

ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DA MENOPAUSA E O AUMENTO DA PREDISPOSIÇÃO AO DESENVOLVIMENTO DE ALZHEIMER EM MULHERES: REVISÃO SISTEMÁTICA

KAUANE FERREIRA MARQUES¹;
LUIZA DE VARGAS²; GABRIEL CANHETE MACHADO³; IZABEL CRISTINA
CUSTÓDIO DE SOUZA⁴

¹UFPEL – ferreirakauane025@gmail.com

²UFPEL – luizadevargaas@gmail.com

³UFPEL – gabrielcanhete@hotmail.com

⁴UFPEL - izzcustodio@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A menopausa é um período fisiológico endócrino de transição de fases hormonais marcada pela perda de atividade dos folículos ovarianos (MOLINA et al., 2014). Esse período é caracterizado por sintomas desagradáveis que afetam de modo complexo as mulheres, como ondas de calor, oscilações de humor e memória, mudanças urogenitais e alterações do sono. Para muito além disso, cada vez se descobre mais sobre a complexidade desse fenômeno e a necessidade de entender quais os seus impactos a médio e longo prazo.

A diminuição dos níveis de estrogênio e progesterona no organismo durante e após a menopausa está relacionada a temas como envelhecimento cerebral (ZARATE et al., 2017), doenças neuropsiquiátricas (GUASTI et al., 2012), declínio cognitivo (CONDE et al., 2021), neurodegeneração (CHENG et al., 2021) e deposição de amiloide- β , o que pode estar relacionado ao maior desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA) em mulheres (MOSCONI et al., 2021).

Na DA, o encéfalo está alterado por atrofia e morte neuronal, por acúmulo de placas β -amilóides extracelulares e por anormalidades no citoesqueleto, com emaranhados neurofibrilares de proteínas tau hiperfosforiladas (Kandel et al., 2014). Essas diferenças anatômicas representam argumentos contra a ideia, antigamente prevalente, de que a DA seria uma forma extrema do processo de envelhecimento.

No início da doença de Alzheimer, a linguagem, a força, os reflexos, a capacidade sensorial e as habilidades motoras são quase normais, mas há uma notável deficiência da memória declarativa. No entanto, gradualmente, a memória é perdida juntamente com a capacidade cognitiva, como por exemplo, a resolução de problemas, a linguagem, o cálculo e a percepção visuoespacial, entre outras alterações comportamentais (Kandel et al., 2014). Assim, nos pacientes com DA, as funções mentais e as atividades cotidianas tornam-se progressivamente prejudicadas.

Dessa forma, com esse trabalho pretende-se realizar uma revisão sistemática sobre o assunto, a fim de responder ao seguinte questionamento: “Existe relação de causa e efeito entre a menopausa e aumento da predisposição ou desenvolvimento do Alzheimer em mulheres?”

2. METODOLOGIA

Para a procura de trabalhos, como fonte de pesquisa, foi utilizado a base de dados PubMed, o acesso ocorreu de julho a agosto de 2022. Foram utilizados descritores indexados nos descritores de saúde “alzheimer disease”, “menopause”, que são os temas principais da pesquisa, e “amyloid beta-peptides” e “postmenopause” assuntos relacionados. Foi utilizada a ferramenta de pesquisa avançada objetivando artigos que trouxessem em seu título ou resumo.

Palavras-chave

1.Menopause (1271 artigos)

2.Postmenopause (961 artigos)

3.Alzheimer disease (8117 artigos)

4.Amyloid beta-peptides (846 artigos)

1 + 3 = 44 artigos 1 + 4 = 2 artigos

2 + 3 = 22 artigos 2 + 4 = 0 artigos

Figura 1. Ferramentas utilizadas para a obtenção de referências para a pesquisa.

Foi utilizado como fator de inclusão artigos completos, escritos em língua inglesa, disponibilizados em versão completa gratuita, que fossem classificados como de pesquisa por meio de meta-análise, análise sistemática ou análise, com o período de publicação de 2017 a 2022.

Da grande quantidade de artigos encontrados foram selecionados aqueles que estavam mais bem posicionados ao tema de busca, trouxeram dados de variáveis fontes e que tivessem um melhor aproveitamento para responder a pergunta guia.

3.RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1. Apresentação e resultados dos artigos incluídos

Artigo	Ano	Título	Autor	Publicação	Resultados
1	2018	Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection	SCHEYER ,OLIVIA	The journal of prevention of Alzheimer's disease	Baseado em estudos de imagens pelo método da tomografia por emissão de pósitrons é possível afirmar que durante o período pré,transicional e pós menopausa o cérebro sofre com anormalidades bioenergéticas tendo seu agravamento com o tempo, como a redução da atividade do citocromo oxidase mitocondrial
2	2020	Transitions in metabolic and immune systems from pre-menopause to	WANG, YIWEI	F 1000	Na revisão de análises de experimentos em ratos e camundongos foi mostrado

		post-menopause:implications for age-associated neurodegenerative diseases		Research	que no período da menopausa houve um declínio no metabolismo da glicose, na fosforilação oxidativa mitocondrial e nas respostas mediadas pela célula T. Em adaptação o cérebro começa a utilizar ácido graxo para substituir a glicose para gerar corpos cetônicos o que causa degradação da mielina. É observado um padrão metabólico e imunológico comparado ao da fase prodromica da DA.
3	2021	From menopause to neurodegeneration - molecular basis and potential therapy	CHENG, YU.	International journal of molecular sciences	Foi analisado o declínio de fatores neuroprotetores na menopausa com a diminuição da progesterona, do estrogênio e do IGF-1, o que aumenta a inflamação e a depuração de placas beta amilóides.
4	2022	Association of reproductive factors with dementia: A systematic review and dose-response meta-analyses of observational studies	FU,CHUNYING .	E Clinical Medicine	Por meio da análise de banco de dados foi analisado que a menopausa tardia, e o maior nível de estrogênio na pós-menopausa estão relacionados à diminuição do risco de demência, enquanto a menopausa precoce por causa cirúrgica esta associada a um risco maior de demência e declínio cognitivo.
5	2022	Endogenous and Exogenous Estrogen Exposures: How Women's Reproductive Health Can Drive Brain Aging and Inform Alzheimer's Prevention	JETT, STEVE.	Frontiers in aging neuroscience	Segundo a pesquisa bibliográfica, alterações nos hormônios gonadais, principalmente o 17 beta-estradiol, foram propostos como os principais contribuintes para maior risco da doença de Alzheimer em mulheres. Nas células da glia o estrogênio é crucial para regulação do metabolismo, atividade neural,

					transmissão sináptica e a plasticidade
--	--	--	--	--	--

3. CONCLUSÕES

A partir dessa revisão foi possível concluir que a partir das pesquisas realizadas por meio de exames de imagem, testes em ratos e camundongos ou análises de banco de dados, que há uma relação entre as alterações fisiológicas na menopausa e a predisposição ao Alzheimer. A diminuição do estrogênio que as mulheres experimentam durante a menopausa leva a uma ampla gama de alterações em todo o sistema metabólico do cérebro e do corpo. Além disso, a forte integração desses sistemas prevê que alterações em um componente do sistema obrigarão outros componentes a se adaptarem. Essas adaptações sob certas circunstâncias podem compensar a perda da regulação do estrogênio. No entanto, tais adaptações são altamente individualistas (RETTBERG, et. al, 2014).

Poucos pontos nos artigos analisados trouxeram dados contra esta hipótese, porém é importante ressaltar que talvez seja precipitado descrever o fator de causa e consequência entre falhas nesse processo adaptativo e a DA, levando em conta que é preciso isolar questões do envelhecimento humano, e a dificuldade de mapear um processo que leva anos como a doença de Alzheimer. É notável que ainda há a necessidade deste tema ser mais explorado procurando mais detalhes sobre as predisposições de organismos mediante o processo transicional e qual o padrão das principais afetadas.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SCHEYER,O. RAHMAN,A. HRISTOV,H. BERKOWITZ,C. ISAACSON,R. BRINTON, R. MOSCONI,L. Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection.**The journal of prevention of Alzheimer's disease**. p.225-230, 2018. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30298180/>>. Acesso em: 1 de Agosto de 2022.
- WANG,Y. MISHRA,A. BRINTONS,R. Transitions in metabolic and immune systems from pre-menopause to post-menopause: implications for age-associated neurodegenerative diseases. **F 1000 RES**. 2020. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32047612/>>. Acesso em: 24 de julho de 2022.
- CHENG,Y. LIN,C. LANE,H. From Menopause to Neurodegeneration—Molecular Basis andPotential Therapy. **International journal of molecular sciences**. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34445359/>>. Acesso em: 5 de julho de 2022.
- FU,C. HAO,W. SHRESTHA,N. VIRANI,S. MISHRA,S. ZHU,D. Association of reproductive factors with dementia: A systematic review and dose-response meta-analyses of observational studies. **E Clinical Medicine**. 2018.Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34977513/> >. Acesso em: 20 de julho de 2022.
- JETT,S. MALVIYA,N. SCHELBAUM,E. et al. Endogenous and Exogenous Estrogen Exposures: How Women's Reproductive Health Can Drive Brain Aging and Inform Alzheimer's Prevention.**Frontiers in aging neuroscience**. 2022. Disponível em:< <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.831807/full> >. Acesso em: 15 de julho de 2022.
- MOLINA,P. **Fisiologia Endócrina**. AMGH editora, 2014. 4 ed.
- FERNÁNDEZ-GUASTI,A. FIELDER,L. HERRERA,L. HANDA,J. Sex, stress, and mood disorders: at the intersection of adrenal and gonadal hormones. **Horm Metab Res**. 2012
- ZÁRATE,S. STEVNSNER T. GREDILLA, R. Role of Estrogen and Other Sex Hormones inBrain Aging. Neuroprotection and DNA Repair. **Front Aging Neurosci**. 2017
- MOSCONI, L. BERTI, V. DYKE,J. et al. Menopause impacts human brain structure, connectivity, energy metabolism, and amyloid-beta deposition. **Sci Rep**. 2021
- CONDE,M. VERDADE,C. VALADARES, R.et al. Menopause and cognitive impairment: Anarrative review of current knowledge. **World J Psychiatry**. 2021
- KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSELL, T.M. **Princípios de Neurociência**. EditoraManole, 2003.
- PURVES, Dale et al. **Neurociências**.