

Efeitos dos esteróides sexuais sobre o humor e a cognição

Effect of sexual steroids on mood and cognition

ANA CAROLINA J. S. ROSA E SILVA¹
MARCOS FELIPE SILVA DE SÁ²

Resumo

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. Está também associado a retardo no declínio da função cognitiva, característico do envelhecimento, e os dados sugerem também um papel dos estrogênios no retardo do início da doença de Alzheimer. Vários estudos observacionais indicam, ainda, que os estrogênios atuam melhorando o humor e têm ação antidepressiva. Já a progesterona e seus derivados têm mostrado efeitos opostos aos dos estrogênios.

Por outro lado, dados de estudos randomizados e controlados mostraram que a associação de estrogênios mais 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 contradisse os estudos observacionais e experimentais.

Novas pesquisas serão necessárias para esclarecer essas controvérsias. Os dados disponíveis até o momento indicam que não se deve prescrever primariamente a estrogênio terapia para prevenir depressão, doença de Alzheimer ou piora da função cognitiva.

Palavras-chave: Sistema nervoso central, esteróides sexuais, estrogênios, progesterona, androgênios, cognição, humor.

Abstract

The results of several experimental and observational studies suggest that sexual steroids present effects on central nervous system and potentially may affect mood and cognition. The use of estrogens in pre and postmenopausal period is associated to improvement of concentration, mood, memory and sleep pattern. Estrogens are also associated to a delay in cognitive function decline characteristic of aging process or to the onset of Alzheimer

Recebido: 20/03/2006 - Aceito: 27/03/2006

¹ Médica assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto (HC-FMRPUSP).

² Professor titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto (HC-FMRPUSP).

Endereço para correspondência: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP, Setor de Reprodução Humana – Laboratório de GO, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Campus da USP – 14049-900 – Ribeirão Preto – SP. E-mail: mfsdsa@fmrp.usp.br

disease. The observational studies indicate that estrogens may improve the mood and act as antidepressive but progesterone and its derivatives have opposite effect.

However, randomized controlled trials suggest that the estrogen or estrogen plus progestins not only failed to improve mood, cognition or quality of life but also increase the risk of dementia. Therefore, there is a contradiction between observational and controlled randomized studies.

Introdução

Os neurônios são células altamente diferenciadas, organizadas e com funções tão especializadas que tornam a estrutura do sistema nervoso central (SNC) uma das mais complexas do organismo humano. Seu estudo compreende interações entre os diversos sistemas, realizadas por conexões nervosas, neurotransmissores e hormônios. As informações e comunicações entre os neurônios são feitas por intermédio de substâncias químicas produzidas por eles e liberadas nas fendas sinápticas, os chamados neurotransmissores. Várias substâncias desempenham essa função, como acetilcolina, adrenalina, opióides, dopamina, serotonina e mais uma infinidade delas.

O córtex constitui a maior massa cerebral e é dividido funcionalmente em zonas relacionadas aos diversos sistemas, quais sejam, olfativo, auditivo, visual, somatossensorial e motor. Além disso, exerce funções especializadas, como as mentais e comportamentais, realizadas por meio de conexões corticocorticais, e o controle integrativo do sistema nervoso autônomo. O termo sistema límbico é utilizado para designar as regiões do córtex e subcórtex que integram as respostas emocionais com as funções vegetativas, incluindo a regulação endócrina.

O SNC é um dos principais tecidos-alvo dos esteróides sexuais, os quais agem tanto por mecanismos genômicos, modulando a síntese, liberação e metabolismo de muitos neuropeptídeos e neurotransmissores, como por meio de mecanismos não-genômicos, influenciando a excitabilidade elétrica, a função sináptica e as características morfológicas dos neurônios. Dados recentes da literatura indicam que os esteróides sexuais têm importância crítica inclusive no desenvolvimento embriológico do SNC (Bates *et al.*, 2005). Vários estudos têm demonstrado síntese cerebral de esteróides neuroativos (McCauley *et al.*, 1992; Sanne e Krueger, 1995). Nas células da glia são sintetizados colesterol, pregnenolona, progesterona e $3\alpha,5\alpha$ -THP (Hu *et al.*, 1987; Jung-Testas *et al.*, 1989a; Jung-Testas *et al.*, 1989b; Barnea *et al.*, 1990). Há, portanto, duas origens para os esteróides encontrados no cérebro: periférica e central (neuroesteróides). A produção central de hormônios

Further investigations must be done in order to clarify this controversy. However, up to now the data indicate that estrogen therapy is not to be primarily indicated to prevent depression, Alzheimer disease or cognition impairment.

Key-words: Central nervous system, sexual steroid, estrogens, progesterone, androgens, cognition, mood

fornece níveis mais elevados no sítio de ação cerebral, quando comparada aos níveis hormonais alcançados pela produção periférica. Assim, a ação dos esteróides pode ser mais eficaz com sua produção central.

Tendo em vista o exposto anteriormente e considerando que a expectativa de vida da população vem aumentando significativamente, nas últimas décadas, cresceu em importância clínica o interesse pelo papel dos esteróides sexuais sobre o SNC, uma vez que as pessoas passaram a viver boa parte da suas vidas em estado de baixos níveis circulantes desses hormônios. Os efeitos dos esteróides sobre o envelhecimento do cérebro, as funções cognitivas e as desordens neuropsiquiátricas constituem-se hoje, portanto, um tema de alto interesse para a saúde coletiva e estão longe de serem bem entendidos.

Efeito dos esteróides sexuais sobre o sistema nervoso central

Estudos experimentais

ESTROGÊNIOS

São atribuídas aos estrogênios, além de efeito trófico, ações reparadoras sobre neurônios lesados. O estradiol adicionado *in vitro* ao meio de cultura aumenta o tempo de sobrevivência das células nervosas. Inúmeras publicações apontam os estrogênios como responsáveis pela ativação ou inibição de algumas enzimas que atuam sobre a síntese de neurotransmissores, entre eles, acetilcolina, catecolaminas e serotonina. A monoaminoxidase (MAO), enzima que atua no metabolismo das catecolaminas, é inibida pelos estrogênios. Em situações de hipostrogenismo, tem sido demonstrada sua elevação na circulação, da mesma forma que a administração de estrogênios inibe a MAO, elevando a síntese das catecolaminas nos neurônios centrais (Silva de Sá *et al.*, 1999). Pesquisas utilizando animais ooforectomizados têm identificado alterações na regulação da transmissão, ligação e metabolismo da serotonina, induzidas por estrogênios em áreas do cérebro implicadas na regulação do afeto e cognição. (Amin *et al.*, 2005).

Sabe-se que os neurônios do sistema colinérgico são essenciais para as funções de memória, aprendizado e outras funções cognitivas. A maioria dos neurônios colinérgicos das regiões do hipotálamo, hipocampo, sistema límbico e córtex cerebral tem origem em núcleos da região frontal. Essa população de células é a que sofre as mais profundas e precoces alterações degenerativas observadas na demência senil do tipo Alzheimer, com redução nas atividades da enzima acetilcolintransferase (ChAT) naquelas áreas do SNC. A ChAT é uma enzima essencial para a síntese de acetilcolina, agindo com um co-fator que é a acetil-coenzima A. Por sua vez, a acetilcolina é degradada pela acetilcolinesterase. Tem sido demonstrado experimentalmente que os estrogênios ativam a ChAT de maneira dose-dependente, favorecendo a síntese de acetilcolina e inibindo a acetilcolinesterase. Essas ações podem ser bloqueadas por antagonistas estrogênicos. O mecanismo pelo qual os estrogênios aumentam a ChAT não é conhecido, poderia ser tanto por indução de síntese como por ativação de proteína preexistente ou conseqüente a uma diminuição do processo de degradação da enzima. Interessante notar que esse aumento da atividade da ChAT é diferente conforme o sexo, pois é observado nitidamente em ratas ooforectomizadas, mas não em ratos castrados (Silva de Sá *et al.*, 1999).

Os efeitos do estradiol sobre a ação desses neurotransmissores ocorrem não só mediante o controle de sua síntese, mas também por interferência nos receptores, via catecolestrogênios, e esses efeitos são dependentes da dose, tempo de ação e local no SNC. Por exemplo, a expressão dos receptores estrogênicos α e β no núcleo infundibular do hipotálamo, estudada por meio de técnicas de imunocitoquímica, pode estar alterada na doença de Alzheimer (Hestiantoro e Swaab, 2004).

PROGESTERONA E DERIVADOS

Inversamente aos estrogênios, a progesterona atua aumentando a atividade da MAO, resultando em diminuição dos níveis de serotonina e produzindo efeito depressivo. Em estudos com modelos animais utilizando-se hormônio marcado, foram demonstrados receptores para progesterona em células do hipotálamo medial e nas células da região da eminência média, córtex, amígdala, hipocampo e *locus coeruleus* (Bloom, 1988). São áreas associadas a reações emocionais, comportamento, aprendizado e regulação endócrina. Nessas áreas, a progesterona produz efeitos depressores sobre aquelas funções. Apresenta também propriedades anestésicas, tranqüilizantes, é estabilizadora do humor, com redução das atividades mentais, e possui ação anticonvulsivante (AV). Teria, portanto, efeitos opostos aos estrogênios sobre o SNC.

O principal efeito depressivo da progesterona é atribuído ao seu metabólito 3α hidroxisteróide denominado alopregnanolone ou $3\alpha,5\alpha$ THP, que pode ser formado no próprio SNC a partir da progesterona e do colesterol. O alopregnanolone age por meio dos

receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) e sua ação tem sido demonstrada nas células do hipocampo, medula espinhal, cerebelo e córtex frontal. Sabe-se que os receptores GABA são unidades complexas compostas de cinco subunidades, que contêm sítios de ligação para o GABA, barbituratos, benzodiazepínicos e a maioria dos anestésicos (Graham e Clarke, 1997). Essas ações via receptores GABA explicariam, portanto, os efeitos depressivos, AV, anestésicos, ansiolíticos e de diminuição da memória observados com o uso dos progestagênios (Silva de Sá e Santos, 2001).

A progesterona pode ser convertida em $3\alpha,5\alpha$ THP em algumas áreas do SNC, por ação do estradiol (Karavolas *et al.*, 1979), que também age aumentando o RNA-mensageiro para o ácido glutâmico descarboxilase (GAD), fazendo que aumente a atividade GABA_A da P₄ e do $3\alpha,5\alpha$ THP. Entretanto, os mecanismos de ação da progesterona no SNC precisam ser mais bem entendidos e parecem não ser tão simples, tendo em vista as interações celulares que começam a ser descritas no SNC e pelo fato de que já foram identificados receptores de membrana para a progesterona, sugerindo-se outras formas de ação desse esteróide.

ANDROGÊNIOS

Os androgênios parecem ter funções na diferenciação sexual do SNC, no período embrionário (Bates *et al.*, 2005), e interferem na conduta sexual masculina e agressividade. O processo de diferenciação sexual cerebral não está totalmente esclarecido, mas parece ser importante a aromatização da testosterona em estrogênios em nível cerebral. A aromatase está presente em áreas cerebrais como hipotálamo, pré-óptica e no sistema límbico, estruturas envolvidas no controle das funções reprodutivas (Poletti *et al.*, 1997).

Em estudos realizados em primatas utilizando-se androgênios marcados, localizaram-se receptores androgênicos no hipotálamo, amígdala, septo e hipocampo (Bloom, 1988). Como citado anteriormente, são áreas ligadas a reações emocionais, do comportamento, aprendizado e regulação endócrina. Sarrieau *et al.* (1990) estudaram amostras de tecido do lobo temporal (removidas cirurgicamente) de cinco homens epiléticos e, usando técnicas de imuno-histoquímica, conseguiram identificar receptores androgênicos nessa área cerebral, sugerindo que possam estar envolvidos em atividades cognitivas em adultos.

A 5α -redutase é a enzima que converte a testosterona em seu metabólito ativo diidrotestosterona (DHT), que se faz presente no SNC. A distribuição da 5α -redutase no cérebro não é homogênea, pois é encontrada em maior concentração no hipotálamo e mesencéfalo que em outras áreas do cérebro (amígdala, hipocampo, cerebelo e córtex cerebral) (Melcangi *et al.*, 1990).

A deidroepiandrosterona (DHEA), um androgênio de origem basicamente adrenal, também é encontrada no cérebro. Sua síntese cerebral ainda não foi confir-

mada. No cérebro pode sofrer 7α -hidroxilação e formar 7α -OH DHEA. Também pode sofrer ação da enzima 3β -HSD e formar androstenediona. Estudos de Akawa *et al.* (1993), em ratos, utilizando técnicas de imunocitoquímica, demonstraram a presença desse metabólito nas células da glia. Nesse estudo, observaram que quando os astrócitos estavam em ambientes de alta densidade celular, a pregnenolona e a DHEA eram convertidas em 7α -OH pregnenolona e 7α -OH DHEA, respectivamente. Porém, quando estavam em ambientes de baixa densidade celular, a conversão se dava para progesterona e androstenediona, respectivamente. Esses dados sugerem que estes últimos esteróides possam ter alguma função nos processos de reparação nos casos de lesão do SNC, função esta destinada aos astrócitos.

CONCLUSÃO SOBRE, OS ESTUDOS EXPERIMENTAIS

A identificação do cérebro como uma fonte de esteróides e a presença de receptores para esses hormônios em diferentes áreas estratégicas do cérebro, associados aos resultados dos estudos experimentais, sugerem fortemente que os esteróides sexuais influenciam nas modificações do humor e cognição. Além disso, existem evidências de que haja diferenças dessas ações entre os sexos masculino e feminino.

Estudos observacionais e epidemiológicos

Os estudos observacionais e epidemiológicos demonstram que os esteróides sexuais são cruciais nos processos de desenvolvimento e envelhecimento de regiões do cérebro afetadas na doença de Alzheimer e afetam as regiões controladoras do humor e da cognição (Compton *et al.*, 2002).

A cognição é composta de múltiplos processos mentais, como atenção, percepção, memória, execução de tarefas, noção espacial, linguagem e 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 das habilidades motoras e da capacidade de visão espacial. O declínio da função cognitiva interfere no desempenho ocupacional e nas atividades sociais das pessoas. Indivíduos com demência têm piora da função cognitiva, porém nem todos que apresentam piora dela têm demência. Cerca de 60% das mulheres no período perimenopáusicas apresentam piora da memória, com dificuldades de lembrar palavras, números, esquecer eventos e atos praticados, sendo muito frequentes as queixas de dificuldade de concentração. Em geral, elas atribuem essas alterações a estresse, problemas de saúde e idade e poucas as relacionam às alterações hormonais próprias daquele período da vida (Woods *et al.*, 2000).

Diversos estudos têm demonstrado que a terapia estrogênica (TE) ou estro-progestativa (TH) pode proteger contra a piora da cognição. As usuárias desses hormônios têm desempenho melhor do que as não-usuá-

rias nos testes de memória e outras funções cognitivas (Resnick *et al.*, 1998; Jacobs *et al.*, 1998; Maki *et al.*, 2000; 2001). Segundo alguns autores, a TE ou a TH modulam os padrões de ativação cerebral durante os testes cognitivos e à medida que as mulheres envelhecem, esses hormônios aumentam o fluxo sanguíneo nas estruturas-chave do cérebro envolvidas com a memória (Resnick *et al.*, 1998; Shaywitz *et al.*, 1999; Maki *et al.*, 2000).

Os estrogênios são apontados como efetivos para o tratamento da depressão pós-parto (Gregoire *et al.*, 1996), assim como melhoram o humor de mulheres na pós-menopausa (Sherwin, 1988), sem depressão clínica, ou podem melhorar mulheres na perimenopausa com sintomas depressivos (Soares *et al.*, 2001).

Efeitos ativadores sobre o humor e memória, acompanhados de sensação de euforia e ansiedade, podem ser encontrados em mulheres concomitantemente às elevações dos estrogênios circulantes. Em geral, a deficiência estrogênica está associada com baixa do humor, enquanto a terapia estrogênica tende a estar ligada com melhoria do bem-estar e redução nos escores da depressão (Rehman e Masson, 2005).

Existem fortes indícios de que a serotonina esteja intermediando os efeitos dos estrogênios na modulação do humor e cognição. Estudos em humanos, particularmente realizados em mulheres menopausadas que se submetem a tratamento estrogênico, têm oferecido subsídios para essas assertivas e identificado situações nas quais as alterações no humor e cognição estão acompanhadas por alterações na função serotoninérgica e no *status* hormonal. Embora a interação funcional entre os dois seja conhecida, essa relação não está completamente elucidada (Amin *et al.*, 2005).

Por outro lado, a progesterona natural ou sintética atua negativamente no humor. As alterações cíclicas de ordem psíquica e física ocorridas na segunda metade do ciclo menstrual de algumas mulheres são conhecidas como síndrome de tensão pré-menstrual (Resener *et al.*, 1994; 1997). Embora sua etiologia seja desconhecida, evidências mostram que há participação dos hormônios esteróides agindo no SNC, pois em casos de anovulação espontânea ou induzida por medicações, quando não há, portanto, produção endógena de progesterona, esses sintomas, quando presentes, estão bem reduzidos (Muse *et al.*, 1984). Mulheres que, quando jovens, apresentavam sintomas de ordem psíquica na segunda metade do ciclo menstrual podem ter sintomas similares ao receberem terapia de reposição hormonal com esquema cíclico na pós-menopausa. O mesmo não acontece se o esquema for de estrogênio terapia isolada (Hammarbäck *et al.*, 1985).

Quanto aos androgênios, além de suas possíveis ações sobre o comportamento sexual, tem sido demonstrado também que a injeção intraventricular de DHEA e DHEAS em ratos diminui a amnésia e melhora a memória (Roberts *et al.*, 1987). Em ratos idosos, ocorre melhora da memória para tarefas após

a administração subcutânea de DHEAS (Flood e Roberts, 1988). Sugere-se que essa melhora da memória deva-se à conversão da DHEA em estrogênios, no SNC, pois estes últimos sabidamente melhoram os níveis de memória (Mohan, 1989). Achado interessante para reforçar essa hipótese foi o de Sunderland *et al.* (1989) que demonstraram níveis reduzidos de DHEA em pacientes com doença de Alzheimer em relação ao grupo controle. Embora não sejam comprovadas, essas evidências sugerem que esse androgênio está realmente contribuindo para a manutenção da memória nas pacientes pós-menopausadas, quem sabe até como uma fonte adicional de estrogênios.

Morales *et al.* (1994) estudaram os efeitos do uso de DHEA na dose de 50 mg por seis meses em homens e mulheres com idades entre 40 a 70 anos. Em ambos os sexos, foram obtidos resultados significativos quanto à melhora da sensação de bem-estar relacionada ao aumento da energia e disposição física, do sono profundo, no humor e maior relaxamento. Trabalho mais recente tem demonstrado efeitos da DHEA sobre o bem-estar, nível de energia, humor e libido, particularmente em pacientes mulheres. Tem sido proposto que o efeito da DHEA seja exercido indiretamente pela sua conversão em outros androgênios mais ativos ou por sua ação anti-GABA, tornando-a um hormônio ativo contra os processos depressivos (Arlt, 2004).

CONCLUSÃO SOBRE OS ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS E OBSERVACIONAIS

Estudos de metanálise de trabalhos epidemiológicos e experimentais sobre a função cognitiva em mulheres após a menopausa mostram que a terapia de reposição hormonal tem pequenos, porém inconsistentes, efeitos que incluem a melhora da memória verbal, raciocínio abstrato e processamento da informação. Os estudos epidemiológicos mostram melhor os efeitos dos esteróides do que os experimentais, mas não há evidências suficientemente fortes para afirmar que há deficiência estrogênica nas mulheres com demência ou disfunção cognitiva (Hogervorst *et al.*, 2000). Essa afirmativa é, porém, contraditória aos dados de Wolf e Kirschbaum (2002), que demonstraram que as mulheres com maiores níveis de estradiol e testosterona têm melhor memória verbal.

Estudos controlados e randomizados

Nos estudos observacionais há vários fatores que podem ser confundidores, como, por exemplo, o fato de que as mulheres que usam terapia de reposição hormonal (TRH) são, em geral, mais saudáveis que as que não usam e mulheres com baixo nível educacional, dementes ou sadias parecem se beneficiar mais da terapia. Além disso, o efeito da TRH pode depender da idade, tipo de menopausa (se natural ou induzida), das intervenções terapêuticas utilizadas em associação e das condições socioeconômicas.

Embora haja evidências baseadas em estudos experimentais e observacionais dos efeitos protetores dos estrogênios sobre os neurônios e sistemas de neurotransmissores, os estudos controlados e randomizados não têm confirmado essas premissas.

O estudo WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study) (Shumaker *et al.*, 2003; Rapp *et al.*, 2003; Espeland *et al.*, 2004) acompanhou milhares de mulheres que utilizaram terapia de reposição hormonal combinada (estrogênio e progestagênio) de forma contínua ou estrogênio isoladamente por um período de quatro anos. Inicialmente, os resultados do WHIMS foram bastante surpreendentes, uma vez que havia expectativa de que os achados simplesmente confirmariam os resultados dos estudos observacionais e experimentais e mesmo os pequenos *trials* controlados até então existentes, conforme apresentados anteriormente. Entretanto, o estudo WHIMS concluiu que a terapia estrogênica e estroprogestativa prescrita para as mulheres na pós-menopausa aumentou o risco de piora da função cognitiva global e demência, respectivamente.

As inúmeras diferenças metodológicas entre os estudos anteriores e o WHIMS são bastante evidentes. No WHIMS são utilizados esquemas fixos de estrogênios equinos conjugados e acetato de medroxiprogesterona e uma única via de administração (oral). O teste 3MS foi o único teste de função cognitiva utilizado e, portanto, o efeito da terapia hormonal sobre a memória verbal, que segundo a literatura é a função mais sensível à terapia hormonal, não pôde ser avaliado.

Além disso, os participantes do WHIMS tinham entre 65 e 79 anos de idade (média aproximada de 72 anos) no momento do recrutamento para o estudo e o seguimento foi de cinco anos. Como já se poderia esperar para pacientes em idade tão avançada, aproximadamente 55% estavam sendo tratadas de hipertensão, 11% eram diabéticas e 23%, obesas. Portanto, essas mulheres eram de alto risco para doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, as quais, por sua vez, influenciam as funções cognitivas e de memória.

Talvez a explicação mais contundente para justificar a falha da terapia hormonal em apresentar benefícios sobre a cognição no WHIMS é o fato de que as mulheres eram muito velhas no momento que a terapia hormonal se iniciou e, portanto, tarde demais para se verificar qualquer benefício protetor. Existem evidências em estudos animais e em humanos que corroboram essas afirmativas. Ratas ooforectomizadas ainda durante a vida reprodutiva e tratadas com estrogênios, logo após a ooforectomia, têm aprendizado mais rápido do que o grupo não tratado (Gibbs, 2000).

O trabalho de Sohrabji (2005) mostrou que a disparidade entre os dados em humanos e em animais poderia ser ajustável se fosse considerada a idade reprodutiva do indivíduo que está recebendo terapia estrogênica ou estroprogestativa. Comparando os efeitos da terapia de reposição estrogênica sobre animais adultos jovens

ooforectomizados com aqueles aplicados em adultos senis (menopausa natural), verificou-se que a terapia é benéfica quando dada aos animais com menopausa induzida por cirurgia (ooforectomia). Entretanto, a terapia estrogênica parece ser deletéria para animais acíclicos senescentes, cujos órgãos-alvo, como o cérebro, estão submetidos a um longo período de deficiência estrogênica. Segundo Sherwin (2005), existiria uma verdadeira “janela de oportunidade” para a aplicação da terapia hormonal, período além do qual quando aplicada seus efeitos, ao inverso, seriam nulos ou até nocivos. A explicação para tal fato seria que a deficiência estrogênica pode induzir efeitos deletérios mediante modificações nos receptores estrogênicos encontrados nos animais senis.

Os dados do WHIMS também mostraram que o risco relativo da TRH para provável demência foi de 2,05. Apesar das críticas que sofre pelo fato de que neste estudo mais de 50% das pacientes não tenham tido aderência ao tratamento, tal publicação tem levado a reflexões para reconsiderar se os esteróides sexuais teriam realmente o papel benéfico que tem sido a eles atribuído ao longo dos anos, no sentido de postergar o aparecimento da demência em mulheres de risco.

Utilizando a mesma metodologia do WHIMS, o estudo WHISCA (Women’s Health Initiative Study of Cognition Aging), previsto para ser concluído em 2005, foi proposto para avaliar o potencial da hormonioterapia em modificar os efeitos do envelhecimento sobre as funções cognitivas. Seus dados, em fase de divulgação, poderão trazer informações importantes sobre essa questão (Resnick *et al.*, 2004).

Entretanto, tanto o WHIMS como o WHISCA não podem esclarecer alguns pontos, como, por exemplo, se há um momento crítico para se iniciar a terapia hormonal, para prevenir a deterioração da função cognitiva

conseqüente ao envelhecimento ou mesmo a doença de Alzheimer.

Outro ponto que não esclarece é se com outras doses ou tipos de tratamento, os efeitos da terapia hormonal poderiam ser diferentes. Segundo Honjo *et al.* (2005), o uso de estrogênios equinos conjugados, isoladamente, leva à considerável melhora nos testes aplicados para avaliação da doença de Alzheimer. Entretanto, quando se associa acetato de medroxiprogesterona ou noretindrona, a partir da quarta semana de tratamento, a melhora induzida pelos estrogênios é suprimida. Considerando que até o presente momento existem informações limitadas sobre os efeitos dos estrogênios isoladamente sobre a saúde mental de mulheres com risco aumentado para redução da função cognitiva (idade superior a 70 anos), Almeida *et al.* (2006), em estudo controlado, randomizado e duplo-cego, analisaram 115 mulheres nessa faixa etária por um período de 20 semanas e os resultados mostraram que mesmo o uso de estrogênio, em relativamente altas dosagens (estradiol 2 mg/dia), não ocasionou mudanças significativas na função cognitiva, humor e qualidade de vida quando comparado com placebo.

Assim, evidências de pesquisas básicas demonstram que os estrogênios têm múltiplos efeitos protetores sobre os neurônios e os neurotransmissores. Entretanto, apesar das intensas pesquisas, a comprovação do papel dos esteróides sexuais no tratamento clínico e prevenção das desordens neuropsiquiátricas não está bem estabelecida (Norbury *et al.*, 2004). O estudo Women’s International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause (WHISDOM-COG), que deverá completar-se ainda em 2006, poderá prover importantes informações sobre os efeitos da terapia de reposição hormonal sobre a cognição e o envelhecimento (Zec e Trivedi, 2002).

Referências bibliográficas

- AKAWA, Y. *et al.* - Astrocytes and neurosteroids: metabolism of pregnenolone and dehydroepiandrosterone. Regulation by cell density. *J Cell Biol* 121:135-43, 1993.
- ALMEIDA, O.P. *et al.* - A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older; effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiol Aging* 27:141-9, 2006.
- AMIN, Z.; CANLI, T.; EPPERSON, C.N. - Effect of estrogen-serotonin interactions on mood and cognition. *Behav Cogn Neurosci Ver* 4:43-58, 2005.
- ARLT, W. - Dehydroepiandrosterone replacement therapy. *Semin Reprod Med* 22: 379-88, 2004.
- BARNEA, A. *et al.* - Expression of steroid metabolizing enzymes by aggregating fetal brain cells in culture: a model for developmental regulation of progesterone 5 -reductase pathway. *Endocrinology* 127:500-2, 1990.
- BATES, K.A. *et al.* - Androgens, andropause and neurodegeneration: exploring the link between steroidogenesis, androgens and Alzheimer’s disease. *Cell Mol Life Sci* 62: 281-92, 2005.
- BLOOM, F.E. - Neurotransmitters: past, present, and future directions. *FASEB J* 2:32-41, 1988.
- COMPTON, J.; VAN AMELSVOORT, T.; MURPHY, P. - Mood, cognition and Alzheimer’s disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 16:357-70, 2002.

- EPELAND, M.A. *et al.* - Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 291: 2959-68, 2004.
- FLOOD, J.F.; ROBERTS, E. - Dehydroepiandrosterone sulfate improves memory in aging mice. *Brain Res* 448:178-81, 1988.
- GIBBS, R.B. - Long-term treatment with estrogen and progesterone enhances acquisition of a spatial memory task by ovariectomized aged rats. *Neurobiol Aging* 21:107-16, 2000.
- GRAHAM, J.D.; CLARKE, C.L. - Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev* 18:502-19, 1997.
- GREGOIRE, A.J. *et al.* - Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet* 347:930-3, 1996.
- HAMMARBACK, S. *et al.* - Cyclical mood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential estrogen-progestagen postmenopausal replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 64:393-7, 1985.
- HESTIANTORO, A.; SWAAB, D.F. - Changes in estrogen receptor -alpha and -beta in the infundibular nucleus of human hypothalamus are related to the occurrence of Alzheimer's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1912-25, 2004.
- HOGERVORST, E. *et al.* - The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-análise. *Neuroscience* 101:485-512, 2000.
- HONJO, H. *et al.* - Progestins and estrogens and Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 93:305-8, 2005.
- HU, Z.Y. *et al.* - Neurosteroids: oligodendrocyte mitochondria convert cholesterol to pregnenolone. *Proc Natl Acad Sci* 84: 8215-9, 1987.
- JACOBS, D.M. *et al.* - Cognitive function in non demented older women who took estrogen after menopause. *Neurology* 50:368-73, 1998.
- JUNG-TESTAS, I. *et al.* - Neurosteroids: biosynthesis of pregnenolone and progesterone in primary cultures of rat glial cells. *Endocrinology* 125:2083-91, 1989a.
- JUNG-TESTAS, I. *et al.* - Steroid synthesis in rat brain cell cultures. *J Steroid Biochem* 34:511-9, 1989b.
- KARAVOLAS, H.J. *et al.* - Um vivo uptake of H3-progesterone and dihydroprogesterone by rat brain and pituitary and effects of estradiol and time: tissue concentration of progesterone itself or specific metabolites? *Endocrinology* 104:1418-25, 1979.
- MAKI, P.M.; RESNICK, S.M. - Longitudinal effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and cognition. *Neurobiol Aging* 21:373-83, 2000.
- MAKI, P.M.; ZONDERMAN, A.B.; RESNICK, S.M. - Enhanced verbal memory in nondemented elderly women receiving hormone-replacement therapy. *Am J Psychiatry* 158:227-33, 2001.
- MCCAULEY, L.D. *et al.* - Peripheral-type benzodiazepine receptors and the regulation of steroidogenesis in rat brain mitochondria. *Adv Biochem Psychopharmacol* 47:143-7, 1992.
- MELCANGI, R.C. *et al.* - 5α -reductase activity in isolated and cultures neuronal and glial cells of the rat. *Brain Res* 516:229-36; 1990.
- MOHAN, P.F. - Dehydroepiandrosterone and Alzheimer's disease. *Lancet* 28:1048-9, 1989.
- MORALES, A.J. *et al.* - Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1360-7, 1994.
- MUSE, K.N. *et al.* - The premenstrual syndrome. Effects of "medical ovariectomy". *N Engl J Med* 311:1345-9, 1984.
- NORBURY, R. *et al.* - Oestrogen: brain ageing, cognition and neuropsychiatric disorder. *J Br Menopause Soc* 10:118-22, 2004.
- POLETTI, A. *et al.* - Expression of androgen-activating enzymes in cultures cells of developing rat brain. *J Neurochem* 68:1298-303, 1997.
- RAPP, S.R. *et al.* - Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 289:2663-72, 2003.
- REHMAN, H.U.; MASSON, E.A. - Neuroendocrinology of female aging. *Gen Med* 2: 41-56, 2005.
- RESENER, E.V. *et al.* - Níveis plasmáticos de esteróides ovarianos e prolactina na se alteram em pacientes com síndrome pré-menstrual (SPM). *Rev Lat Amer Est Fert* 8:120-5, 1994.
- RESENER, E.V. *et al.* - variation in body weight and water during the menstrual cycle in patients with premenstrual syndrome. *Endocrinol Metab* 4:135-40, 1997.
- RESNICK, S.M. *et al.* - Effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and neuropsychological performance. *Horm Behav* 34:171-82, 1998.
- RESNICK, S.M. *et al.* - The women's Health Initiative Study for Cognitive Aging (WHISCA): a randomized clinical trial of the effects of hormone therapy on age-associated cognitive decline. *Clin Trials* 1:440-50, 2004.
- ROBERTS, E. *et al.* - Effects of dehydroepiandrosterone and its sulphate on brain tissue in culture and on memory mice. *Brain Res* 406:357-62, 1987.
- SANNE, J.L.; KRUEGER, K.E. - Expression of cytochrome P450 side chain cleavage enzyme and 3-hydroxysteroid dehydrogenase in the rat central nervous system: a study by polymerase chain reaction na in situ hybridization. *J Neurochem* 65:528-36, 1995.
- SARRIEAU, A. *et al.* - Androgen binding sites in humana temporal cortex. *Neuroendocrinology* 51:713-6; 1990.
- SHAYWITZ, S.E. *et al.* - Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *JAMA* 281:1197-202, 1999.
- SHERWIN, B.B. - Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *J Affect Disord* 14:177-87, 1988.
- SHERWIN, B.B. - Estrogen and memory in women: how can we reconcile the findings? *Horm Behav* 47:371-5, 2005.
- SHUMACKER, S.A. *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* 289:2651-62, 2003.
- SILVA DE SÁ, M.F. *et al.* - Estrogênios e o sistema nervoso central. In: Fernandes, C.E.; Melo, N.R.; Wehba, S. (eds.). *Climatério Feminino*. São Paulo: Lemos, 1999. pp 141-54.

- SILVA DE SÁ, M.F.; SANTOS, E. - Progesterona: ação no sistema nervoso central. *Reprod Clim* 16:26-9, 2001.
- SOARES, C.D.N. *et al.* - Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 58:529-34, 2001.
- SOHRABJI, F. - Estrogen: a neuroprotective or proinflammatory hormone? emerging evidence from reproductive aging models. *Ann NY Acad Sci* 1052:75-90, 2005.
- SUNDERLAND, T. *et al.* - Reduced plasma dehydroepiandrosterone concentrations in Alzheimer's disease. *Lancet* 2:570, 1989.
- WOLF, O.T.; KIRSCHBAUM, C. - Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. *Horm Behav* 41: 259-66, 2002
- WOODS, N.F.; MITCHELL, E.S.; ADAMS, C. - Memory functioning among midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 7:257-65, 2000.
- ZEC, R.F.; TRIVEDI, M.A. - Effects of hormone replacement therapy on cognitive aging and dementia risk in postmenopausal women: a review of ongoing large-scale, long-term clinical trials. *Climateric* 5:122-34, 2002.