta doença. (51)

Terapêutica hormonal e DA

Pela capacidade que os recetores de estrogénio apresentam em modular e influenciar grande parte dos mecanismos que estão na base da DA, tem sido questionado a capacidade da terapêutica hormonal influenciar a expressão desta doença na mulher após a menopausa, quer na sua prevenção quer no seu tratamento.

A terapêutica hormonal com estrogénio melhora significativamente a DA. (52, 53) Nomeadamente, após 12 meses de exposição transdérmica em mulheres pós-menopausa com DA verificaram-se melhorias na memória semântica e memória visual. (54) (Tabela 1) Um dos mecanismos que tem sido propostos para estes efeitos têm que ver com a capacidade do estrogénio regular a acumulação de proteína A β , dado que está envolvido na produção e clearance desta proteína. Esta capacidade advém do facto do E2 modular o precursor da proteína amiloide, pois consegue promover a sua clivagem não amiloidogénica, impedindo a sua deposição. (55) Deste modo, consegue que se diminua a deposição destes agregados de AB, o que sugere que a TH com estrogénio previne e atrasa o aparecimento da DA. (56) Além disso acredita-se que o E2 também tenha a capacidade de reduzir os agregados de proteína Tau, atuando na hiperfosforilação destas proteínas. (57) Perdas na homeostase neuronal de cálcio têm sido demonstradas na DA. O E2 tem ainda potencial terapêutico nesta doença, na medida em que tem a capacidade de manter a homeostase intracelular de cálcio durante insultos neurotóxicos, contribuindo também desta forma para a neuroprotecção. (58) Deste modo a terapêutica hormonal durante a peri e pós-menopausa demonstra efeitos positivos na cognição e no sistema colinérgico, (59) sendo que mulheres submetidas a TH durante no mínimo 5 anos após o início da menopausa apresentam um risco em 30% menor de desenvolver DA. (60) (Tabela 1) Dado também sustentado por este estudo que nos revela que mulheres na peri-menopausa tratadas com terapêutica hormonal durante 2-3 anos, quando comparadas com mulheres apenas submetidas a placebo demonstraram melhorias no desempenho cognitivo e com protecção conferida a longo prazo. (61, 62) (Tabela1)

Demência Vascular

Quanto à demência vascular e à sua etiologia, pensa-se estar relacionada com o culminar de múltiplos e pequenos episódios isquémicos, que geralmente nunca foram reconhecidos como AVC. (8)

A DA e a demência vascular tendem a ser classificadas como entidades distintas, no entanto, a evidência demonstra que existe uma associação entre a doença vascular, o declínio cognitivo e a demência, independentemente do seu subtipo. Além disso, da

análise de neuroimagem e da sua correlação com a clínica neuropatológica evidencia-se que a presença de doença vascular exacerba a expressão clínica da DA. Fatores de risco vascular estão associados a declínio cognitivo e desenvolvimento de demência em pessoas mais velhas, (38) como é o caso da hipertensão arterial, descrita como um dos principais fatores de risco para desenvolver declínio cognitivo mais acentuado e demência associada a DA ou demência vascular. A menopausa e a ooforectomia têm sido associadas ao aumento do risco de desenvolver hipertensão e doença cardiovascular, sugerindo que as hormonas esteroides sexuais protegem o endotélio vascular, quando não existe evidência de doença aterosclerótica, melhorando o fluxo vascular. (63)

Também poderia ser colocada a seguinte hipótese, se a exposição ao estrogénio confere neuroprotecção, então uma mulher com menopausa espontânea mais tardia estaria mais protegida no que se refere aos défices cognitivos do que outra, com menopausa mais precoce. A evidência o que nos sugere é que, mulheres expostas durante mais tempo às hormonas sexuais endógenas, demonstram uma melhor performance cognitiva, e um atraso no desenvolvimento de demência, mas não um menor risco de desenvolver a doença. (64)

Alterações do padrão de sono e desempenho cognitivo

Défices na memória declarativa e não declarativa, atenção, função executiva, reatividade emocional e perceção sensorial estão reportados quando existe privação do sono. Estudos que relacionam a privação de sono e a componente cognitiva demonstram que esta proporciona um compromisso na memória dependente do hipocampo através de alterações de base celular e molecular relacionadas com a excitabilidade celular e plasticidade da membrana. O sono, é importante para a consolidação da memória. (65)

As mulheres experienciam de forma geral, duas vezes mais dificuldade em dormir do que os homens. Cerca de 40-60% das mulheres na fase da menopausa reportam problemas com o sono. (6) No entanto, e embora possa existir algum contributo das mudanças hormonais para as alterações do padrão do sono, as alterações hormonais por si só, não têm a capacidade de justificar as alterações do padrão do sono. Muitas vezes o problema é multifatorial, estando por vezes associadas a alterações hormonais outros distúrbios, como por exemplo síndrome das pernas inquietas ou a síndrome de apneia obstrutiva do sono. (66)

Não só as hormonas esteroides sexuais têm importância fulcral no padrão do sono, mas também a hormona do crescimento, a prolactina, a melatonina e o cortisol. (4)

As perturbações relacionadas com o padrão do sono podem promover sintomas de dificuldade de concentração, irritabilidade e sintomas depressivos. O padrão de sono altera-se na menopausa essencialmente por dois motivos, o primeiro, a diminuição da secreção de melatonina e o segundo, a existência de sintomas vasomotores durante a noite, como afrontamentos de calor. (67) (21) Nesta fase de vida da mulher começam a existir mais despertares noturnos, sendo este o principal problema.

O sono pode ser dividido em 2 fases, a fase REM e a fase non-rapid eye movement (NREM). A fase NREM é a responsável pela retenção da memória declarativa, e pela consolidação da memória. Os recetores das hormonas esteroides sexuais, estrogénio e progesterona, estão presentes nos núcleos reguladores do sono / vigília, incluindo o prosencéfalo basal, hipotálamo, núcleo dorsal da rafe e *locus coeruleus*. Além disso, o estrogénio tem a capacidade de inibir a ativação de neurónios promotores do sono na região ventro-lateral do núcleo pré-ótico. (68)

Os afrontamentos de calor noturnos provocam alterações do padrão do sono, tendo a capacidade de influenciar a arquitetura e a qualidade do mesmo, sendo que mulheres com sintomas de afrontamentos noturnos têm uma pior função cognitiva. De facto, quando a causa dos distúrbios de sono são os sintomas vasomotores é possível atuar através de terapêutica hormonal, que geralmente apresenta uma boa resposta com uma diminuição significativa desta sintomatologia. (68, 69) Este estudo, analisou 29 mulheres, por volta dos 53 anos, e comparou se sintomas de afrontamentos tinham influência na memória verbal. Os afrontamentos eram detetados objetivamente por um aparelho e a memória verbal foi analisada através de baterias de testes cognitivos. A média de ondas de calor por dia objetivadas foram de 19, cerca de 14 durante o dia e 5 durante a noite. Concluiu-se que o número de sintomas vasomotores diurnos e a duração do sono eram preditores de pior fluência verbal. (70) Além dos sintomas vasomotores, sintomas depressivos e de ansiedade contribuem para provocar alterações no padrão do sono.

Quanto à análise de estudos que comparam a qualidade do sono em mulheres tratadas com terapêutica hormonal vs mulheres que receberam tratamento com placebo, os resultados demonstram que existem efeitos favoráveis providenciados por esta terapêutica, nomeadamente no que se refere a melhorias no sono REM, no tempo total do sono, bem como diminuição de despertares e fragmentação do sono. (4, 71, 72) Outro aspeto a ter sempre em consideração, é que distúrbios do sono crónicos são fator

de risco para o desenvolvimento de DA, na medida em que contribuem para um compromisso cognitivo através da facilitação da deposição de β - amiloide, neuro-inflamação e alterações nos sistemas de neuro-transmissão. A melhor qualidade do sono traduz-se em menos risco de vir a desenvolver esta doença. (73) Além disto, a insónia e a as alterações no sono provocam elevações no cortisol endógeno, que estaria inibido fisiologicamente após a menopausa. (74) Níveis elevados de cortisol têm sido associados a pior performance na memória verbal, (38) que é um dos principais preditores de DA. (42)

A influência dos sintomas depressivos e ansiedade nas alterações cognitivas

A depressão é a doença psiquiátrica mais comum, sendo mais prevalente nas mulheres do que nos homens e com a sua incidência a aumentar. Além disto, comparando com os homens as mulheres apresentam uma idade mais precoce para o início dos sintomas, mais sintomas depressivos, e uma maior taxa de sintomas atípicos. Devido a todas estas diferenças entre géneros, tem sido colocada a hipótese de que possa existir uma componente endócrina que contribua para a depressão na mulher. Também contribui para esta teoria, o facto de muitas mulheres experienciarem alterações de humor associadas às fases da sua vida em que a circulação de estrogénio é mais baixa, nomeadamente, a fase lútea do ciclo menstrual, pós-parto e menopausa. (75)

Na transição para a menopausa e na pós-menopausa, verificam-se uma série de fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de sintomas depressivos. Entre eles: a perda de energia, os distúrbios do sono, as alterações de peso, a diminuição da capacidade de concentração e a perda da libido. (76)

Os sintomas depressivos e a ansiedade, podem contribuir para as alterações cognitivas durante a menopausa na medida em que, as mulheres que os experienciam manifestam níveis mais elevados de cortisol. O cortisol elevado tem sido associado a alterações na memória verbal, como demonstram estudos experimentais em que com a administração de corticosteroides as mulheres revelaram um prejuízo na memória verbal. Adicionalmente, níveis de cortisol endógeno elevados foram associados a pior desempenho na memória executiva. (38)

Poder-se-ia esperar que a terapêutica hormonal tivesse efeitos positivos nos sintomas depressivos, e deste modo contribuir secundariamente para o não surgimento de alterações cognitivas. Dado que a terapêutica hormonal, através do E2, tem a

capacidade de aumentar a produção de serotonina bem como a sua disponibilidade uma vez que consegue regular os transportadores de serotonina. (77)

Assim, alguns estudos têm sido desenvolvidos, no sentido de clarificar se o estrogénio terá de facto a capacidade de influenciar os sintomas depressivos na mulher, nomeadamente estudos realizados em mulheres na peri-menopausa ou após a menopausa. Mulheres na peri-menopausa que evidenciem depressão major, quando tratadas com terapêutica hormonal baseada em estrogénio, verificam melhoria dos sintomas semelhante ao promovido por antidepressivos. (78, 79) E, nestes casos, se a terapêutica for aplicada de forma transdérmica apresenta melhores resultados do que a administração oral. (77) Outro estudo, também demonstrou o oposto, quando utilizados estrogénios equino-conjugados (EEC) de forma oral houve menor expressão de sintomas de depressão e ansiedade, o mesmo não se verificou com a utilização de estrogénio transdérmico, em mulheres na pós-menopausa recente. (80) No entanto, em estudos aplicados a mulheres na pós-menopausa já não se evidenciam estes resultados, demonstrando não existir melhoria clínica significativa quando comparada a terapêutica hormonal com o placebo. (79, 81) Estes dados, além de serem a favor da teoria formulada anteriormente, reforçam ainda a teoria da existência de um período crítico e sensível no qual se beneficia da terapêutica hormonal com estrogénio, que se situa na transição da peri-menopausa para a menopausa.

Além disto, mulheres ooforectomizadas antes da menopausa, evidenciam risco aumentado de desenvolver sintomas depressivos e ansiedade, quando comparado com mulheres cuja menopausa tenha ocorrido de forma natural e espontânea. Este risco é tanto maior quanto mais cedo a ooforectomia. O que permite sustentar a hipótese de que nestes casos, com a ooforectomia, exista perda da ação neuroprotectora providenciada pelo estrogénio. (82) A privação súbita destas hormonas esteroide sexual pode provocar sintomas depressivos, de agitação/inquietação, insónia, ansiedade, fobias, psicossomáticos, distúrbios de sono e fadiga. (75)

Terapêutica hormonal e benefícios cognitivos

A terapêutica hormonal é utilizada na menopausa para tratamento dos sintomas relacionados com esta fase da vida da mulher. Esta terapêutica consiste na utilização de estrogénio isolado, ou em associação com a progesterona. Sendo que, a única indicação para a utilização da associação de progesterona é a proteção endometrial contra a hiperplasia e risco de cancro do endométrio. (83)

Além dos seus efeitos nos sintomas da menopausa, as hormonas esteroides sexuais têm uma grande influência em vários processos cerebrais, como já foi explicado acima. No entanto, quando o assunto se refere ao estado hormonal na pós-menopausa e a sua implicação no componente cognitivo, a evidência científica não é consensual.

No que se refere aos efeitos do estrogénio especificamente na cognição, tem a capacidade de modular a estrutura e função do hipocampo e deste modo melhorar o reconhecimento de objetos e a capacidade de os localizar. Melhora as funções executivas dependentes do lobo frontal e tem a capacidade de melhorar a memória verbal e fluência no discurso. (84)

Este estudo utilizou as imagens de ressonância magnética funcional para avaliar a ativação frontal durante a execução de exercícios que requerem a utilização da memória de trabalho em mulheres na pós-menopausa. E comparou as imagens de mulheres tratadas durante 3 meses com E2 vs mulheres submetidas a placebo. Como resultados, demonstraram que as mulheres sob TH apresentam uma maior ativação frontal durante a execução de tarefas que requerem memória do trabalho, quando comparadas com mulheres sob placebo. Contudo, neste estudo, a ativação frontal aquando da utilização da memória verbal não revelou melhorias quando comparado com o placebo. (85) (Tabela 2)

Por um lado, há autores que através de estudos coorte sugerem que as alterações cognitivas provocadas por uma menopausa natural são quase nulas, nos casos em que a menopausa acontece na idade média habitual, por volta dos 50 anos, e quando a análise se debruça sobre a memória episódica. Os resultados mostram que a performance cognitiva quando avaliada com base na memória episódica tem um desempenho muito semelhante se compararmos o estado antes e depois da menopausa. Estes autores não conseguem, no entanto, afirmar o mesmo quando se fala numa menopausa abrupta, induzida cirurgicamente, ou nos casos em que a menopausa acontece muito antes ou depois da idade média para a ocorrência da menopausa. (86) (Tabela 2)

Por outro lado, há autores que defendem que as mulheres após a menopausa experienciam alterações cognitivas, sendo a mais frequentemente reportada, a perda de memória. Estes sintomas são mais leves e de surgimento mais progressivo quando a menopausa acontece de forma natural e espontânea, (86) do que quando acontece de forma abrupta como é o caso da ooforectomia, quer seja unilateral ou bilateral. Neste último caso verifica-se um aumento do risco de desenvolver compromissos cognitivos como por exemplo o desenvolvimento de demência. (87) Deste modo, têm sido

desenvolvidos muitos estudos a fim de se perceber se a terapêutica hormonal terá benefícios cognitivos.

Se as hormonas esteroides sexuais desempenham um papel determinante a nível cerebral no que se refere ao risco de demência e declínio cognitivo, seria de esperar que com a menopausa e a consequente diminuição destas hormonas, o declínio cognitivo fosse mais acentuado e acelerado. Além disso, era expectável que as mulheres submetidas a tratamento hormonal com estrogénio e progesterona evidenciassem melhorias no desempenho cognitivo. No entanto, a evidência ainda não é consensual, havendo alguns artigos que apoiam e comprovam a hipótese de neuroprotecção e prevenção do declínio cognitivo da terapêutica hormonal e outros que a refutam.

Este estudo, demonstra melhorias na estrutura global do cérebro (aumento do volume ventricular) durante o período em que a mulher está sujeita a terapêutica hormonal com estrogénio oral, e regressão do seu benefício finda a exposição à terapêutica. Por outro lado, mulheres submetidas a tratamento hormonal transdérmico e investigadas 7 anos após o seu término, revelaram a manutenção do volume cortical dorso-lateral pré-frontal. Sugerindo que esta terapêutica possa ter algum efeito a longo prazo no cérebro. (88) (Tabela 2) Há ainda um estudo, que recorreu a uma amostra de 126 mulheres na pós-menopausa entre os 60-89 anos, que não apresentavam demência, e que ainda não estavam submetidas a TH, e que foram analisadas retrospectivamente quanto à exposição ao estrogénio. Que demonstrou que quanto mais tempo a mulher está exposta ao estrogénio (menor tempo de amamentação, número de filhos, história prévia de terapêutica hormonal e contraceção hormonal) revela benefícios cognitivos de longa duração, bem como melhor funcionamento do cérebro. Nomeadamente estas mulheres revelaram melhorias na memória visual, verbal e de trabalho. Ou seja, este artigo defende um efeito cumulativo de neuroprotecção providenciado pela exposição ao estrogénio durante a vida da mulher. (89) (Tabela 2)

Vários estudos têm verificado melhoria no desempenho cognitivo na mulher durante e na pós-menopausa quando submetida a tratamento hormonal. (90) (91) Mulheres que tenham sido ooforectomizadas antes da menopausa espontânea, quer esta tenha sido unilateral ou bilateral, demonstraram risco aumentado de desenvolver alterações cognitivas, nomeadamente demência e DA e este risco foi tanto maior quanto menor a idade da ooforectomia. Estas mulheres, com maior risco de declínio cognitivo após ooforectomia, quando tratadas com terapêutica hormonal até à idade média da menopausa, demonstraram melhorias cognitivas e uma redução do risco de declínio cognitivo. (92) E no caso de mulheres ooforectomizadas antes da menopausa mas que

iniciaram terapêutica hormonal com estrogénio imediatamente após a intervenção, não apresentaram qualquer elevação do risco de declínio cognitivo. No entanto, mulheres ooforectomizadas antes da menopausa espontânea que não tenham sido submetidas a tratamento hormonal, verificou-se um compromisso global do desempenho cognitivo e risco de demência. (87) Assim, conclui-se que a ooforectomia antes da menopausa é um fator de risco para desenvolver demência, beneficiando estas mulheres de TH com estrogénio. (87, 93) (Tabela 2)

Por outro lado, há estudos que não só não comprovam melhorias do desempenho cognitivos com a utilização da terapêutica hormonal, como demonstram inclusivamente uma relação negativa entre a terapêutica hormonal e a performance na memória verbal. É o caso deste estudo, que analisou 180 mulheres na pós-menopausa com idades compreendidas entre os 45 e os 55 anos, em que cerca de metade recebeu TH com estrogénio e progesterona e a outra metade placebo durante 4 meses. E foram posteriormente comparados os seus questionários e testes standardizados antes e depois da toma, revelando efeito negativo a curto e longo prazo, ainda que modesto na memória verbal. (94)

Devido à disparidade de resultados, houve a necessidade de investigação dos fatores que poderiam estar na base de resultados tão divergentes. Há autores que defendem que esta discórdia se pode dever a doses e vias de administração utilizadas, diferenças na metodologia entre estudos, exposição hormonal durante a vida das participantes, intensidade dos sintomas na menopausa, bem como o tipo de estrogénio e progesterona administrado. (44)

Este estudo, The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), é um dos maiores estudos realizados até à data, e analisou 4532 mulheres na pós-menopausa, sem evidência de demência, com idade igual ou superior a 65 anos. Parte da amostra recebeu TH com EEC + acetato de medroxiprogesterona (AMP) enquanto a outra parte recebeu placebo. E verificou-se um aumento do risco cognitivo com a utilização deste tipo de terapêutica, nomeadamente, risco elevado de desenvolver demência e DA. (51, 95) (Tabela 2) Um dos pontos de vista que têm sido propostos para estes resultado são o facto da progesterona natural estar mais associada aos benefícios cognitivos com impacto positivo na cognição do que progesterona sintética, nomeadamente o AMP. (37) A maior dúvida relativamente à utilização da terapêutica hormonal e os benefícios cognitivos parece ser a que recai sobre se a utilização da progesterona traz benefícios. Apesar de alguns estudos ressaltarem alguns aspetos de neuroprotecção providenciados pela progesterona, nomeadamente a nível do hipocampo e do córtex cerebral, através das capacidades acima citadas. (96) Outros estudos que utilizaram

terapêutica hormonal em pessoas com doenças degenerativas crônicas como a DA, e que apresentam resultados desfavoráveis, justificam-nos pela utilização de progesterona na terapêutica hormonal. Isto é, estudos que demonstram que estrogénios apresentam efeitos positivos em alguns componentes cognitivos, no entanto, quando administrados em associação com progesterona, esta tem o efeito de antagonizar os efeitos positivos providenciados pelo estrogénio. (97, 98) Outros autores defendem que o tipo de progesterona utilizada faz diferença para que se evidenciem os efeitos de neuroprotecção providenciados pela progesterona. Uma vez que, a progesterona demonstra exercer neuroprotecção, já a progesterona sintética, AMP, não. (99) A dúvida persiste quando há estudos que nos mostram que em mulheres não tratadas com terapêutica hormonal, mas que evidenciavam elevados níveis basais de progesterona após a menopausa revelaram melhor desempenho na memória verbal e na cognição global. (100) (Tabela 2) Estudos realizados com ratos ooforectomizados e submetidos a terapêutica hormonal demonstram que a progesterona prejudica tanto a aprendizagem como a memória. No entanto, quando comparados os vários tipos de progestina utilizada, o levonorgestrel parece ter menor impacto negativo do que o AMP e que o acetato de noretindrona. (101) De facto, a progesterona sintética parece prejudicar os benefícios cognitivos prestados pelo estrogénio. Por outro lado, a progesterona natural parece contribuir para potenciar os efeitos de neuroprotecção providenciados pelo estrogénio. (37)

São muito poucos os estudos que analisam isoladamente os benefícios cognitivos da progesterona, no entanto, este estudo revelou melhorias na memória verbal após o tratamento com progesterona quando comparado com o placebo. E uma maior ativação com córtex pré-frontal esquerdo bem como do hipocampo direito, associados à memória visual. (37) (Tabela 2)

A teoria da janela da oportunidade

A sensibilidade cerebral às hormonas sexuais pode diminuir com o avançar da idade no decorrer da pós-menopausa. Ou seja, a diminuição dos efeitos protetores do estrogénio a nível cerebral, não se devem só à diminuição dos seus níveis séricos evidenciados nesta fase de vida da mulher, mas também a uma diminuição da expressão cerebral dos seus recetores. (102) Este dado e juntamente com a evidência de que quando a terapêutica hormonal é implementada após os 65 anos se verificava um aumento do risco de défice cognitivo, podendo potenciar o aparecimento de demência e DA, (95, 103) levou à formulação da hipótese da “janela de oportunidade”.

A Fig1. pretende explicar visualmente esta teoria. Onde se pode observar que caso a mulher na pós-menopausa não seja submetida a TH, é esperado um declínio da performance cognitiva progressivo ao longo do tempo. Contudo, com a introdução da TH numa fase específica da vida da mulher, que é a peri-menopausa, espera-se uma performance cognitiva semelhante ao período pré-menopausa da mulher, e que o seu declínio só se inicie mais tarde e de forma mais lenta. Por outro lado, se a TH for introduzida numa fase mais tardia da pós-menopausa, não é possível prever como será a evolução da performance cognitiva da mulher. Podendo inclusivamente, esta terapêutica se revelar prejudicial.

Esta teoria tem sido sustentada por alguns estudos, que demonstram a existência deste tempo ótimo para a introdução da terapêutica hormonal, de forma a conseguirmos tirar partido dos seus benefícios cognitivos. (62) Período depois do qual, esta terapêutica poderá causar mais efeitos deletérios do que benéficos. (104, 105) O período de tempo que é aparentemente mais favorável para a introdução desta terapêutica situa-se entre a peri-menopausa e a menopausa. (69) A duração da terapêutica hormonal para que se evidencie esta neuroprotecção, ainda não está bem estabelecida. Havendo autores que defendem que esta não deve ser superior a 6 meses, caso o seu uso seja exclusivamente para a manutenção da cognição e prevenção de demência. (106) No entanto há autores que demonstram esta neuroprotecção com períodos mais longos, nomeadamente 2-3 anos. (62) (Tabela 2) Há ainda autores que conseguem demonstrar que a utilização da TH neste período específico, a peri-menopausa, tenha impacto a longo prazo com efeito neuro-protetor, nomeadamente pelo aumento de ER α no hipocampo. (107)

Uma outra possível explicação para a existência desta janela de oportunidade tem que ver com a hipótese de que o estímulo estrogénico em células que já não se encontram saudáveis pode exacerbar a disfunção mitocondrial e perturbar a homeostase do cálcio, mecanismos presentes na patofisiologia da DA. (108) (Tabela 2)

Esta teoria tem sido utilizada para refutar grandes estudos como o WHIMS, que demonstraram não existir benefício cognitivo com a TH, uma vez que na grande maioria dos estudos que comprovam não existir este benefício, a amostra utilizada apenas incluía mulheres com mais de 65 anos. (104)

Um aspeto a ter em conta, relativamente à terapêutica hormonal é o facto de esta estar associada a um maior risco desenvolver doença cardiovascular, nomeadamente AVC. (109) Até a menopausa o AVC tem maior incidência e pior prognóstico nos homens, situação que reverte após a menopausa, (10) a partir de onde a mulher passa a ter eventos mais severos e pior prognóstico. A menopausa é

considerada um fator de risco para a ocorrência de AVC, uma vez que o seu estado hormonal é considerado protetor até esta fase, por diversos mecanismos entre os quais a capacidade de diminuição da neuro-inflamação, diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, influência na cascata patológica isquêmica e apoptose. (110) No entanto, a terapia hormonal após a menopausa está associada ao aumento do desenvolvimento de AVC pelo que a sua utilização deve ser o mais precoce e breve possível, para que sejam retirados benefícios desta terapia com o menor número de efeitos adversos possível, aspecto que constitui mais um dado a favor da teoria da janela de oportunidade.

Conclusão

Este trabalho teve como objetivos compreender a influência das hormonas esteroides sexuais a nível cerebral, bem como, analisar as principais alterações cognitivas na menopausa e se estas seriam ou não vulneráveis à intervenção da terapêutica hormonal quer como prevenção no seu aparecimento quer como tratamento. Perante este tema tão controverso, muito tem sido discutido e investigado nos últimos anos, contudo, ainda não existe um consenso, sendo necessário mais investigação nesta área.

No que se refere às alterações cognitivas na menopausa, a demência e a DA são as principais alterações, (44) existem possíveis explicações para a sua manifestação na menopausa através da ação direta das alterações hormonais sobre o SNC e outras secundárias a outras manifestações neurológicas da pós-menopausa.

Relativamente aos mecanismos etiopatológicos da demência e DA, poderão ser justificados pelas alterações hormonais na medida em que o estrogénio tem demonstrado capacidade de regular a acumulação de proteína β -amiloide, (56) diminuir agregados de proteína Tau, (57) e manter a homeostase do cálcio intracelular, (58) mecanismos envolvidos na etiopatogénese da DA.

Quanto às outras manifestações neurológicas da pós-menopausa que podem influenciar alterações cognitivas durante a menopausa, estas são as alterações no padrão do sono e os sintomas depressivos e de ansiedade. O sono, pode ser influenciado por diversas hormonas, não só as esteroides sexuais, no entanto a sua ação direta sobre o cérebro não parece ser suficiente para provocar as alterações no seu padrão como as verificadas na menopausa. (4) Contudo, sabe-se que os afrontamentos noturnos, intimamente relacionados com a quebra de E2, são um grande contributo para provocar despertares noturnos, alterando o padrão de sono habitual. (68) Por outro lado, distúrbios crónicos do sono são fator de risco para desenvolver DA, a principal alteração cognitiva associada à menopausa. (74) Os sintomas depressivos e ansiedade ao provocar uma elevação do cortisol endógeno estão a contribuir para o possível desenvolvimento de demência e DA. (38) Dado que, e esta elevação tem sido associada a repercussões na memória verbal, principal preditor de desenvolvimento destas patologias. (41)

A hipótese de neuroproteção conferida pela terapêutica hormonal surge no contexto da descoberta de algumas ações cerebrais providenciadas pelas hormonas esteroides sexuais. Assim, têm sido demonstradas capacidades de regulação do sistema de serotonina e modulação da neurotransmissão de acetilcolina, (21) intervenção na

regulação da função mitocondrial (22) assim como atividade no hipocampo (24) e sistema vascular cerebral (25) a cargo do estrogénio. E, a progesterona tem demonstrado capacidade de influência cerebral quanto à diminuição da neuro-inflamação, (34) mielinização (35) e sinaptogénese, regulação mitocondrial. (32) Todas funções importantes para a neuro regulação e homeostasia cerebral.

No que se refere ao benefício cognitivo com a utilização da terapêutica hormonal, tem sido amplamente estudado e a sua evolução não tem sido linear. No início, quando começaram a surgir os primeiros estudos nesta área, havia um grande otimismo e expectativa na terapêutica hormonal, na medida em que estes tratamentos se esperavam revolucionários no que se refere à abordagem das alterações cognitivas verificadas na menopausa. Fase que terminou rapidamente com a publicação de alguns estudos que refutavam esta questão. (95) Posteriormente e mais recentemente começaram a surgir novas teorias nomeadamente a hipótese da janela de oportunidade, (105) o que levou a que se interpretassem os resultados publicados nos estudos anteriores de forma mais crítica, e abriu espaço a que se investisse em mais investigação nesta área. Neste momento, encontramos-nos na fase de investigação, onde ainda existe muita incerteza, mas onde se começam a formular hipóteses. Não obstante, a investigação nesta área precisa continuar para que se caminhe para um consenso.

A terapêutica hormonal utilizada na pós-menopausa, tem as suas indicações bem explícitas para o controlo de alguns sintomas, principalmente os vasomotores. (68) No entanto, também apresenta os seus efeitos indesejáveis, nomeadamente o risco de desenvolver cancro da mama, do endométrio, do pulmão e do ovário; AVC e tromboembolismo. (111) É precisamente pelos efeitos adversos desta terapêutica que a sua utilização com fim neuroprotetor e de forma profilática, seja um tema tão controverso. Dado que a linha que separa o benefício do malefício parece ser muito ténue.

Apesar destas descobertas e do número crescente de estudos que revelam poder existir uma relação positiva entre a utilização da terapêutica hormonal e os benefícios cognitivos, ainda não é recomendada a sua utilização de forma profilática para as alterações cognitivas, como a DA e a demência. Têm sido formuladas algumas hipóteses relativamente às condições sob as quais a terapêutica hormonal se revela mais protetora do que nefasta, nomeadamente tem ganho força a teoria da janela da oportunidade, onde se acredita que a utilização da terapêutica hormonal na transição para a menopausa ou na pós menopausa recente, por um curto período de tempo, tenha efeitos duradouros na neuroprotecção cognitiva. (107)

Quanto à terapêutica hormonal e a sua aplicação noutras vertentes como alterações de humor, sintomas depressivos e ansiedade tem-se verificado que embora existam alguns estudos que revelam benefícios da terapêutica hormonal (78) nestas áreas a sua utilização com esta indicação não é consensual, nem aconselhada. Por outro lado, relativamente à utilização da terapêutica hormonal aquando de alterações do sono verificadas na menopausa existe um maior consenso, nomeadamente quando estas alterações de sono surgem no contexto de sintomas vasomotores. (69) Onde se verificam francas melhorias com a utilização da terapêutica hormonal.

Os aspetos que parecem ser mais consensuais atualmente são o facto de quanto mais tardia é a implementação da terapêutica hormonal, mais efeitos adversos cognitivos a mulher experiencia. Outro aspeto também consensual é o facto de apesar do crescente número de estudos que revela associações positivas entre a terapêutica hormonal e as alterações cognitivas na menopausa ainda não se aconselha a sua utilização de forma profilática para o declínio cognitivo, pelos seus efeitos adversos e pela falta de evidência a seu favor.

Tabelas

Tabela 1. Sistematização dos artigos sobre TH e DA e demência

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Tamanho da amostra	Conclusões
Baldereschi M, 1998 (52)	Estudo coorte	Avaliar o benefício da TH com estrogênio e a DA.	2816 mulheres na pós-menopausa, com idades entre os 65-84 anos.	Suporta a teoria da utilização da TH com estrogênio para reduzir a prevalência da DA na mulher pós-menopausa.
Paganini-Hill A, 1996. (53)	Estudo coorte	Avaliar os efeitos do estrogênio em diferentes doses e formulações e o risco de desenvolver DA em mulheres pós-menopausa.	6348 mulheres na pós-menopausa.	Risco de desenvolver DA e demência é menor nas mulheres que utilizaram TH com estrogênio comparativamente a mulheres que não utilizaram TH.
Wharton W, 2011 (54)	RCT	Avaliar os efeitos e doses de TH em mulheres com DA.	43 mulheres na pós-menopausa com DA.	TH revela efeitos positivos principalmente na memória visual e semântica em mulheres pós-menopausa com DA.
Kantarci K, 2016 (55)	RCT	Investigar os efeitos da TH na deposição de β -amiloide em mulheres na pós-menopausa recente.	727 mulheres na pós-menopausa com idades entre os 42 anos e os 59 anos.	A TH com 17β -estradiol transdérmico em mulheres na pós-menopausa recente, revela diminuição na deposição de proteína β -amiloide.

Petanceska SS, 2000 (56)	Estudo coorte	Avaliar a influencia da TH no metabolismo de β - amiloide.	34 Ratos.	O tratamento com E2 demonstra diminuição da deposição de A β , bem como revela-se preventivo no aparecimento da DA na pós-menopausa.
Lee JH, 2013 (57)	Artigo de revisão	Efeitos da TH com estrogénio na deposição de β - amiloide e agregação de proteínas tau na DA.		Efeitos benéficos promovidos pelo estrogénio pela sua capacidade de diminuir os níveis de A β e atraso na agregação das proteínas Tau.
Zhao L, 2007 (58)	Artigo de revisão	Analisar os mecanismos pelos quais os recetores de estrogénio promovem neuroprotecção.		O ER α e o ER β desempenham um papel equivalentemente importante na mediação de neuroprotecção através da participação na neuro regulação do cálcio.
Engler-Chiurazzi EB, 2016 (59)	Artigo de revisão	Analisar a ação neuroprotetora na DA e AVC.		Benefício cognitivo com bom impacto no sistema colinérgico através da utilização da TH em ratos após ooforectomia.
Shao H, 2012 (60)	RCT	Avaliar a associação de TH (duração, formulação) com a DA.	1768 mulheres na pós-menopausa.	Redução do risco de desenvolver DA em 30% em mulheres submetidas a TH durante um mínimo de 5 anos e após a menopausa. Redução não demonstrada quando a TH foi iniciada já decorridos mais do que 5 anos da menopausa.

Tabela 2. Sistematização dos artigos benefícios cognitivos providenciados pela TH e janela de oportunidade.

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Tamanho da amostra	Conclusões
Berent-Spillson A, 2015 (37)	RCT	Avaliar os efeitos da TH na função cognitiva visual e verbal através da RM funcional.	29 mulheres na pós-menopausa	Mulheres submetidas a 90 dias de TH com progesterona revelaram capacidade de maior ativação do córtex pré-frontal esquerdo, hipocampo direito, e memória visual, quando comparado com mulheres submetidas ao placebo.
Dumas JA, 2010 (85)	RCT	Avaliar a capacidade do estradiol modular a utilização da informação relacionada com a memória do trabalho e memória verbal em mulheres pós-menopausa.	20 mulheres saudáveis na pós-menopausa.	Mulheres tratadas com Estrogénio vs placebo, durante 3 meses, revelaram, através de RM funcional maior atividade do lobo frontal aquando da utilização de memória de trabalho. A utilização de memória verbal não demonstrou diferenças entre mulheres sob TH vs placebo.
Henderson VW,2003. (86)	Estudo coorte	Avaliar a influência do estrogénio na memória verbal.	326 mulheres entre os 52 e os 63 anos.	A memória verbal episódica não é substancialmente afetada pela menopausa espontânea.
Rocca WA, 2007 (87)	Estudo coorte	Avaliar o impacto da ooforectomia antes da menopausa no compromisso cognitivo e desenvolvimento de demência.	813 mulheres ooforectomizadas unilateralmente, 676 mulheres ooforectomizadas bilateralemnte.	Mulheres ooforectomizadas antes da menopausa apresentam maior risco de desenvolver alterações cognitivas como demência. Risco que é tanto maior quanto menor a idade da ooforectomia.

Kantarci K, 2018 (88)	RCT	Avaliar o impacto da TH na estrutura cerebral e cognição.	727 mulheres com idades entre os 42 e os 59 anos.	Regressão da estrutura cerebral global em mulheres submetidas a TH com estrogénio oral. Manutenção dos efeitos cerebrais da TH com estrogénio transdérmico após 7 anos do tratamento.
Tierney MC, 2013 (89)	RCT	Investigar os efeitos cumulativos a longo prazo da exposição ao estrogénio na memória em mulheres na pós-menopausa.	126 mulheres não dementes na pós-menopausa espontânea com idades compreendidas entre os 60 e os 89 anos.	Efeitos cumulativos da exposição ao estrogénio quer endógeno quer exógeno na neuroprotecção e benefício cognitivo. Períodos reprodutivos mais longos associados a melhor memória verbal, de trabalho e visual.
Phung TK, 2010. (92)	Estudo coorte	Verificar se há associação entre a histerectomia e o desenvolvimento de demência.	1 527 072 mulheres com mais de 40 anos.	Mulheres hysterectomizadas mas não ooforectomizadas, antes da menopausa, não apresentam elevação do risco de desenvolver demência. Mulheres ooforectomizadas uni ou bilateralmente apresentam este risco aumentado.
Rocca WA, 2014 (93)	Artigo de revisão	Analisar o efeito da TH a nível cerebral, consoante o tipo de menopausa, e a fase recente vs tardia da menopausa.	Revisão de 3 estudos.	Mulheres ooforectomizadas antes dos 49 anos que tenham recebido TH com estrogénio pelo menos até os 50 anos, não demonstraram elevação do risco de compromisso cognitivo.
Maki PM, 2007 (94)	RCT	Avaliar a implicação da TH em mulheres pós-menopausa recente.	180 mulheres na pós-menopausa com idades entre os 45-55 anos.	Da comparação da exposição a TH vs placebo em mulheres na pós-menopausa não houve diferença na qualidade de vida e na cognição no geral, exceto na memória verbal, onde mulheres submetidas a TH revelaram pior desempenho.

Shumaker SA, 2003 (95)	RCT	Avaliar o impacto da TH combinada na incidência da demência e compromisso cognitivo em mulheres na pós-menopausa.	4532 mulheres na pós-menopausa com idade igual ou superior a 65 anos.	Aumento do risco de desenvolver demência e DA em mulheres com idade superior a 65 anos submetidas a TH com estrogénio + progesterona.
Carroll JC, 2007 (98)	Estudo caos- controlo	Investigar a influencia da TH com estrogénio e combinada na acumulação de proteína A β .	70 ratos ooforectomizados.	Efeitos de neuroprotecção em ratos ooforectomizados promovidos pelo estrogénio. Os mesmos efeitos não se verificaram com a utilização de TH combinada.
Henderson VW, 2013 (100)	Estudo comparativo	Perceber as implicações das variações hormonais endógenas em mulheres nas pós-menopausa não submetidas a TH.	643 mulheres na pós-menopausa.	Concentração de progesterona endógena basal, correlacionada positivamente com a memória verbal e cognição global em mulheres na pós-menopausa recente (<6anos).
Braden BB, 2017 (101)	Estudo comparativo	Explorar as implicações cognitivas da progesterona vs estrogénio na TH.	33 ratos ooforectomizados.	AMP e acetato de noretindrona revelam prejudicar a aprendizagem de ratos ooforectomizados. Enquanto o levonorgestrel facilita a aprendizagem
Bagger YZ, 2005 (62)	RCT	Avaliar o impacto cognitivo da administração de TH até 2-3 anos após o início da menopausa.	343 mulheres na pós-menopausa.	Administração de TH durante curtos períodos, em mulheres na menopausa precoce revelaram neuroprotecção a longo prazo, para as alterações cognitivas.
Mott NN, 2013 (102)	Artigo de revisão	Reanalise do estudo WHIMS, a fim de perceber a importância da idade de início da TH na mulher pós-menopausa.		A idade influencia a expressão de RE.

Zhang T, 2016 (103)	RCT	Efeito cerebral (hipocampo e lobo frontal) da TH na pós-menopausa.	1424 mulheres na pós-menopausa.	TH representa compromisso cognitivo e desenvolvimento de demência em mulheres pós-menopausa mais velhas.
Espeland MA, (105)	RCT	Avaliar os efeitos cognitivos a longo prazo da TH.	1376 mulheres na pós-menopausa recente (50-54anos). 2880 mulheres na pós-menopausa tardia (65-79 anos).	TH utilizada em mulheres 50-54 anos representam uma melhoria cognitiva. Quando utilizada em mulheres entre os 65-79 representa um rebote da função cognitiva global.
Hogervorst E, 2013 (106)	Artigo de revisão	Analisar o benefício cognitivo da utilização de TH, bem como a melhor idade para a sua implementação.		Neuroprotecção evidenciada pelo uso de TH com estrogénio por curtos períodos de tempos (<6 meses), em mulheres pós-menopausa, sem demência.
Daniel JM, 2015 (107)	Artigo de revisão	Analisar a janela crítica de oportunidade.		Aumento da expressão de Era no hipocampo, após 40 dias de administração de TH, em mulheres ooforectomizadas.
Brinton RD, 2008 (108)	Artigo de revisão	Analisar o impacto da ação estrogénica em células saudáveis vs não saudáveis.		A sujeição a TH a células não saudáveis induz mais dano celular.

Siglas: A β : β - amiloide; AVC: acidente vascular cerebral; DA: Doença de alzheimer; E2: estrogénio; Era: estrogen receptor α ; Er β : estrogen receptor β ; RCT: randomized controlled trial; RE: recetores de estrogénio; RM: ressonância magnética; TH: terapêutica hormonal.

Figura

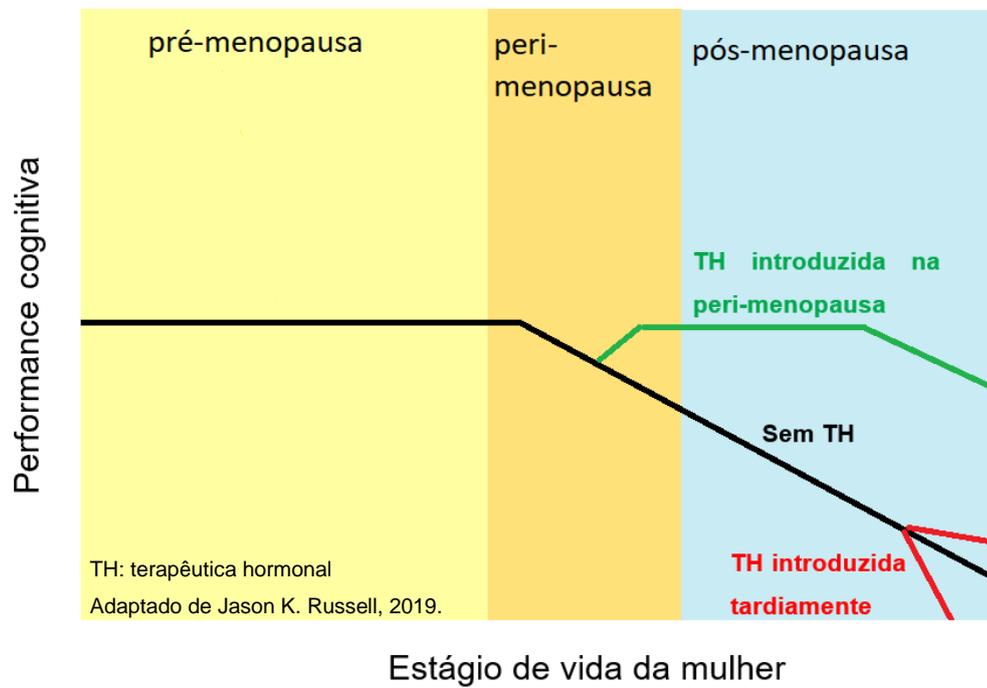


Fig. 1 – Potenciais efeitos da introdução da terapêutica hormonal nos diferentes estágios da vida da mulher na performance cognitiva

Agradecimentos

Realizar um Trabalho Final de Mestrado, apesar de ser um trabalho solitário, reúne contributos de várias pessoas, sem as quais não seria possível executá-lo.

À Doutora Maria João Carvalho, orientadora deste trabalho, agradeço ter aceitado o desafio, a partilha de saberes, a disponibilidade e dedicação que sempre demonstrou.

À minha família, mãe, pai, irmão, agradeço a força, ânimo e apoio incondicional em todos os momentos da minha vida e ainda mais neste. Um obrigado nunca será suficiente.

Ao João Pedro, reconheço e agradeço a paciência, o alento, o suporte e companheirismo em todos os momentos.

Aos meus amigos no geral, e em particular à Carolina e Margarida, pela partilha desta jornada, muito obrigada.

Bibliografia

1. Ramalho I. Menopausa. In: Coimbra IdUd, editor. Lições de Ginecologia. 1ª ed: Coimbra University Press; 2020. p. 65-73.
2. Rodrigues Â. Ciclo menstrual. In: Coimbra IdUd, editor. Lições de Ginecologia. 1ª ed: Coimbra University Press; 2020. p. 43- 57.
3. Ling's Ba. Obstetrics and Gynecology. In: Kluwer W, editor. Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology. 8th edition ed. Collaboration with American College of Obstetricians and Gynecologists 2019. p. 838-56.
4. Ameratunga D, Goldin J, Hickey M. Sleep disturbance in menopause. Intern Med J. 2012;42(7):742-7.
5. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. Med Clin North Am. 2015;99(3):521-34.
6. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(4):199-215.
7. Gwenith G. Fisher MC, Dorey S. Chaffee,. Work Across the Lifespan. 1 ed. Press A, editor. ScienceDirect: Academic Press; 2019. 664 p.
8. Silva I, Naftolin F. Brain health and cognitive and mood disorders in ageing women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2013;27(5):661-72.
9. Kwakowsky A, Milne MR, Waldvogel HJ, Faull RL. Effect of Estradiol on Neurotrophin Receptors in Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Relevance for Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. 2016;17(12).
10. Céspedes Rubio Á E, Pérez-Alvarez MJ, Lapuente Chala C, Wandosell F. Sex steroid hormones as neuroprotective elements in ischemia models. J Endocrinol. 2018;237(2):R65-r81.
11. Prokai-Tatrai K, Prokai L. A Novel Prodrug Approach for Central Nervous System-Selective Estrogen Therapy. Molecules. 2019;24(22).
12. Eyster KM. The Estrogen Receptors: An Overview from Different Perspectives. Methods Mol Biol. 2016;1366:1-10.

13. Henderson VW. Action of estrogens in the aging brain: dementia and cognitive aging. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(10):1077-83.
14. Lai YJ, Yu D, Zhang JH, Chen GJ. Cooperation of Genomic and Rapid Nongenomic Actions of Estrogens in Synaptic Plasticity. *Mol Neurobiol*. 2017;54(6):4113-26.
15. Vajaria R, Vasudevan N. Is the membrane estrogen receptor, GPER1, a promiscuous receptor that modulates nuclear estrogen receptor-mediated functions in the brain? *Horm Behav*. 2018;104:165-72.
16. Woolley CS. Acute effects of estrogen on neuronal physiology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2007;47:657-80.
17. Fester L, Rune GM. Sexual neurosteroids and synaptic plasticity in the hippocampus. *Brain Res*. 2015;1621:162-9.
18. Charlier TD, Cornil CA, Patte-Mensah C, Meyer L, Mensah-Nyagan AG, Balthazart J. Local modulation of steroid action: rapid control of enzymatic activity. *Front Neurosci*. 2015;9:83.
19. Paletta P, Sheppard PAS, Matta R, Ervin KSJ, Choleris E. Rapid effects of estrogens on short-term memory: Possible mechanisms. *Horm Behav*. 2018;104:88-99.
20. McEwen BS. Invited review: Estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J Appl Physiol (1985)*. 2001;91(6):2785-801.
21. Gava G, Orsili I, Alvisi S, Mancini I, Seracchioli R, Meriggiola MC. Cognition, Mood and Sleep in Menopausal Transition: The Role of Menopause Hormone Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10).
22. ThyagaRajan S, Hima L, Pratap UP, Priyanka HP, Vasantharekha R. Estrogen-induced neuroimmunomodulation as facilitator of and barrier to reproductive aging in brain and lymphoid organs. *J Chem Neuroanat*. 2019;95:6-12.
23. Alexander A, Irving AJ, Harvey J. Emerging roles for the novel estrogen-sensing receptor GPER1 in the CNS. *Neuropharmacology*. 2017;113(Pt B):652-60.
24. Hillerer KM, Slattery DA, Pletzer B. Neurobiological mechanisms underlying sex-related differences in stress-related disorders: Effects of neuroactive steroids on the hippocampus. *Front Neuroendocrinol*. 2019;55:100796.
25. Engler-Chiurazzi EB, Brown CM, Povroznik JM, Simpkins JW. Estrogens as neuroprotectants: Estrogenic actions in the context of cognitive aging and brain injury. *Prog Neurobiol*. 2017;157:188-211.

26. Villa A, Vegeto E, Poletti A, Maggi A. Estrogens, Neuroinflammation, and Neurodegeneration. *Endocr Rev.* 2016;37(4):372-402.
27. Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(1):8-30.
28. Del Río JP, Alliende MI, Molina N, Serrano FG, Molina S, Vigil P. Steroid Hormones and Their Action in Women's Brains: The Importance of Hormonal Balance. *Front Public Health.* 2018;6:141.
29. Azcoitia I, Barreto GE, Garcia-Segura LM. Molecular mechanisms and cellular events involved in the neuroprotective actions of estradiol. Analysis of sex differences. *Front Neuroendocrinol.* 2019;55:100787.
30. Giatti S, Melcangi RC, Pesaresi M. The other side of progestins: effects in the brain. *J Mol Endocrinol.* 2016;57(2):R109-26.
31. Guerra-Araiza C, Cerbón MA, Morimoto S, Camacho-Arroyo I. Progesterone receptor isoforms expression pattern in the rat brain during the estrous cycle. *Life Sci.* 2000;66(18):1743-52.
32. Rossetti MF, Cambiasso MJ, Holschbach MA, Cabrera R. Oestrogens and Progestagens: Synthesis and Action in the Brain. *J Neuroendocrinol.* 2016;28(7).
33. Theis V, Theiss C. Progesterone Effects in the Nervous System. *Anat Rec (Hoboken).* 2019;302(8):1276-86.
34. Pettus EH, Wright DW, Stein DG, Hoffman SW. Progesterone treatment inhibits the inflammatory agents that accompany traumatic brain injury. *Brain Res.* 2005;1049(1):112-9.
35. De Nicola AF, Gonzalez SL, Labombarda F, González Deniselle MC, Garay L, Guennoun R, et al. Progesterone treatment of spinal cord injury: Effects on receptors, neurotrophins, and myelination. *J Mol Neurosci.* 2006;28(1):3-15.
36. Guennoun R, Labombarda F, Gonzalez Deniselle MC, Liere P, De Nicola AF, Schumacher M. Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: response to injury and implication for neuroprotection. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;146:48-61.
37. Berent-Spillson A, Briceno E, Pinsky A, Simmen A, Persad CC, Zubieta JK, et al. Distinct cognitive effects of estrogen and progesterone in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;59:25-36.
38. Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause and cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(3):519-35.

39. Davey DA. Alzheimer's disease, dementia, mild cognitive impairment and the menopause: a 'window of opportunity'? *Womens Health (Lond)*. 2013;9(3):279-90.
40. Cordell CB, Borson S, Boustani M, Chodosh J, Reuben D, Verghese J, et al. Alzheimer's Association recommendations for operationalizing the detection of cognitive impairment during the Medicare Annual Wellness Visit in a primary care setting. *Alzheimers Dement*. 2013;9(2):141-50.
41. Blacker D, Lee H, Muzikansky A, Martin EC, Tanzi R, McArdle JJ, et al. Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Arch Neurol*. 2007;64(6):862-71.
42. Tierney MC, Moineddin R, McDowell I. Prediction of all-cause dementia using neuropsychological tests within 10 and 5 years of diagnosis in a community-based sample. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(4):1231-40.
43. 2008 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2008;4(2):110-33.
44. Pike CJ, Carroll JC, Rosario ER, Barron AM. Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2009;30(2):239-58.
45. Manly JJ, Merchant CA, Jacobs DM, Small SA, Bell K, Ferin M, et al. Endogenous estrogen levels and Alzheimer's disease among postmenopausal women. *Neurology*. 2000;54(4):833-7.
46. Galea LAM, Frick KM, Hampson E, Sohrabji F, Choleris E. Why estrogens matter for behavior and brain health. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;76(Pt B):363-79.
47. Singh M, Meyer EM, Millard WJ, Simpkins JW. Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in female sprague-dawley rats. . *Brain Research: Brain Research*; 1994. p. 305-12.
48. Zaborszky L, Csordas A, Mosca K, Kim J, Gielow MR, Vadasz C, et al. Neurons in the basal forebrain project to the cortex in a complex topographic organization that reflects corticocortical connectivity patterns: an experimental study based on retrograde tracing and 3D reconstruction. *Cereb Cortex*. 2015;25(1):118-37.
49. Bora SH, Liu Z, Kecojevic A, Merchenthaler I, Koliatsos VE. Direct, complex effects of estrogens on basal forebrain cholinergic neurons. *Exp Neurol*. 2005;194(2):506-22.
50. Zhao L, Wu TW, Brinton RD. Estrogen receptor subtypes alpha and beta contribute to neuroprotection and increased Bcl-2 expression in primary hippocampal neurons. *Brain Res*. 2004;1010(1-2):22-34.

51. Nilsen J, Diaz Brinton R. Mechanism of estrogen-mediated neuroprotection: regulation of mitochondrial calcium and Bcl-2 expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(5):2842-7.
52. Baldereschi M, Di Carlo A, Lepore V, Bracco L, Maggi S, Grigoletto F, et al. Estrogen-replacement therapy and Alzheimer's disease in the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*. 1998;50(4):996-1002.
53. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*. 1996;156(19):2213-7.
54. Wharton W, Baker LD, Gleason CE, Dowling M, Barnet JH, Johnson S, et al. Short-term hormone therapy with transdermal estradiol improves cognition for postmenopausal women with Alzheimer's disease: results of a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(3):495-505.
55. Kantarci K, Lowe VJ, Lesnick TG, Tosakulwong N, Bailey KR, Fields JA, et al. Early Postmenopausal Transdermal 17 β -Estradiol Therapy and Amyloid- β Deposition. *J Alzheimers Dis*. 2016;53(2):547-56.
56. Petanceska SS, Nagy V, Frail D, Gandy S. Ovariectomy and 17beta-estradiol modulate the levels of Alzheimer's amyloid beta peptides in brain. *Neurology*. 2000;54(12):2212-7.
57. Lee JH, Jiang Y, Han DH, Shin SK, Choi WH, Lee MJ. Targeting estrogen receptors for the treatment of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2014;49(1):39-49.
58. Zhao L, Brinton RD. Estrogen receptor alpha and beta differentially regulate intracellular Ca(2+) dynamics leading to ERK phosphorylation and estrogen neuroprotection in hippocampal neurons. *Brain Res*. 2007;1172:48-59.
59. Engler-Chiurazzi EB, Singh M, Simpkins JW. Reprint of: From the 90's to now: A brief historical perspective on more than two decades of estrogen neuroprotection. *Brain Res*. 2016;1645:79-82.
60. Shao H, Breitner JC, 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(18):1846-52.
61. Gillies GE, McArthur S. Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines. *Pharmacol Rev*. 2010;62(2):155-98.

62. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause*. 2005;12(1):12-7.
63. Speth RC, D'Ambra M, Ji H, Sandberg K. A heartfelt message, estrogen replacement therapy: use it or lose it. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(6):H1765-h78.
64. Georgakis MK, Kalogirou EI, Diamantaras AA, Daskalopoulou SS, Munro CA, Lyketsos CG, et al. Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;73:224-43.
65. Hajali V, Andersen ML, Negah SS, Sheibani V. Sex differences in sleep and sleep loss-induced cognitive deficits: The influence of gonadal hormones. *Horm Behav*. 2019;108:50-61.
66. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):497-515.
67. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:115-20.
68. Baker FC, Sattari N, de Zambotti M, Goldstone A, Alaynick WA, Mednick SC. Impact of sex steroids and reproductive stage on sleep-dependent memory consolidation in women. *Neurobiol Learn Mem*. 2019;160:118-31.
69. Russell JK, Jones CK, Newhouse PA. The Role of Estrogen in Brain and Cognitive Aging. *Neurotherapeutics*. 2019;16(3):649-65.
70. Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Geller SE. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause*. 2008;15(5):848-56.
71. Miller VM, Naftolin F, Asthana S, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? *Menopause*. 2019;26(9):1071-84.
72. Joffe H, Massler A, Sharkey KM. Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. *Semin Reprod Med*. 2010;28(5):404-21.
73. Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol*. 2014;13(10):1017-28.
74. Chedraui P, Pérez-López FR. Metabolic syndrome during female midlife: what are the risks? *Climacteric*. 2019;22(2):127-32.

75. Llaneza P, García-Portilla MP, Llaneza-Suárez D, Armott B, Pérez-López FR. Depressive disorders and the menopause transition. *Maturitas*. 2012;71(2):120-30.
76. Sandilyan MB, Dening T. Mental health around and after the menopause. *Menopause Int*. 2011;17(4):142-7.
77. Soares CN. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause*. 2014;21(2):198-206.
78. Soares CN. Depression in peri- and postmenopausal women: prevalence, pathophysiology and pharmacological management. *Drugs Aging*. 2013;30(9):677-85.
79. Zsido RG, Villringer A, Sacher J. Using positron emission tomography to investigate hormone-mediated neurochemical changes across the female lifespan: implications for depression. *Int Rev Psychiatry*. 2017;29(6):580-96.
80. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, et al. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med*. 2015;12(6):e1001833; discussion e.
81. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2004;55(4):406-12.
82. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, Gostout BS, Bower JH, Maraganore DM, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2008;15(6):1050-9.
83. Bayer U, Hausmann M. Sex hormone therapy and functional brain plasticity in postmenopausal women. *Neuroscience*. 2011;191:118-28.
84. Pertesi S, Coughlan G, Puthusserypady V, Morris E, Hornberger M. Menopause, cognition and dementia - A review. *Post Reprod Health*. 2019;25(4):200-6.
85. Dumas JA, Kutz AM, Naylor MR, Johnson JV, Newhouse PA. Increased memory load-related frontal activation after estradiol treatment in postmenopausal women. *Horm Behav*. 2010;58(5):929-35.
86. Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology*. 2003;60(8):1369-71.
87. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69(11):1074-83.

88. Kantarci K, Tosakulwong N, Lesnick TG, Zuk SM, Lowe VJ, Fields JA, et al. Brain structure and cognition 3 years after the end of an early menopausal hormone therapy trial. *Neurology*. 2018;90(16):e1404-e12.
89. Tierney MC, Ryan J, Ancelin ML, Moineddin R, Rankin S, Yao C, et al. Lifelong estrogen exposure and memory in older postmenopausal women. *J Alzheimers Dis*. 2013;34(3):601-8.
90. Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG, Kokmen E. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. *Neurology*. 1999;52(5):965-70.
91. Nilsen J, Brinton RD. Impact of progestins on estrogen-induced neuroprotection: synergy by progesterone and 19-norprogesterone and antagonism by medroxyprogesterone acetate. *Endocrinology*. 2002;143(1):205-12.
92. Phung TK, Waltoft BL, Laursen TM, Settnes A, Kessing LV, Mortensen PB, et al. Hysterectomy, oophorectomy and risk of dementia: a nationwide historical cohort study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(1):43-50.
93. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;389(1-2):7-12.
94. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology*. 2007;69(13):1322-30.
95. 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: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003;289(20):2651-62.
96. Siddiqui AN, Siddiqui N, Khan RA, Kalam A, Jabir NR, Kamal MA, et al. Neuroprotective Role of Steroidal Sex Hormones: An Overview. *CNS Neurosci Ther*. 2016;22(5):342-50.
97. Aguirre CC, Baudry M. Progesterone reverses 17beta-estradiol-mediated neuroprotection and BDNF induction in cultured hippocampal slices. *Eur J Neurosci*. 2009;29(3):447-54.
98. Carroll JC, Rosario ER, Chang L, Stanczyk FZ, Oddo S, LaFerla FM, et al. Progesterone and estrogen regulate Alzheimer-like neuropathology in female 3xTg-AD mice. *J Neurosci*. 2007;27(48):13357-65.

99. Singh M, Su C. Progesterone and neuroprotection. *Horm Behav.* 2013;63(2):284-90.
100. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, McCleary CA, Stanczyk FZ, Karim R, et al. Cognition, mood, and physiological concentrations of sex hormones in the early and late postmenopause. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(50):20290-5.
101. Braden BB, Andrews MG, Acosta JI, Mennenga SE, Lavery C, Bimonte-Nelson HA. A comparison of progestins within three classes: Differential effects on learning and memory in the aging surgically menopausal rat. *Behav Brain Res.* 2017;322(Pt B):258-68.
102. Mott NN, Pak TR. Estrogen signaling and the aging brain: context-dependent considerations for postmenopausal hormone therapy. *ISRN Endocrinol.* 2013;2013:814690.
103. Zhang T, Casanova R, Resnick SM, Manson JE, Baker LD, Padual CB, et al. Effects of Hormone Therapy on Brain Volumes Changes of Postmenopausal Women Revealed by Optimally-Discriminative Voxel-Based Morphometry. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150834.
104. Craig MC, Maki PM, Murphy DG. The Women's Health Initiative Memory Study: findings and implications for treatment. *Lancet Neurol.* 2005;4(3):190-4.
105. Espeland MA, Rapp SR, Manson JE, Goveas JS, Shumaker SA, Hayden KM, et al. Long-term Effects on Cognitive Trajectories of Postmenopausal Hormone Therapy in Two Age Groups. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(6):838-45.
106. Hogervorst E. Effects of gonadal hormones on cognitive behaviour in elderly men and women. *J Neuroendocrinol.* 2013;25(11):1182-95.
107. Daniel JM, Witty CF, Rodgers SP. Long-term consequences of estrogens administered in midlife on female cognitive aging. *Horm Behav.* 2015;74:77-85.
108. Brinton RD. The healthy cell bias of estrogen action: mitochondrial bioenergetics and neurological implications. *Trends Neurosci.* 2008;31(10):529-37.
109. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med.* 2012;157(2):104-13.
110. Schreihofner DA, Ma Y. Estrogen receptors and ischemic neuroprotection: who, what, where, and when? *Brain Res.* 2013;1514:107-22.

111. Taylor HS, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):255-64.