NEUROLOGIA

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

EDIÇÃO VI

Capítulo 4

ALTERAÇÕES HORMONAIS E A RELAÇÃO COM DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Amanda Hedel Koerich[1]
Ana Flávia Orlandini [1]
Caroline Tomczak[1]
Giovanni Cândido Volino [1]
Guilherme Basso Getelina[1]
Guilherme Weimer Vilanova Audino[1]
Joana Radalle Biasi [1]
João Pedro Soliani Angst[1]
Laura Martens Fischer[1]
Maíne Taís Dias de Quadros[1]
Marco Antônio da Croce[1]
Mariana Formighieri Schinetzky[1]
Mauricio Konig Luz [1]
Milena Moraes[1]
Henrique Stival dos Santos Lemes[1]

[1]Discente – Escola de Medicina da Universidade de Passo Fundo

Palavras-chave: *Neurologia; Hormônios; Doenças.*

DOI 10.59290/978-65-6029-185-0.4

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As mulheres enfrentam adversidades únicas em relação à saúde neurológica, muitas das quais estão profundamente ligadas às alterações hormonais que ocorrem ao longo de suas vidas. A depressão pós-parto, a enxaqueca, o impacto do estrogênio na função cognitiva, a terapia de reposição hormonal (TRH) e o hipotireoidismo são condições neurológicas importantes para a saúde e para a qualidade de vida das mulheres e são, fortemente, influenciadas por alterações hormonais. A depressão pós-parto (DPP) afeta muitas mães, com etiologia relacionada diretamente às modificações hormonais pós-parto, enquanto a enxaqueca mostra uma alta prevalência em mulheres, relacionada às variações nos valores do estrogênio. Ademais, os hormônios desempenham um papel relevante na regulação das funções cerebrais e podem impactar o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer (FONSECA *et al*., 2021). Além disso, a TRH pode influenciar na função cognitiva feminina e o hipotireoidismo, altamente prevalente entre as mulheres, também pode causar complicações neurológicas.

O capítulo a seguir visa revisar a literatura acerca do tema de forma criteriosa a fim de contribuir com o estudo das alterações endócrinas e suas repercussões neurológicas.

MÉTODO

O presente trabalho caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, sendo realizada no período de janeiro de 2018 a setembro de 2022, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, SciELO e UptoDate. Foram utilizados os descritores: “Postpartum depression”, “Estrogen”, “Cognitive function", adequadamente traduzidos e adaptados para cada site de busca. Ao final da pesquisa, os artigos encontrados foram submetidos aos critérios de seleção pré-estabelecidos pelos autores do presente estudo. Os critérios de inclusão foram: Artigos publicados nos idiomas português e inglês, sem período de tempo estabelecido, que abordavam as temáticas propostas para este trabalho. Ainda, como critérios de inclusão, estabeleceu-se que os estudos deveriam estar disponíveis na íntegra nos portais de pesquisa acessados. Os critérios de exclusão foram: Artigos duplicados, disponibilizados somente na forma de resumo, artigos de revisão, trabalhos que não abordavam diretamente a temática escolhida para a produção textual e que não se enquadraram nos demais critérios de inclusão.

Após submetidos aos critérios de seleção restaram 19 artigos, os quais foram submetidos a análises e leituras minuciosas para a coleta de informações para a composição da revisão. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas e posteriormente analisados na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estrogênio e função cognitiva

As alterações cognitivas associadas ao estrogênio têm sido amplamente estudadas, especialmente durante a transição menopausal. Cerca de dois terços das mulheres experimentam dificuldades cognitivas subjetivas, comumente referidas como problemas de memória, durante esse período. Além de problemas de memória, essas mulheres podem apresentar sintomas como déficit de atenção ou dificuldades na linguagem (MITCHELL & WOODS, 2001). Embora a base para esses sintomas ainda não seja totalmente compreendida, é essencial que os profissionais de saúde adotem um modelo conceitual para abordar essas preocupações ao cuidar de mulheres na perimenopausa (GREENDALE *et al*., 2020). Durante a transição menopausal, uma parte significativa das

mulheres relata dificuldades cognitivas subjetivas, como problemas para lembrar palavras ou números, esquecimento de compromissos e perda de foco em atividades (MITCHELL & WOODS, 2001). Embora testes objetivos geralmente indiquem que o desempenho cognitivo das mulheres em fases pré, peri e pós-menopausa esteja dentro da faixa normativa, mulheres em perimenopausa tendem a reportar mais dificuldades cognitivas subjetivas em comparação com os outros grupos. Essas dificuldades estão relacionadas a desempenhos ligeiramente mais baixos em testes de atenção, memória de trabalho e atenção complexa, ainda que dentro dos limites normais (WEBER *et al.*, 2014). A análise do desempenho cognitivo ao longo do tempo também revela pequenos efeitos negativos durante a transição menopausal. Durante a perimenopausa, observa-se uma redução temporária na velocidade de processamento cognitivo e na memória episódica verbal, com recuperação após essa fase (GREENDALE *et al.*, 2010; GREENDALE *et al.*, 2009). Embora o efeito seja sutil, ele reflete uma falta de melhora esperada nos escores de aprendizado ao longo do tempo, com as mulheres perimenopáusicas não apresentando o progresso que seria esperado após a repetição dos testes. Esses efeitos permanecem mesmo quando sintomas como depressão, ansiedade e distúrbios do sono são levados em consideração. Apesar das evidências limitadas, os clínicos devem abordar as preocupações cognitivas das pacientes perimenopáusicas, já que esses sintomas podem interferir no trabalho e nos relacionamentos (GREENDALE *et al.*, 2010). As mulheres devem ser tranquilizadas de que as dificuldades cognitivas durante a transição menopausal são comuns e não indicam uma condição incomum. Testes cognitivos, em geral, mostram escores normais, mas a autopercepção da paciente sobre um declínio em seu desempenho anterior deve ser considerada (GREENDALE *et al.*, 2009). Quando os sintomas cognitivos interferem significativamente na vida diária, uma consulta neuropsiquiátrica pode ser recomendada (GREENDALE *et al.*, 2010; GREENDALE *et al.*, 2009). Em termos de tratamento, a educação do paciente costuma ser suficiente. Embora não haja evidências que sustentem o uso de terapia hormonal unicamente para dificuldades cognitivas subjetivas relacionadas à menopausa, a terapia pode aliviar sintomas vasomotores e melhorar a função cognitiva em alguns casos. Estratégias como a melhora do sono, o uso de dispositivos mnemônicos e a prática de atividades físicas também podem contribuir para a redução das dificuldades cognitivas durante a transição menopausal (GREENDALE *et al.*, 2020).

Depressão pós-parto

O desenvolvimento de sintomas depressivos no período pós parto é relativamente comum a muitas mulheres. Essa condição clínica, conhecida como depressão pós parto (DPP), pode manifestar-se através de sintomas depressivos leves ou, em alguns casos, por meio de síndromes depressivas mais severas (VIGUERA, 2023). Nesse contexto, a compreensão e o manejo adequado desse quadro é importante para evitar consequências negativas, tanto para a mãe, quanto para o recém-nascido.

Acerca dos sintomas da DPP, de modo geral, para as puérperas, eles são de ordem psíquica, incluindo tristeza, choro sem motivo, irritabilidade, inquietação e distúrbios do sono, o que impacta profundamente na sua qualidade de vida. Por outro lado, tal condição também afeta os respectivos filhos, causando dificuldades emocionais, problemas comportamentais e prejuízo no desenvolvimento cognitivo durante a

infância (CHENG *et al*., 2022). Além disso, a DPP pode, consequentemente, interferir no vínculo materno-infantil. Nesse sentido, os critérios para diagnosticar a DPP são os mesmos utilizados no diagnóstico da depressão não puerperal (VIGUERA, 2023).

Ainda, acredita-se que as causas da DPP são multifatoriais, havendo associação com fatores psicossociais, como histórico de abuso psicológico e de depressão (OLIVEIRA *et al.*, 2022), e com fatores biológicos, como oscilações hormonais no período gestacional, processos inflamatórios e predisposição genética (VIGUERA, 2023).

Ademais, exames de imagem revelaram alterações em áreas encefálicas importantes em pacientes com DPP, como nos córtex cingulado anterior e posterior, pré-frontal medial e dorsolateral, temporais e insular, além de áreas relacionadas ao sistema límbico. Assim, sugere-se que tais alterações estruturais podem induzir a depressão (CHENG *et al.*, 2022).

Quanto à escolha do tratamento para a DPP, ela varia de acordo com a gravidade dos casos. Para a DPP leve a moderada, recomenda-se a utilização de psicoterapias, tais quais a terapia cognitiva-comportamental (TCC), e o uso de antidepressivos pode ser considerado. Já na DPP grave, o tratamento inclui a educação dos pacientes e familiares, além do monitoramento dos sintomas e do uso de antidepressivos (VIGUERA, 2023).

Dessa forma, o cuidado pré-natal contribui na prevenção e na amenização dos fatores psicossociais que predispõem as mulheres ao desenvolvimento de DPP. Outrossim, é importante observar e saber identificar precocemente os sintomas iniciais do quadro, a fim de proceder de forma correta com a escolha do tratamento e evitar as consequências negativas que tal condição traz às mães e aos filhos.

Alzheimer e terapia de reposição hormonal (TRH)

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais prevalente de demência, responsável por cerca de 70% dos casos, além de representar uma significativa fonte de morbimortalidade na população idosa (SCHILLING *et al.*, 2022). Estudos epidemiológicos mostram que o risco de DA é maior em mulheres, em razão da maior expectativa de vida em relação aos homens, mas também, devido à redução dos hormônios sexuais após a menopausa (FONSECA *et al.*, 2021). Ainda, há relatos de mulheres na transição da menopausa que apresentam dificuldades cognitivas, portanto, que aparentam se esmaecer com o decorrer do tempo e do processo (CASPER, 2024).

Os hormônios sexuais, progesterona, estradiol, estrona, 3α-androstanodiol e testosterona, envolvidos nas funções cerebrais, têm papel neuroprotetor e sua carência pode afetar a cognição e aumentar a primazia da DA entre as pessoas do sexo feminino, acelerando a evolução da DA. Os hormônios têm forte impacto à função cerebral, aumentando a produção de adenosina trifosfato (ATP) celular e intensificando a respiração mitocondrial (FONSECA *et al.*, 2021). Além disso, em relação a genética, a presença do alelo e da apolipoproteína E (ApoE) está associada a maior risco de DA e as mulheres são mais suscetíveis a essa predisposição genética em comparação aos homens (FRIDMAN *et al.*, 2004).

Estudos mostraram que a terapia com hormonal na menopausa (TRH) pode beneficiar a função celular e evitar danos neurológicos com a testosterona e o estrogênio promovendo melhora da função mitocondrial e, por consequência, aumento da biodisponibilidade de energia na célula (FONSECA *et al.*, 2021). Em contraponto, dados da Iniciativa de Saúde da Mulher não apoiam essas constatações. Um Estudo de

Memória da Mulher (WHIMS), avaliou as pontuações anuais da função cognitiva de 4532 mulheres na pós-menopausa com mais de 65 anos, e concluiu que tanto a terapia de estrogênio quanto a terapia combinada de estrogênio e progesterona não demonstraram benefícios cognitivos em diminuir o risco de demência em mulheres pós-menopausa e não dementes; pelo contrário, esse risco foi aumentado (UPTODATE, 2023). Em suma, as alterações hormonais e o impacto da terapia de estrogênio na cognição ainda são áreas de muitas controvérsias na medicina e que merecem ser melhores estudadas.

Migrânea e estrogênio

A literatura atual evidencia que a dor de cabeça, em particular a migrânea, tem se mostrado mais prevalente no sexo feminino que entre o masculino, especialmente quando se analisa na questão idade fértil e período de reprodutibilidade da mulher (CHAI *et al*., 2014), em que aproximadamente 17% de todas as mulheres atendem os critérios diagnósticos de enxaqueca (NAPPI *et al.*, 2022). Isso pode ser justificado por exemplo, por estudos recentes que levantam a hipótese sobre diferenças anatômicas e funcionais no cérebro de homens e mulheres, além de é claro, já se saber que os hormônios sexuais femininos - Progestágeno e estrógeno - são capazes de modular a enxaqueca, no qual se discute que a queda de estrógeno no organismo, compatível por exemplo com as etapas dos ciclos menstruais, pode levar a crises de enxaqueca (CHAI *et al*., 2014). A primeira evidência a surgir de que a migrânea poderia ter uma correlação com os níveis de estradiol foi em 1972, em que Somerville realizou uma injeção intramuscular de valerato de estradiol – Mas não de progesterona – Pouco antes do ciclo menstrual da paciente, o que resultou em atraso da mesma e postergou o início da enxaqueca (NAPPI *et al.*, 2022). Já, a existência de um limiar de estrógeno foi confirmada após um estudo (LICHTEN *et al.*, 1996) realizado em mulheres em pós-menopausa receberam uma dose de TRH e após uma injeção intramuscular de E2 – O estrogênio endógeno mais relevante -, Em que as mulheres diagnosticadas com migrânea participantes desse estudo, tiveram melhora de sintomas vasomotores após a administração do composto, reforçando da hipótese de que os níveis de estrogênio poderiam estar relacionados à migrânea.

Estudos em animais evidenciaram que há inúmeras áreas cerebrais envolvidas na fisiopatologia da enxaqueca, e que no processamento da dor, há a expressão de receptores de estrogênio, em áreas como o hipotálamo, que é uma região crítica para a expressão da enxaqueca, cerebelo, estriado ventral do sistema límbico, núcleos pontinhos e substância cinzenta periaquedutal (NAPPI *et al.*, 2022). Sugere-se ainda, que a expressão dos receptores de estrogênio no córtex cerebral pode modular a percepção da dor, aumentado a sensibilidade da mesma. Sobretudo, tal afirmação se relaciona, por exemplo, ao período da perimenopausa, (MACGREGOR, 2018) um período que se relaciona com a incidência de crises de enxaqueca, que é afetada por níveis de flutuação hormonal, no qual porcentagem das mulheres, ao repor altos níveis de estrogênio durante esse período, possuem queixas vasomotoras, como a migrânea precedida de aura. No entanto, ao repor níveis fisiológicos de estrogênio durante esse período, possuindo migrânea sem aura, utilizar de doses baixas de estrogênio transdérmico pode controlar sintomas indesejados. Em compensação, progestágenos cícilicos na perimenopausa podem ter mais efeitos adversos, por isso os progestogênios contínuos são preferidos. Já, em pacientes

com aura, especialistas (NAPPI *et al.*, 2022) desencorajaram tanto a reposição hormonal com estrogênio tanto uso de anticoncepcionais com estrogênio como uma possível profilaxia, pois há risco aumentado de acidente vascular isquêmico. Portanto, reforça-se que, o papel dos hormônios reprodutivos ainda é discutido, mas em alguns pacientes, a enxaqueca se apresenta mais agravada durante a menstruação do que em outras fases do ciclo menstrual, e que há evidências e avanços científicos no campo da explicação de uma das maiores causas de enxaquecas entre as mulheres, a fim de proporcionar uma mudança no quadro de migrânea da população feminina.

CONCLUSÃO

Este estudo explora a influência dos hormônios na saúde neurológica das mulheres, destacando condições como a depressão pós-parto e a enxaqueca, além dos impactos da terapia de reposição hormonal (TRH) e do estrogênio na função cognitiva. As flutuações hormonais desempenham um papel crucial, com a depressão pós-parto sendo associada a mudanças hormonais pós-parto e a enxaqueca frequentemente exacerbada por variações nos níveis de estrogênio. A TRH, apesar de sugerir benefícios na preservação da função cognitiva, apresenta resultados controversos dependendo do momento de início da terapia. Adicionalmente, a redução dos hormônios sexuais após a menopausa e seu impacto na Doença de Alzheimer são explorados, com evidências mostrando que a deficiência hormonal pode acelerar a progressão da doença. A análise utiliza uma revisão criteriosa da literatura para fornecer uma visão abrangente das complexas interações entre hormônios e saúde neurológica feminina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHAI, N.C. *et al*. Migraine and estrogen. Current Opinion in Neurology, v. 27, n. 3, p. 315-324, 2014. doi: 10.1097/WCO.0000000000000091.

CHENG, B. *et al*. Prolactin mediates the relationship between regional gray matter volume and postpartum depression symptoms. Journal of Affective Disorders, v. 301, p. 253-259, 2022.

GREENALE, G.A. *et al*. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women [Internet]. 2009. Disponível em: www.neurology.org. Acesso em: 12 ago. 2024.

GREENALE, G.A. *et al*. The menopause transition and cognition. Journal of the American Medical Association, v. 323, p. 1495–1496, 2020.

GREENALE, G.A. *et al*. Menopause-associated symptoms and cognitive performance: Results from the study of women's health across the nation. American Journal of Epidemiology, v. 171, n. 11, p. 1214–1224, 2010.

LICHTEN, E.M. *et al.* The confirmation of a biochemical marker for women's hormonal migraine: The depo-estradiol challenge test. Headache, v. 36, n. 6, p. 367-371, 1996. doi: 10.1046/j.1526-4610.1996.3606367.x.

MACGREGOR, E.A. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. Post-Reproductive Health, v. 24, n. 1, p. 11-18, 2018. doi: 10.1177/2053369117731172.

MITCHELL, E.S. & WOODS, N.F. Midlife women's attributions about perceived memory changes: Observations from the seattle midlife women's health study. Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine, v. 10, 2001.

NAPPI, R.E. *et al.* Role of estrogens in menstrual migraine. Cells, v. 11, n. 1355, 2022. doi: https://doi.org/10.3390/cells11081355.

OLIVEIRA, T.A. *et al*. Screening of perinatal depression using the Edinburgh Postpartum Depression Scale. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 44, n. 5, p. 452-457, 2022. doi: 10.1055/s-0042-1743095.

TAVARES, M.C.S. Análise da influência dos hormônios sexuais na Doença de Alzheimer: Revisão integrativa de literatura. Academia.edu. Disponível em: https://www.academia.edu/45625868/An%C3%A1lise_da_influ%C3%AAncia_dos_horm%C3%B4nios_sexuais_na_Doenca_de_Alzheimer_revis%C3%A3o_integrativa_de_literatura. Acesso em: 07 set. 2024.

UPTODATE. Menopausal hormone therapy: Benefits and risks. 2023. Disponível em: https://sso.uptodate.com/contents/menopausal-hormone-therapy-benefits-and-risks?search=manifesta%C3%A7%C3%B5es%20neurologicas%20na%20terapia%20de%20reposi%C3%A7%C3%A3o%20hormonal&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3#H438948986. Acesso em: 14 out. 2024.

VIGUERA, A. Postpartum unipolar major depression: Epidemiology, clinical features, assessment, and diagnosis, 2023. Disponível em: https://sso.uptodate.com/contents/postpartum-unipolar-major-depression-epidemiology-clinical-features-assessment-and-diagnosis. Acesso em: 07 set. 2024.

VIGUERA, A. Mild to moderate postpartum unipolar major depression: Treatment, 2023. Disponível em: https://sso.uptodate.com/contents/mild-to-moderate-postpartum-unipolar-major-depression-treatment?search=depress%C3%A3o%20pos%20parto&topicRef=1704&source=see_link#H3895986858. Acesso em: 07 set. 2024.

VIGUERA, A. Severe postpartum unipolar major depression: choosing treatment, 2023. Disponível em: https://sso.uptodate.com/contents/severe-postpartum-unipolar-major-depression-choosing-treatment?search=depress%C3%A3o%20pos%20parto&topicRef=1704&source=see_link#H5609398. Acesso em: 07 set. 2024.