



REVISTA ELETRÔNICA

Acervo MÉDICO

ISSN 2764-0485

O impacto da terapia de reposição hormonal na saúde cognitiva de mulheres pós-menopausa

The impact of hormone replacement therapy on the cognitive health of postmenopausal women

El impacto de la terapia de reemplazo hormonal en la salud cognitiva de las mujeres posmenopáusicas

Júlia Magalhães Motta¹, Beatriz Caroline Pazzini de Almeida¹, Déborah Batista de Carvalho¹, Laura Andrade Mendes¹, Marcela Rotband Calixto¹, Maria Eduarda D'Avila Francisquine¹, Mila Schiavini Beiriz Santos¹, Osvaldo Luiz Aranda¹.

RESUMO

Objetivo: O objetivo do presente estudo foi analisar o impacto da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) sobre a saúde cognitiva de mulheres pós-menopausa. **Métodos:** Para esse fim, foi utilizado um compilado de pesquisas bibliográficas de abordagem qualitativa e caráter descritivo, por meio de uma revisão integrativa da literatura em periódicos indexados nas bases de dados PubMed e LILACS. **Resultados:** Os resultados demonstraram que a TRH, quando iniciada na perimenopausa ou em seu período inicial, está relacionada à melhoria no desempenho em vários campos do domínio cognitivo, sobretudo acerca do déficit cognitivo, fluência verbal, memória e velocidade psicomotora, contudo, se utilizada a curto e médio prazo. Em contrapartida, evidenciaram possíveis impactos negativos em mulheres já menopausadas e idosas. **Considerações finais:** Desse modo, os estudos apontam relação entre a saúde cognitiva da mulher pós-menopausa e a TRH, sendo esta, benéfica quando de início precoce e possivelmente maléfica quando instituída tardiamente, sendo necessários mais estudos que comprovem esta relação.

Palavras-chave: Terapia de reposição hormonal, Menopausa, Cognição.

ABSTRACT

Objective: The goal of the present study was to analyze the impact of Hormone Replacement Therapy (HRT) on the cognitive health of postmenopausal women. **Methods:** For this purpose, a compilation of bibliographical research with a qualitative approach and descriptive character was used, through an integrative review of the literature in journals indexed in the Pubmed and LILACS databases. **Results:** The results demonstrated that HRT, when started during perimenopause or in initial period, is related to improvement in performance in several fields of the cognitive domain, especially regarding cognitive deficit, verbal fluency, memory and psychomotor speed, however, if used in the short and medium term. On the other hand, they highlighted possible negative impacts on already menopausal and elderly women. **Final considerations:** In this way, studies indicated a relationship between the cognitive health of postmenopausal women and HRT, which is beneficial when started early and possibly harmful when instituted late, with more studies needed to prove this relationship.

Keywords: Hormone replacement therapy, Menopause, Cognition.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo del presente estudio fue analizar el impacto de la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) en el salud cognitiva de mujeres posmenopáusicas. **Métodos:** Para ello, se utilize una recompilación de

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

investigaciones bibliográficas con enfoque cualitativo y carácter descriptivo, mediante una revisión integradora de la literature en revistas indexadas en las bases de datos PubMed y LILACS. **Resultados:** Los resultados demostraron que la TRH, cuando se inició durante la perimenopausia o en su período inicial, se relaciona con la mejora del rendimiento en varios campos del dominio cognitivo, especialmente en lo deficit cognitivo, la fluidez verbal, la memoria y la velocidad psicomotora, sin embargo, si se utiliza en el corto y mediano plazo. Por otro lado, destacaron posibles impactos negativos en las mujeres ya menopáusicas y edad avanzada. **Consideraciones finales:** Por lo tanto, los estudios indican una relación entre la salud cognitiva de las mujeres posmenopáusicas y la TRH, que es beneficiosa cuando se inicia temprano y posiblemente perjudicial cuando se introduce tarde, y se necesitan más estudios para demostrar esta relación.

Palabras clave: Terapia de reemplazo hormonal, Menopausia, Cognición.

INTRODUÇÃO

A cognição é definida como um conjunto de fatores mentais, como atenção, percepção, memória, execução, noção espacial, linguagem e capacidade de aprendizado. Durante o processo de envelhecimento, ocorre piora da função cognitiva, que pode ser observada por meio da diminuição da memória, da atenção, do desempenho nas habilidades motoras e da capacidade de visão espacial. Esse declínio da função cognitiva interfere no desempenho ocupacional e nas atividades sociais das mulheres. (SILVA AC e SÁ MF, 2006)

O período da menopausa engloba diversas alterações fisiológicas, as quais geram impactos significativos na saúde física e emocional da mulher. Sabe-se que a falência ovariana e o declínio da produção cíclica hormonal de estradiol e progesterona são comuns a todas as mulheres no curso do envelhecimento, correspondendo, assim, à causa dos impactos indesejáveis atrelados a esse período fisiológico (HENDERSON VW, et al., 2016).

Quando as concentrações séricas desses hormônios diminuem acentuadamente, além dos sinais e sintomas clássicos que cercam o período, a queda hormonal tem grande potencial de afetar processos cerebrais associados à cognição. Os receptores de estradiol interferem no funcionamento cognitivo afetando diversos sistemas de neurotransmissão, incluindo os catecolaminérgicos, serotoninérgicos e gabaérgicos, além de influenciar diretamente no aumento da concentração de acetilcolina transferase, sintetizando a acetilcolina, o neurotransmissor envolvido nas funções da memória (HENDERSON VW, et al., 2016).

O estrogênio exerce ações neuroprotetoras, neurotróficas, de proteção contra o estresse oxidativo, contra a hipoglicemia e contra o dano causado pela proteína amilóide. Também estimula a produção de fatores de crescimento neural, aumenta a concentração e número de receptores dos neurotransmissores (serotonina, dopamina e norepinefrina), além de melhorar a perfusão cerebral (efeito vasodilatador similar ao que ocorre nas artérias coronárias) e de exercer importante ação antiinflamatória. (ALDRIGHI JM e PIRES ALR, 2001).

A deficiência estrogênica promove danos na função cognitiva e, por reduzir a velocidade do processamento cerebral, induz à instalação de distúrbios do humor (ALDRIGHI JM e PIRES ALR, 2001). Alterações cognitivas e de humor são frequentemente citadas como queixas antes, durante e após a transição menopausal.

Há evidências biológicas substanciais para que tais associações ocorram, pois existem muitos mecanismos através dos quais os estrogênios podem afetar o cérebro: regulando o metabolismo, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral e o crescimento dendrítico, agindo sobre os fatores de crescimento nervoso através da co-localização de receptores via síntese e turnover de neurotransmissores e muito mais. No entanto, as evidências de mudanças objetivas e de longo prazo na função cognitiva e na saúde mental ao longo da transição menopausal e além são menos claras.

Embora o tratamento hormonal (HT), incluindo estrogênios, possa potencialmente reverter esses problemas psicológicos, existem controvérsias sobre as evidências do seu benefício a longo prazo. (HOGERVORST E, et al., 2021) Estudos experimentais e observacionais sugerem que os esteróides sexuais apresentam uma série de efeitos sobre o cérebro e que, potencialmente, afetam a cognição e o humor. O uso dos estrogênios na peri e pós-menopausa está associado à melhora da concentração, humor, memória e

sono. Esta associado a retardo no declínio da função cognitiva, característico do envelhecimento, e os dados sugerem, ainda, um papel dos estrogênios no retardo do início da doença de Alzheimer. Diversos estudos observacionais indicam também que os estrogênios atuam melhorando o humor e têm ação antidepressiva. (CAMARGOS AL e NASCIMENTO E, 2009)

Além disso, assim como o estrogênio, a progesterona pode contribuir para o aumento das espinhas dendríticas nos neurônios do hipocampo, no entanto, sua ação é limitada. Com isso, depreende-se a importância da terapia de reposição hormonal como possível influência positiva no déficit cognitivo, principalmente relacionado à memória, durante o envelhecimento (GALDURÓZ RFS, et al. 2010). Atualmente, há um grande interesse científico quanto aos possíveis benefícios da TRH para a mulher idosa na prevenção e tratamento de déficits cognitivos, alterações do humor e doença de Alzheimer.

É biologicamente plausível que os hormônios possam afetar as funções cognitivas e proteger contra o declínio cognitivo associado à idade, pois existem receptores de estrógeno e progesterona em grande parte do tecido cerebral (CAMARGOS AL e NASCIMENTO E, 2009). Existem evidências, embora não definitivas, de que o início da TRH na idade da menopausa (próximo aos 50 anos) ou logo depois da retirada dos ovários possa proteger contra o declínio cognitivo e o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Por outro lado, a administração hormonal com atraso (depois dos 65 anos) tem pouco ou nenhum efeito benéfico sobre a cognição.

Com isto, a idade do início do tratamento seria um determinante dos resultados positivos relacionados à cognição, ou seja, ela funcionaria como uma janela de oportunidade ou período crítico. A hipótese é que os neurônios se tornam menos sensíveis ao estrógeno depois de um prolongado tempo de ausência de exposição ao hormônio. Parece haver também um período específico (uma faixa de idade) para que os efeitos benéficos da TRH sobre a cognição sejam aparentes. Possivelmente, os receptores de estrógeno no sistema nervoso central sejam dependentes da idade, sendo que os neurônios mais velhos tornam-se menos responsivos ao hormônio.

As evidências presumem que os efeitos favoráveis da terapia de reposição hormonal estão diretamente relacionados com a hipótese da janela de oportunidade ou período crítico, ou seja, dependem do momento do início em relação à idade e/ou a transição da menopausa e que os efeitos ótimos são evidenciados com o início precoce (CAMARGOS AL e NASCIMENTO E, 2009; MAKI, PM, 2013).

Por outro lado, dados de estudos randomizados e controlados mostraram que a associação de estrogênios com progestagênios utilizados em mulheres na pós-menopausa não só falhou em melhorar a memória, cognição e qualidade de vida, mas também aumentou o risco de demência, portanto contradizem os estudos observacionais e experimentais (CAMARGOS AL e NASCIMENTO E, 2009). O objetivo do presente estudo é, portanto, elucidar o impacto da Terapia de Reposição Hormonal na saúde cognitiva da mulher após a menopausa.

MÉTODOS

A abordagem metodológica do deste trabalho trata-se de um compilado de pesquisas bibliográficas de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. Foi realizada uma análise das produções científicas veiculadas em periódicos indexados nas bases de dados United States National Library of Medicine (PubMed) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores utilizados para busca foram “hormone replacement”, “menopause” e “cognition”, com a utilização do operador booleano “and”.

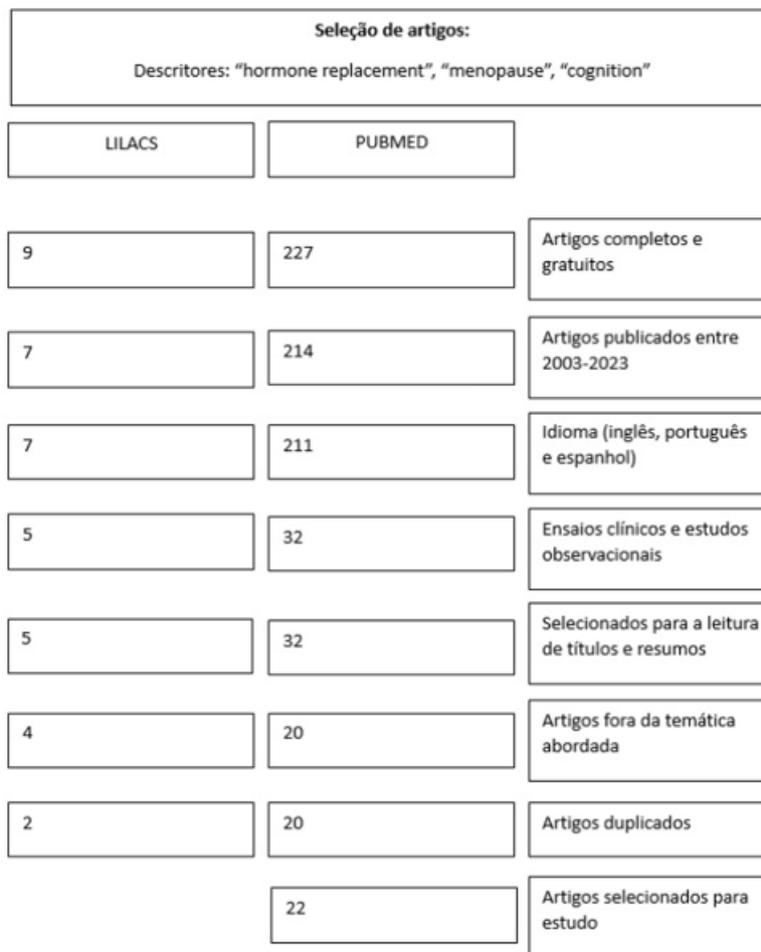
Quanto à elegibilidade das pesquisas, foram utilizados como critérios de inclusão: texto completo e gratuito, recorte temporal dos últimos 20 anos (2003-2023), idioma inglês, português e espanhol, trabalhos do tipo ensaio clínico e estudo observacional, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Como critérios de exclusão: artigos duplicados e aqueles que não estavam dentro do contexto abordado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca resultou em um total de 236 trabalhos, sendo 227 na base de dados PubMed e 9 na LILACS. Diante da aplicação dos critérios de inclusão, rastreamos 35 artigos na PubMed e 5 na LILACS, totalizando 40 publicações que, após leitura e aplicação dos critérios de exclusão resultaram em 22 periódicos para

análise. Por conseguinte, foram feitas leituras minuciosas e atentas para a coleta de dados. Todo processo de seleção foi sintetizado, por meio da construção de um fluxograma, apresentado na (Figura 1).

Figura 1- Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e LILACS.



Fonte: Motta JM, et al., 2025.

Quadro 1 – Principais achados dos artigos selecionados para o estudo.

Autores	Ano	Principais achados
Berent-Spillson et al.	2015	Tanto o estradiol quanto a progesterona estiveram associados a mudanças nos padrões de ativação durante o processamento verbal. Em comparação com placebo, as mulheres que receberam tratamento com estradiol tiveram maior ativação no córtex pré-frontal esquerdo, uma região associada ao processamento verbal e codificação. A progesterona foi associada a alterações nos padrões de ativação cerebral regional durante uma tarefa de memória visual, com maior ativação no córtex pré-frontal esquerdo e hipocampo direito em comparação com placebo.
Coker et al.	2010	A TH com estrogênio equino conjugado (CEE) com ou sem acetato de medroxiprogesterona (MPA) aumentou o risco de demência e declínio cognitivo global.
Dumas et al.	2010	Mulheres que foram tratadas com estradiol por três meses tiveram ativação frontal aumentada durante as condições de carga de memória de trabalho mais difíceis em comparação com as mulheres tratadas com placebo. O desempenho na tarefa de memória de trabalho verbal não mostrou diferença entre os indivíduos tratados com estradiol e placebo.
Galduróz et al.	2010	Houve fraca correlação entre o tempo de menopausa e o baixo desempenho na capacidade de manipular informações. Observou-se aumento na capacidade de integração de informações no grupo tratado com isoflavona, mas não melhora na

Autores	Ano	Principais achados
		capacidade de formar novas memórias. Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto aos sinais e sintomas sugestivos de depressão segundo a Escala de Depressão Geriátrica.
Gleason et al.	2015	Não foram encontrados benefícios relacionados ao tratamento nos desfechos cognitivos. Para o humor, as estimativas do modelo indicaram que as mulheres tratadas com CEE apresentaram melhorias nos sintomas de depressão e ansiedade ao longo dos 48 meses de tratamento, em comparação com as mulheres que receberam placebo.
Henderson et al.	2016	Para memória verbal, a diferença média padronizada de estradiol menos placebo nos escores compostos não foi significativa. As diferenças foram semelhantes nos grupos pós-menopausa precoce e tardia. As interações entre os grupos na pós-menopausa e as diferenças entre os grupos de tratamento não foram significativas para as funções executivas ou cognição global.
Herrera et al.	2016	Mulheres atribuídas ao estradiol exibiram respostas atenuadas de cortisol ao teste de cortisol plasmático em comparação com placebo e menores efeitos negativos do estresse na memória de trabalho.
Jacobs et al.	2013	O uso de hormônios pode tamponar contra o envelhecimento celular acelerado em mulheres de meia-idade em risco de demência.
Kantarci et al.	2018	Os efeitos do CEE na estrutura cerebral global durante a TH após a descontinuação do CEE, mas as hiperintensidades da substância branca continuam a aumentar. A preservação relativa do volume cortical pré-frontal dorsolateral no grupo transdérmina de 17 β -estradiol (17 β E) ao longo de 7 anos indica que a TH pode ter efeitos a longo prazo no cérebro.
Marinho et al.	2004	Houve melhora significativa apenas no grupo que usou estradiol nos seguintes testes Evocação Imediata e Tardia de Estória e Escalas de Greene e Hamilton. Houve melhora em ambos os grupos nos testes FAS, Stroop e Sinos. Entretanto, ao se comparar os grupos, o único teste que mostrou diferença significativa foi a Escala Climatérica de Greene. Observou-se ainda uma relação direta entre a redução dos sintomas climatéricos e o melhor desempenho apenas no Teste Stroop.
Maki et al.	2013	TH geralmente reduz o risco de doença de Alzheimer (DA). Três dos três estudos observacionais que examinaram especificamente o momento do início em relação ao risco de DA fornecem suporte para a janela, enquanto três dos cinco estudos observacionais de tempo de TH e desempenho em testes cognitivos o fazem. Ensaio clínico randomizado de terapia estrogênica em mulheres mais jovens encontram suporte para a hipótese. CEE/MPA aumentam os riscos, independentemente do momento.
Pae et al.	2009	Os níveis de marcadores potenciais de hormônio estimulante da tireoide do hipotireoidismo subclínico foram correlacionados com aqueles da forma depressiva menos grave, mas mais resistente. Por outro lado, os níveis de tiroxina total correlacionaram-se com depressão mais grave, mas níveis elevados desse hormônio favoreceram a resposta aos antidepressivos. Em geral, o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico foi associado a uma resposta ruim ao tratamento com antidepressivos. Finalmente, os níveis totais de triiodotironina foram associados com melhor funcionamento cognitivo, embora não tenham influenciado a melhora ocorrida com a recuperação.
Raz et al.	2016	Os efeitos do CEE em comparação com 17 β E transdérnico sobre a e o humor podem estar relacionados a mecanismos que envolvem a captação e liberação de 5-HT plaquetária e, talvez, neuronal, e refletem a conversão da estrona em 17 β E biodisponível nas plaquetas e no cérebro, sendo educação nos escores de humor para depressão-desânimo e raiva-hostilidade foi associada com elevações na 5-HT plaquetária apenas no grupo CEE.
Resnick et al.	2009	Estrogênios conjugados equinos com ou sem acetato de medroxiprogesterona estão associados a maior atrofia cerebral entre mulheres com 65 anos ou mais; no entanto, os efeitos adversos são mais evidentes em mulheres que experimentam déficits cognitivos antes de iniciar a terapia hormonal.
Ryan et al.	2009	As usuárias atuais de TH tiveram um desempenho significativamente melhor do que nunca nas usuárias de fluência verbal, memória de trabalho e velocidade

Autores	Ano	Principais achados
		psicomotora. Essas associações variaram de acordo com o tipo de tratamento e uma maior duração da TH pareceu ser mais benéfica. No entanto, o início da TH próximo à menopausa não se associou a uma melhor cognição. A TH não reduziu significativamente o risco de demência ao longo de 4 anos, mas o tratamento atual diminuiu o efeito negativo associado ao épsilon da APOE4.
Silva MFG	2004	A TH mostrou-se eficaz na diminuição de sintomas fepressivos e menopausais. Já em relação as funções atencionais, amnésticas e de linguagem, foi semelhante com o grupo placebo. Não foi possível estabelecer correlação entre melhora dos sintomas depressivos ou físicos com melhora na performance cognitive.
Silverman et al.	2011	As mulheres que tomaram 17βE apresentaram três desvios-padrão maiores na memória verbal do que as mulheres que tomaram estrogênio conjugado equino, e seu desempenho na memória verbal correlacionou-se positivamente com o metabolismo nas áreas de Wernicke e associação auditiva. As mulheres que faziam uso de progesterona mais estrogênio apresentaram metabolismo mais baixo do que as mulheres que faziam uso de estrogênio sem oposição nas regiões mesial e temporal lateral inferior e no córtex frontal inferior, contralateral à área de Broca.
Sherwin et al.	2011	O humor melhorou após o tratamento em todos os grupos. Apenas o grupo CEE + MPA teve uma diminuição significativa em seus escores de memória verbal tardia do início para o pós-tratamento. As mulheres tratadas com CEE + MPAtiveram um desempenho significativamente melhor em um teste de memória de trabalho do que as mulheres dos outros dois grupos.
Smith et al.	2006	Em comparação com a condição placebo, a terapia hormonal foi associada a uma ativação mais pronunciada no córtex pré-frontal bilateralmente. A TH foi associada à ativação mais efetiva de uma região cerebral crítica em tarefas primárias de memória de trabalho visual. Os dados sugerem uma plasticidade funcional dos sistemas de memória em mulheres idosas que pode ser alterada por hormônios.
Wharton et al.	2013	A TH de baixa dose iniciada em mulheres na pós-menopausa recente reduzirá a progressão da aterosclerose subclínica medida pela espessura médio-intimal da artéria carótida e calcificação da artéria coronária ao longo de quatro anos.
Wroolie et al.	2011	O desempenho da memória verbal foi melhor em mulheres na pós-menopausa que receberam 17βE em comparação com CEE em uma população amostral de mulheres com fatores de risco para DA. Os resultados sugerem um efeito diferencial do tipo HT sobre a memória verbal, sendo o 17βE um composto preferencial.
Zhang et al.	2016	As mulheres designadas para tratamentos com TH tiveram perdas significativas de Substância Cinzenta em comparação com os grupos placebo no cíngulo anterior e no giro frontal medial adjacente e no córtex orbitofrontal, que persistiram após correções de comparações múltiplas. Não houve regiões em que a TH tenha sido significativamente associada a maiores volumes em comparação ao placebo, embora uma tendência de significância marginal tenha sido encontrada na área cortical cingulada posterior. Os grupos CEE e CEE+MPA, embora comparados com diferentes controles placebo, demonstraram efeitos semelhantes de acordo com os padrões espaciais de mudanças estruturais.

Legenda: CEE: estrogênio equino conjugado; MPA: acetate de medroxiprogesterona; TH: terapia hormonal; 17βE: 17β-estradiol

Fonte: Motta JM, et al., 2025.

Muito se tem estudado sobre os benefícios da reposição hormonal para a melhora dos sintomas da menopausa em mulheres, entretanto, os efeitos cognitivos causados pela reposição, principalmente do estrogênio, têm sido difíceis de definir. Devido a isso, diversos estudos foram feitos para identificar tais efeitos e seus possíveis malefícios futuros (SMITH Y R, et al., 2006).

A perimenopausa configura-se com diversas alterações cognitivas provenientes do hipoestrogenismo, sendo necessária, muitas vezes, a utilização da terapia de reposição hormonal. Nesse sentido, a partir de um estudo duplo-cego randomizado, realizado com a participação de 16 mulheres na perimenopausa com distúrbio depressivo que receberam estradiol, demonstrou-se melhorias na memória imediata e tardia, tanto

verbal quanto visual, dos sintomas depressivos e menopausais para o grupo que recebeu a reposição hormonal (SILVA MFG, et al., 2006).

Ademais, através de um estudo duplo-cego controlado por placebo, em que foram analisados os efeitos da isoflavona (substância natural retirada da soja com atividade semelhante aos hormônios femininos) na aprendizagem e na memória de mulheres na menopausa, constatou-se possíveis benefícios desta em algumas habilidades executivas, a exemplo da manipulação e da integração de informações, podendo contribuir para minimizar e estabilizar o declínio da memória. Nesse contexto, a capacidade de armazenamento permaneceu limitada e as habilidades visuoespaciais não mostraram diferenças significativas (GALDURÓZ R F S, et al., 2010).

Além disso, um estudo feito com mulheres usuárias de terapia hormonal (TH) no período inicial da menopausa, demonstrou que a TH atual foi relacionada a uma melhoria no desempenho em alguns domínios cognitivos, a exemplo da fluência verbal, memória e velocidade psicomotora, sendo esses benefícios dependentes da duração e do tipo de tratamento utilizado. Nesse sentido, houve evidências de que a terapia hormonal tem maiores benefícios na função cognitiva se iniciada logo após a menopausa e com uma maior duração do tratamento. A pesquisa também constatou possível redução do risco de demência associada ao alelo APOE $\epsilon 4$ (RYAN J, et al., 2009).

Verificou-se que, tanto o estradiol, quanto a progesterone, estiveram associados a mudanças nos padrões de ativação durante o processamento verbal. Em comparação com placebo, as mulheres que receberam tratamento com estradiol tiveram maior ativação no córtex pré-frontal esquerdo, uma região associada ao processamento verbal e codificação. A progesterona foi associada a alterações nos padrões de ativação cerebral regional durante uma tarefa de memória visual, com maior ativação no córtex pré-frontal esquerdo e hipocampo direito em comparação com placebo. (BERENT-SPILLSON A, et al., 2015)

Ainda, notou-se que, mulheres tratadas com estradiol tiveram ativação frontal aumentada durante as condições de carga de memória de trabalho mais difíceis em comparação com as mulheres tratadas com placebo. Esses dados sugerem que os efeitos do tratamento com estradiol sobre a cognição podem ser, em parte, produzidos através da modulação do funcionamento do lobo frontal em condições de tarefa difícil. (DUMAS JA, et al., 2010)

Mulheres atribuídas ao estradiol exibiram respostas atenuadas de cortisol e menores efeitos negativos do estresse na memória de trabalho, sugerindo que a TRH pode proteger certos tipos de cognição na presença de estresse. Essa proteção estrogênica contra a exposição ao hormônio do estresse pode ser benéfica tanto para a cognição quanto para os circuitos neurais que mantêm e propagam as faculdades cognitivas. (HERRERA AY, et al., 2017)

Em mulheres portadoras da Apolipoproteína- $\epsilon 4$, importante fator de risco genético para declínio cognitivo, doença de Alzheimer e mortalidade precoce, os resultados sugerem que o uso hormonal pode tamponar contra o envelhecimento celular acelerado em mulheres de meia-idade em risco aumentado de demência (JACOBS EG, et al., 2013).

Notaram-se, também, aumento do volume ventricular, aumento do volume de hiperintensidade da substância branca e menor declínio longitudinal nos volumes do córtex pré-frontal dorsolateral (KANTARCI K, et al., 2018).

A hormonioterapia associou-se a um melhor desempenho em determinados domínios cognitivos, como fluência verbal, memória de trabalho e velocidade psicomotora. Essas associações variaram de acordo com o tipo de tratamento e uma maior duração da TH pareceu ser mais benéfica (RYAN J, et al., 2009).

As evidências demonstraram que áreas particulares de metabolismo relativamente preservado foram observadas em mulheres com mais anos de exposição ao estrogênio endógeno, bem como em mulheres que tomaram formulações à base de estradiol ou terapias estrogênicas sem oposição à progesterona, sugerindo juntos efeitos estrogênicos neuroprotetores regionalmente específicos (SILVA MFG, 2004). Além disso, estudos demonstraram desempenho de memória verbal significativamente melhor em mulheres que

receberam 17 β -Estradiol em comparação com mulheres que receberam estrogênio equino conjugado, independentemente da idade, QI, anos de estudo, fatores de risco para doença de Alzheimer (incluindo portadora de APOE- ϵ 4), duração da exposição ao estrogênio endógeno e exógeno, uso concomitante de progesterona ou status menopausal natural versus cirúrgico.

Os resultados sugerem um efeito diferencial do tipo terapia hormonal sobre a memória verbal, sendo o 17 β -E um composto preferencial (SILVERMAN DH, et al., 2011). Mulheres com queixas graves da menopausa, e particularmente para aquelas que se submetem à menopausa precoce, incluindo mulheres com insuficiência ovariana prematura, devem considerar a TH personalizada pelo menos até a idade natural da menopausa em torno dos 50 anos, o que provavelmente é seguro até 10 anos de tratamento, a menos que seja contraindicado (HOGERVORST E, et al., 2021).

Sua utilização melhora o desempenho cognitivo, mas nem todas as mulheres apresentam história clínica e familiar ou pessoal que justifique seu uso, principalmente mulheres com histórico de câncer. Foram observados efeitos como melhora dos sintomas relacionados ao humor, com redução da depressão e ansiedade, porém tais achados são limitados a mulheres na pós-menopausa recente com perfis de baixo risco cardiovascular (GLEASON CE, et al., 2015)

Em contrapartida, há estudos que evidenciaram impactos negativos causados pela terapia de reposição hormonal em mulheres pós-menopausadas, principalmente relacionados à saúde cognitiva. Foi visto que mulheres em terapia hormonal contendo estrogênio tem altas chances de desenvolverem a doença de Alzheimer através de diversas avaliações neuropsicológicas e médicas (SILVERMAN D HS, et al., 2011).

Outro artigo demonstrou que a terapia hormonal aumentou o risco de demência e declínio cognitivo global, com decréscimo médio em relação ao placebo de 0,21 pontos no Miniexame do Estado Mental Modificado (3MS) (P=0,006) em mulheres com 65 anos ou mais. (COKER LH, et al., 2010)

Outrossim, demais análises afirmam que perdas significativas de substância cinzenta foram constatadas em mulheres em uso da TRH em comparação com aquelas cujo não receberam a terapia. A terapia hormonal se mostrou maléfica em relação ao risco de comprometimento cognitivo e demência em mulheres idosas, em sua maioria. Ainda, efeitos significativos foram vistos no impacto da memória visual quando comparada ao uso de placebo, sendo que o estrogênio sozinho pode ter efeitos cerebrais diferentes do estrogênio combinado com a progesterona.

Através de testes, foi notado que tratamentos curtos possuem menores chances de causar mudança na atividade neuronal, podendo ser benéficos durante a transição da perimenopausa ou no início da pós-menopausa, porém em curto prazo (ZHANG T, et al., 2016; SMITH Y R, et al., 2006).

Por outro lado, outro estudo realizado com a participação de 567 mulheres após uma duração média de tratamento de 57 meses com o estradiol, mostrou evidências de que a reposição hormonal dentro de 6 anos da menopausa não afetou a cognição global, ao contrário da terapia iniciada 10 anos ou mais após a menopausa. Desse modo, infere-se que o estradiol não beneficiou, assim como não prejudicou as habilidades cognitivas, independentemente do tempo a partir da menopausa (HENDERSON V W, et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados encontrados nos artigos avaliados, constata-se que, de fato, a relação entre a saúde cognitiva da mulher pós-menopausa e a terapia de reposição hormonal está presente. Sendo relatada como benéfica se instituída no período de transição da perimenopausa ou no início da pós-menopausa, tendo melhora dos sintomas clássicos que envolvem essa fase, além de atuar positivamente sobretudo acerca do déficit cognitivo, fluência verbal, memória e velocidade psicomotora, contudo se utilizados a curto e médio prazo. Por essas razões, a associação entre a TRH e a melhoria das funções cognitivas em mulheres menopausadas pode ser possível, embora sejam necessários estudos complementares para melhor elucidar os mecanismos de ação abrangidos e os possíveis impactos maléficos da TRH, visando reduzir os riscos e prejuízos à saúde dessas mulheres.

REFERÊNCIAS

1. ALDRIGHI JM, PIRES ALR. Efeitos dos estrogênios sobre a cognição, o humor e as doenças cerebrais degenerativas. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2001; 47(2): 87–7.
2. BERENT-SPILLSON A, et al. Distinct cognitive effects of estrogen and progesterone in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 2015; 59: 25-36.
3. CAMARGOS AL, NASCIMENTO E. Terapia de reposição hormonal e desempenho cognitivo na terceira idade. *Estudos de Psicologia (Campinas)*. 2009; 26(4): 437–43.
4. COKER LH, et al. Postmenopausal hormone therapy and cognitive outcomes: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010; 118(4-5): 304-10.
5. DUMAS JA, et al. Increased memory load-related frontal activation after estradiol treatment in postmenopausal women. *Horm Behav*, 2010; 58(5): 929-35.
6. GALDURÓZ RFS, et al. Effects of isoflavone on the learning and memory of women in menopause: a double-blind placebo-controlled study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2010; 43 (11).
7. GLEASON CE, 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): 1001833.
8. HENDERSON VW, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: A randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology*, 2016; 87(7): 699-708.
9. HERRERA AY, et al. Estradiol Therapy After Menopause Mitigates Effects of Stress on Cortisol and Working Memory. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017; 102(12): 4457-4466.
10. HOGERVORST E, et al. Cognition and mental health in menopause: A review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2021; 81.
11. JACOBS EG, et al. Accelerated cell aging in female APOE-ε4 carriers: implications for hormone therapy use. *PLoS One*, 2013; 8(2): 54713.
12. KANTARCI K, et al. Brain structure and cognition 3 years after the end of an early menopausal hormone therapy trial. *Neurology*, 2018; 90(16): 1404-1412.
13. MAKI PM. The Critical Window Hypothesis of Hormone Therapy and Cognition: A Scientific Update on Clinical Studies. *Menopause*, 2013; 20(6): 695–709.
14. MARINHO RM. Cognition in menopause: effects of estrogen therapy. São Paulo, tese – Universidade Federal de São Paulo. 2004.
15. PAE CU, et al. Thyroid hormones affect recovery from depression during antidepressant treatment. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2009; 63(3): 305-13.
16. RAZ L, et al. Differential effects of hormone therapy on serotonin, vascular function and mood in the KEEPS. *Climacteric*, 2016; 19(1): 49-59.
17. RESNICK SM, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology*. 2009; 72(2): 135-42.
18. RYAN J, et al. Characteristics of hormone therapy, cognitive function, and dementia: the prospective 3C Study. *Neurology*, 2009; 73(21): 1729-37.
19. SHERWIN BB, GRIGOROVA M. Differential effects of estrogen and micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on cognition in postmenopausal women. *Fertil Steril*, 2011; 96(2): 399-403.
20. SILVA AC, SÁ MF. Efeitos dos esteróides sexuais sobre o humor e a cognição. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*. 2006; 33(2): 60–7.
21. SILVA MFG. Cognitive Alterations in Women With Depressive Disorders During Perimenopause: the Impact of Hormone Replacement Therapy With Transdermal Estradiol. São Paulo, tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2004.
22. SILVERMAN DH, et al. Differences in regional brain metabolism associated with specific formulations of hormone therapy in postmenopausal women at risk for AD. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36(4): 502-13.
23. SMITH YR, et al. Impact of combined estradiol and norethindrone therapy on visuospatial working memory assessed by functional magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91(11): 4476-81.
24. WHARTON W, et al. Rationale and design of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) and the KEEPS Cognitive and Affective sub study (KEEPS Cog). *Brain Res*, 2013; 1514: 12-7.
25. WROOLIE TE, et al. Differences in verbal memory performance in postmenopausal women receiving hormone therapy: 17β-estradiol versus conjugated equine estrogens. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011; 19(9): 792-802.
26. ZHANG T, 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): 150834.