

» PALOMA OLIVETO

Frequentemente ignorado em pesquisas, um espaço entre as células no cérebro feminino pode ser a chave para a compreensão da perda de memória associada à queda dos níveis de estrogênio após a menopausa. A constatação é de um estudo pré-clínico da Northwestern Medicine, publicado na revista *Aging Cell*.

Segundo estatísticas globais, até 70% dos pacientes com doença de Alzheimer (DA) são mulheres, mas os motivos pelos quais o sexo feminino é mais vulnerável ainda não foram totalmente compreendidos. Há muito tempo, acredita-se, a queda de estrogênio após a menopausa pode reduzir a proteção natural do cérebro contra a perda de memória e a neurodegeneração.

No novo estudo, os cientistas examinaram camundongos machos e fêmeas jovens e idosos, com ou sem perda de estrogênio cerebral, o que permitiu identificar os efeitos especificamente relevantes para as fêmeas mais velhas. Eles descobriram que a queda do hormônio, o envelhecimento e o sexo feminino estão significativamente associados a problemas em uma rede de moléculas importante, porém frequentemente ignorada, da biologia cerebral, chamada matriz extracelular (MEC), que é altamente abundante no hipocampo.

Novas perspectivas

“Esse estudo indica que as mulheres — mas não os homens — podem ser particularmente sensíveis à perda de estrogênio no cérebro na velhice, o que pode contribuir para um risco aumentado de doença de Alzheimer”, disse, em nota, Hong Zhao, autora correspondente e professora de pesquisa em obstetrícia e ginecologia na divisão de ciência reprodutiva da Faculdade de Medicina Feinberg da Universidade Northwestern. Segundo os pesquisadores, os resultados oferecem novas perspectivas sobre como a perda de estrogênio pode afetar o envelhecimento do cérebro feminino, ajudando a explicar por que as mulheres têm maior risco de desenvolver demência.

Assim como a argamassa entre os tijolos, a matriz extracelular (MEC) é uma rede de moléculas que preenche os espaços entre as células cerebrais. Ela é importante para a memória, o desenvolvimento e a saúde do cérebro, e representa quase 20% do volume cerebral. A MEC atua como uma estrutura de suporte entre as células, ajudando-as a se comunicarem e a funcionarem adequadamente.

Tradicionalmente, os cientistas têm se concentrado no estudo de células cerebrais, como neurônios e aquelas da glia, e têm dado muito menos atenção ao espaço entre as células, argumentam os autores do estudo. Essa é a primeira pesquisa a examinar a perda de estrogênio na matriz extracelular. “Esperamos que nossas descobertas motivem estudos futuros para melhor compreender como essa matriz é alterada em mulheres na pós-menopausa e como isso pode potencialmente induzir a suscetibilidade à doença de Alzheimer”, disse Zhao.

Os tratamentos antiamiloides atuais para a doença de Alzheimer, como o lecanemab e o donanemab, podem remover o acúmulo anormal da proteína amiloide no cérebro, que é um dos principais sinais da doença. No entanto, ainda não está claro o quanto esses tratamentos realmente ajudam a retardar a perda de memória ou a melhorar o funcionamento diário. Alguns estudos mostram pequenos benefícios, enquanto outros demonstram pouca melhora significativa. Para os pesquisadores de Northwestern, as descobertas publicadas na *Aging Cell* sugerem uma possível nova abordagem de tratamento focada na restauração do ambiente de suporte do cérebro — a MEC (matriz extracelular).

Queda

Antes da menopausa, os ovários são a principal fonte de estrogênio nas mulheres.

Terreno preparado para o bem-estar cognitivo

Pesquisadores da Universidade da Califórnia em São Francisco (UCSF), nos Estados Unidos, descobriram como os níveis de 16 moléculas no sangue, todas ligadas ao envelhecimento cerebral, aumentam durante a transição da menopausa na meia-idade. Em mulheres mais velhas, taxas mais altas dessas partículas foram associadas a pior memória e habilidades cognitivas, assim como ao risco de Alzheimer. Segundo os autores do estudo, publicado na revista *Nature Medicine*, isso sugere que a biologia desta fase reprodutiva pode preparar o terreno para a saúde do cérebro décadas depois.

“Não acreditamos que a menopausa cause demência diretamente”, disse, em nota, Kaitlin Casaletto, professora associada do Centro de Memória e Envelhecimento Fein da UCSF e coautora sênior do estudo. “Mas é possível que possamos prever o risco de uma mulher desenvolver demência décadas depois, com base nos níveis dessas moléculas durante a menopausa.”

Chave da perda de memória

Até 70% dos pacientes com doença de Alzheimer são mulheres, mas os motivos pelos quais o sexo feminino é mais vulnerável ainda não foram totalmente compreendidos. A explicação pode estar em um espaço entre as células cerebrais após a menopausa



Pesquisadores acreditam que a redução de estrogênio na menopausa pode afetar o envelhecimento do cérebro feminino, ajudando a explicar por que as mulheres têm maior risco de demência

Reorganização do cérebro

Estudos de neuroimagem sugerem que o cérebro feminino passa por um processo de reorganização durante a transição menopausal. Alterações observadas nessa fase tendem a se estabilizar ao longo dos anos seguintes, indicando que o cérebro é capaz de se adaptar à redução dos níveis de estrogênio.

Sintomas cognitivos mais comuns

Entre as queixas mais frequentemente relatadas estão:

- esquecer compromissos recentes;

- perder o fio de uma conversa;
- ter dificuldade para encontrar palavras;
- apresentar lapsos de atenção;
- sentir a mente mais lenta ou menos organizada.

O que ajuda a proteger o cérebro

As evidências científicas apontam que algumas medidas podem favorecer a saúde cerebral durante e após a menopausa:

- praticar atividade física regularmente;
- manter uma alimentação de padrão

- mediterrâneo;
- dormir adequadamente;
- controlar pressão arterial, colesterol e glicemia;
- reduzir o consumo de álcool;
- estimular o cérebro por meio de leitura, aprendizado de idiomas, música e outras atividades cognitivamente desafiadoras;
- tratar adequadamente ansiedade, depressão e outros transtornos emocionais.

Fontes: The Menopause Society, Alzheimer’s Association, pesquisas da Weill Cornell Medicine e publicações na Nature Reviews Neurology e The Lancet.

Depois, porém, os níveis do hormônio caem drasticamente e apenas pequenas quantidades são produzidas em outras partes do corpo, incluindo o cérebro, o tecido adiposo e o mamário, os ossos, os músculos e os vasos sanguíneos. O estudo publicado na *Aging Cell* confirma pesquisas

anteriores, segundo as quais pacientes de Alzheimer do sexo feminino podem ter menor quantidade da substância em comparação àquelas sem a doença.

“É necessário realizar mais pesquisas para entender como o estrogênio afeta o cérebro feminino e por que a perda de

estrogênio aumenta o risco de Alzheimer em mulheres”, disse Zhao. “Compreender esses mecanismos pode ajudar os pesquisadores a desenvolver estratégias de terapia de reposição hormonal mais seguras e eficazes para prevenir ou retardar a progressão do Alzheimer em mulheres.”

Reposição sob prescrição médica

A terapia de reposição hormonal (TRH), que restaura os níveis de estrogênio, tem sido estudada como uma possível forma de proteger as mulheres da doença de Alzheimer. No entanto, os estudos clínicos apresentaram resultados contraditórios. Alguns constataram que a TRH melhorou a memória e a função cognitiva, enquanto outros mostraram pouco benefícios. Essas diferenças podem depender do tipo de tratamento hormonal utilizado, da idade em que o tratamento é iniciado e das diferenças no desenho do estudo.

Hoje, os médicos recomendam que, caso haja indicação, a reposição pode ser iniciada ainda na perimenopausa, período que pode anteceder a menopausa em uma década. “A perimenopausa é marcada por grandes oscilações nos níveis de estrogênio e progesterona, provocadas pela diminuição gradual da função ovariana. Diferentemente do que se imagina, não se trata de uma queda linear dos hormônios, mas de flutuações intensas e imprevisíveis, capazes de afetar diversos sistemas do corpo, especialmente o cérebro”, explica a médica Fabiane Berta, de São Paulo, que também é pesquisadora de climatério e menopausa.

Transição

Segundo Berta, estudos conduzidos por universidades e centros de pesquisa internacionais apontam que essa fase representa um estado de transição neurológica, semelhante, em intensidade biológica, à puberdade, mas no sentido inverso. “Muitos dos sintomas mais comuns da perimenopausa têm origem cerebral. Regiões como o hipotálamo e o hipocampo, responsáveis pela regulação da temperatura corporal, do sono, da memória e das emoções, são altamente sensíveis às variações do estrogênio. Essas alterações hormonais interferem diretamente em neurotransmissores como serotonina, dopamina e noreadrenalina, o que ajuda a explicar sintomas frequentes como irritabilidade, ansiedade, lapsos de memória, dificuldade de concentração e alterações de humor”, afirma.

A ginecologista Bruna Paschoalim, de São Paulo, esclarece que, quando há sintomas relacionados à queda hormonal, a terapia de reposição pode ser indicada, com avaliação médica. Ela ressalta que ainda há mitos em relação ao tratamento, porque antigas informações sobre risco aumentado de câncer continuam em circulação. A especialista esclarece, porém, que as novas diretrizes internacionais apontam para a segurança dos medicamentos, quando há acompanhamento de um profissional.

“Existe muito tabu em relação à reposição hormonal por conta de estudos antigos que geraram medo nas pacientes. Hoje, medicina já revisitou muita coisa e entende melhor quais mulheres podem se beneficiar do tratamento e quais precisam de mais cautela”, explica Paschoalim. A ginecologista cita um estudo de revisão publicado pela *The Menopause Society* que constatou que, quando bem indicada e acompanhada individualmente, a terapia pode trazer benefícios significativos na qualidade de vida, incluindo os sintomas associados à memória e à cognição. **(PO)**

Arquivo pessoal



Patrícia Menegusso, médica