



**CURSO DE MEDICINA**

**LARA QUEIROZ MAROCCI**

**INFLUÊNCIA DA TERAPIA HORMONAL COM ESTROGÊNIO NO  
DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER EM MULHERES NA PÓS-  
MENOPAUSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR**

**2023**

**LARA QUEIROZ MAROCCI**

**INFLUÊNCIA DA TERAPIA HORMONAL COM ESTROGÊNIO NO  
DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER EM MULHERES NA PÓS-  
MENOPAUSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do Cursos de Medicina.

Orientadora: Natália Canário Gomes

**Salvador**

**2023**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a meus pais e meu irmão, **Luciana Marocci, Marco Antônio Marocci** e **Jonas Marocci** por todo apoio prestado em toda minha vida, sobretudo no meu processo acadêmico; sem eles, nada disso seria factível. Anuncio também minha enorme gratidão ao meu tutor de Metodologia de Pesquisa, **Juarez Diaz**, que forneceu todo o apoio e atenção durante um ano e meio de acompanhamento. Não poderia deixar de mencionar minha orientadora **Natália Canário** e agradecê-la por toda a paciência e cuidado no processo.

Todos meus amigos – que gostaria de citar cada um individualmente, mas não me prolongarei, foram minha inspiração e me incentivaram durante todo o processo. Compartilhar isso com vocês foi essencial para o meu crescimento e esse é só o início do caminho que trilharemos juntos. Por fim, agradeço a Deus e a minha perseverança e dedicação para a conclusão desse trabalho.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Doença de *Alzheimer* trata-se de um transtorno neurodegenerativo progressivo que repercute na deterioração cognitiva e da memória com comprometimento das atividades cotidianas de um indivíduo. Nesse contexto, observa-se que cerca de dois terços das pessoas que vivem com DA são mulheres; estudos recentes questionam a relação dessa prevalência com as alterações hormonais que as mulheres passam durante o período da menopausa. Nessa perspectiva, são necessárias maiores análises sobre a temática para que os profissionais de saúde alinhem suas condutas. **OBJETIVO:** Verificar o impacto da terapia hormonal na prevenção da Doença de *Alzheimer* em mulheres na pós-menopausa. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo de Revisão Sistemática da Literatura. Foram incluídos estudos observacionais, publicados nos últimos 20 anos no idioma inglês presentes nas plataformas *PUBMED/MEDLINE*, *Scielo* e *Cochrane labory* utilizando os descritores “*Alzheimer Disease*”, “*Alzheimer’s Disease*”, “*Hormony Replace Therapy*”, “*Estrogen Replacement Therapy*”. Foram objeto de estudo dos trabalhos incluídos mulheres com histórico de Terapia Hormonal diagnosticadas sem DA no período pós-menopausa e foi usado o *checklist* STROBE para avaliar qualidade metodológica do estudo. **RESULTADOS:** Foram selecionados 817 estudos nas bases de dado para análise, sendo cinco incluídos nessa revisão após análise de critérios inclusivos e exclusivos. Destes, três não relatam associação clara, um refere diminuição do risco se relacionado com um período específico de uso da Terapia Hormonal e um refere o aumento do risco para Doença de *Alzheimer* com o uso da Terapia Hormonal. **CONCLUSÃO:** conclui-se que a Doença de *Alzheimer* ainda afeta as mulheres mundialmente, mas a Terapia Hormonal ainda não tem um respaldo científico que assegure a sua influência na diminuição do risco para a Doença de *Alzheimer* isoladamente.

**Palavras-Chave:** Doença de *Alzheimer*, Terapia Hormonal, Menopausa, Estrogênio

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that results in cognitive and memory deterioration and impairment of an individual's daily activities. In this context, it is observed that about two thirds of people living with AD are women; recent studies question the relationship of this prevalence with the hormonal changes that women undergo during and in the postmenopausal period. From this perspective, further analysis on the subject is necessary for health professionals to align their conduct. **OBJECTIVE:** To verify the impact of hormone therapy on the prevention of Alzheimer's disease in postmenopausal women. **METHODS:** This is a Systematic Literature Review study. Observational studies published in the last 20 years in English language were included in the platforms PUBMED/MEDLINE, Scielo and Cochrane labory using the descriptors "Alzheimer's Disease" , "Alzheimer's Disease" , "Hormony Replace Therapy" , "Estrogen Replacement Therapy". Postmenopausal women with a history of Hormone Replacement Therapy diagnosed without AD were the subject of study of the included papers, and the STROBE checklist was used to assess the methodological quality of the study. **RESULTS:** 817 studies were selected from the databases for analysis, and 5 were included in this review after analysis of inclusive and exclusive criteria. Of these, three report no clear association, one reports decreased risk if related to a specific period of use, and one reports increased risk for Alzheimer's disease with the use of Hormone Therapy. **CONCLUSION:** It is concluded that Alzheimer's disease still affects women worldwide, but hormone therapy still has no scientific support to ensure its influence on reducing the risk for Alzheimer's disease alone.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, Hormone Therapy, Menopause, Estrogen

## SUMÁRIO

|   |              |
|---|--------------|
| <b>1.INTRODUÇÃO.....</b>                        | <b>6</b>     |
| <b>2.OBJETIVO.....</b>                          | <b>8</b>     |
| <b>2.1 Geral.....</b>                           | <b>8</b>     |
| <b>3. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>            | <b>9</b>     |
| <b>4. MÉTODOS.....</b>                          | <b>14</b>    |
| <b>4.1 Desenho de estudo .....</b>              | <b>14</b>    |
| <b>4.2 Amostra a ser estudada.....</b>          | <b>14</b>    |
| <b>4.3 Instrumentos de coleta de dados.....</b> | <b>14</b>    |
| <b>4.4 Tipos de variáveis em saúde.....</b>     | <b>14</b>    |
| <b>5. RESULTADOS.....</b>                       | <b>16</b>    |
| <b>6. DISCUSSÃO.....</b>                        | <b>23</b>    |
| <b>7. CONCLUSÃO.....</b>                        | <b>26</b>    |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>                         | <b>.....</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

A Doença de *Alzheimer* (DA) trata-se de um transtorno neurodegenerativo progressivo que repercute na deterioração cognitiva e da memória com comprometimento das atividades cotidianas de um indivíduo.<sup>1</sup> A DA se inicia de modo insidioso e desenvolve-se continuamente por vários anos através de alterações neuropatológicas e bioquímicas através de dois mecanismos: mudanças estruturais e alterações nos neurotransmissores ou sistemas neurotransmissores. Dentre as mudanças estruturais observam-se alterações no metabolismo amiloide, perdas sinápticas, morte neuronal, além de emaranhados neurofibrilares e placas neuríticas. Já alterações nos sistemas neurotransmissores refletem as mudanças patológicas que ocorrem de forma desordenada na doença, podendo atingir algumas áreas cerebrais- como no déficit do sistema colinérgico corticocerebral sem alterações no mesmo sistema no tronco cerebral.<sup>1</sup>

Nesse contexto, observa-se que cerca de dois terços das pessoas que vivem com DA são mulheres, e por muito tempo esse fato foi relacionado a maior longevidade do sexo feminino.<sup>2</sup> Todavia, estudos recentes questionam a relação dessa prevalência com as intensas alterações hormonais que as mulheres passam durante e no período pós-menopausa, visto que há um declínio da produção dos hormônios sexuais estrogênio e progesterona. Os estrogênios são uma classe de hormônios esteroidais que possuem atividade neuronal associada à conduta sexual, memória e cognição, e em razão disso, existe uma atual investigação sobre a associação do declínio dos níveis de estrogênio relacionado à idade, o desenvolvimento da DA e a influência da Terapia Hormonal (TH)-na qual são administradas variáveis doses de estrogênio, combinadas ou não à progesterona- no curso dessa doença neurodegenerativa tão importante.<sup>3</sup>

A última revisão sistemática publicada sobre o assunto não concluiu sobre a eficácia da TRH na prevenção da DA ou melhora do desempenho cognitivo nas mulheres com DA devido a heterogeneidade das metodologias dos estudos analisados.<sup>3</sup>

Nessa perspectiva, em decorrência da escassa literatura com estudos de grandes populações e metodologias bem estabelecidas disponível sobre o assunto, são necessárias maiores análises

sobre a temática para que os profissionais de saúde alinhem suas condutas objetivando o bem-estar dessa população.

## **2. OBJETIVO**

### **2.1 Geral**

Verificar o impacto da terapia hormonal na prevenção da Doença de *Alzheimer* em mulheres na pós-menopausa.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

Os Transtornos Neuro Cognitivos (TNC) englobam o conjunto de transtornos de déficit clínico primário na função cognitiva, de características centrais, que foram adquiridos – ou seja, não decorrem de problemas no desenvolvimento. Eles são categorizados como TNC maiores ou TNC menores.<sup>4</sup> As “demências”, termo amplamente difundido socialmente, estão incorporadas à definição de TNC maiores. Dentre as demências, uma das causas mais comuns é a Doença de *Alzheimer*, que pode ser configurada como um Transtorno Cognitivo Maior ou um Transtorno Cognitivo Menor que evolui invariavelmente para um maior.<sup>4</sup>

De acordo com os critérios diagnósticos para a TNC devido à Doença de *Alzheimer* do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5 TR)<sup>4</sup>, os indivíduos com DA experienciam o surgimento insidioso e evolução gradual em um ou mais domínios cognitivos com evidências claras do declínio de memória e aprendizagem e déficit na realização de atividades simples do cotidiano ao longo da progressão da doença, sendo ausentes evidências de outra etiologia causadora dos sintomas.<sup>4</sup> Esse transtorno afeta cerca de 40% da população acima de 80 anos, e estima-se que 25% da população mundial será idosa em 2050;<sup>5</sup> a DA se torna, portanto, um importante objeto de estudo para a saúde pública visando melhor qualidade de vida e perspectiva de melhores abordagens da doença para a população.

A fisiopatologia da DA consiste, de forma breve, na maciça perda sináptica e morte neuronal presentes em regiões cerebrais que são moduladoras das funções cognitivas, como o córtex cerebral, hipocampo e estriado ventral. No parênquima cerebral de pacientes portadores da DA são encontradas placas neuríticas (amiloides), que correspondem a lesões extracelulares formadas pelo peptídeo beta-amilóide. Esse peptídeo, por sua vez, é o produto da clivagem da proteína precursora de amilóide (APP) por enzimas que favorecem um acúmulo tóxico, interferindo consequentemente nas sinapses. São observados também emaranhados neurofibrilares, lesões intraneurais compostas principalmente pela proteína tau. Nesse contexto, os citoesqueletos são responsáveis pelo transporte de substâncias no neurônio e dependem da proteína tau para sua estabilidade; na DA, ocorre a hiperfosforilação dessa proteína, levando à morte celular.<sup>5</sup>

A DA se apresenta clinicamente de diferentes formas de acordo com os quatro estágios da doença pois se trata de uma síndrome de evolução lenta e gradual.<sup>6</sup> O primeiro estágio manifesta-se com sintomas difusos, sendo o comprometimento da memória declarativa episódica, desorientação no tempo e no espaço e mudanças de humor as principais e mais precoces. Evoluindo para o segundo estágio, a doença promove uma maior deterioração da memória, distúrbios de linguagem, cognição e coordenação motora e já é considerável o prejuízo na realização de tarefas do cotidiano. As funções cognitivas se encontram ainda mais comprometidas no terceiro estágio, e no estágio terminal (quarto), o paciente normalmente se encontra restrito ao leito com alterações sistêmicas e muitas limitações.<sup>6</sup>

Cerca de dois terços dos pacientes com DA de todo o mundo são do sexo feminino, fato atribuído a maior expectativa de vida da população feminina - visto a relação da doença neurodegenerativa com a idade-, e mais recentemente associado a fatores socioculturais e principalmente ao aspecto hormonal de acordo com a depleção dos hormônios sexuais no período da menopausa.<sup>7</sup> Um estudo de 2020 demonstrou o maior risco do desenvolvimento da DA associado ao sexo feminino por meio de biomarcadores cerebrais ao observar-se maior deposição de PiB  $\beta$ -amilóide, menores volumes de substância cinzenta e branca na ressonância magnética dentre outros parâmetros quando comparado ao sexo masculino.<sup>2</sup> Nesse contexto, a menopausa é um preditor mais consistentemente associado a essa diferença nos biomarcadores cerebrais entre os sexos, acompanhada pela Terapia Hormonal, estado de histerectomia e disfunções tireoidianas.<sup>2</sup>

A menopausa é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como último ciclo menstrual da mulher, determinado após 12 meses consecutivos sem menstruação. Esse fenômeno faz parte do climatério, fase biológica de transição entre o período reprodutivo e não reprodutivo, ocorrendo em torno dos 48 e 50 anos de idade. Nesse momento, ocorrem importantes mudanças nas funções ovarianas com gradativa diminuição dos níveis de estrogênio e aumento das gonadotrofinas hipofisárias.<sup>8</sup> O estrogênio ou 17 $\beta$ -estradiol (E2), por sua vez, exerce ações neuroprotetoras: protege contra estresse oxidativo e contra o dano causado pela proteína amilóide, estimula a produção de fatores de crescimento neural, aumenta a disponibilidade de neurotransmissores, promove ação vasodilatadora (melhorando perfusão cerebral) e também é um importante agente anti-inflamatório.<sup>9</sup>

O climatério promove algumas mudanças que acompanham a depleção da função ovariana, acometendo as mulheres em diferentes intensidades e podendo ser necessária terapia medicamentosa, hormonal ou não, para alívio dos sintomas desagradáveis relacionados à redução dos esteroides sexuais. Alguns desses sintomas são alterações menstruais, fogachos/sudorese e eventos decorrentes da atrofia urogenital. Para esse grupo de mulheres, a Terapia Hormonal é a escolha mais eficaz para o tratamento das manifestações clínicas atualmente, apesar de efeitos adversos significativos.<sup>8</sup> Os tratamentos hormonais que visam a melhora dos sintomas climatéricos podem ser do tipo estrogênio-terapia isolada, progestagênio-terapia isolada, associação estroprogestativa e associação estro-androgênica. As associações, doses e via de aplicação dependem das particularidades de cada paciente, mas pode-se observar que o estrogênio compõe grande parte dos tratamentos.<sup>8</sup>

Sob essa perspectiva, nos últimos 20 anos a repercussão da atuação dos esteroides sexuais no SNC ganhou destaque na literatura, principalmente no que tange o impacto destes no climatério, bem como o desempenho da Terapia Hormonal na cognição- em seus amplos domínios- e bem-estar das mulheres na pós-menopausa.<sup>9</sup> Em 2013, um vasto ensaio clínico observou a resposta biológica de mulheres na pós-menopausa à administração de 17β-estradiol em diferentes períodos de início do tratamento – menos de 6 anos ou mais de 10 anos após a menopausa -, concluindo que existe uma melhora geral no desempenho cognitivo nas mulheres randomizadas para a Terapia Hormonal, mas não demonstra significativas mudanças em funções executivas; além disso, a melhora em aspectos da memória verbal foi observada somente em mulheres saudáveis sem dislipidemia prévia.<sup>10</sup> Diante desse cenário, o estrogênio vem sendo associado à fisiopatologia da Doença de *Alzheimer*, apesar de complexas nuances dessa relação, como diferença entre o cenário da menopausa natural e cirúrgica, idade de início da administração da Terapia Hormonal e fatores biológicos intrínsecos a cada paciente.<sup>11</sup>

Uma curta revisão da *Climateric* publicada em 2016 traz aspectos importantes sobre as variáveis dentro da Terapia Hormonal citadas acima. Ela compara alguns estudos e encontra desfechos contraditórios no que tange o risco associado ao uso da TH no desenvolvimento da DA e a existência de benefícios em domínios cognitivos em pacientes com a demência já estabelecida ao início do estudo. Ao fim, concluiu-se que a Terapia Hormonal pode ter efeitos

benéficos cognitivos em mulheres mais jovens na pós-menopausa com distúrbios vasomotores, porém não há respaldo do benefício dessa terapia nas mulheres com DA já instalada, apesar do volume de estudos que visam esse esclarecimento.<sup>11</sup>

Em decorrência desses conflitos, surge a Hipótese do Período Crítico, que defende que a administração do estradiol é vantajosa dentro de um período específico após a menopausa (natural ou cirúrgica).<sup>12</sup> Trata-se de uma janela de oportunidade de intervenção após a menopausa em que a TH fornece todo o potencial de neuroproteção e retarda os efeitos da depleção de estradiol endógena discutidos anteriormente. Após esse período crítico, riscos de ocorrências como acidente vascular isquêmico e doenças neurodegenerativas são exacerbadas pela administração do esteroide.; a duração desse período é ditada pelos mecanismos de depleção dos receptores de E2, a mudança para um perfil metabólico cetogênico pelas mitocôndrias neuronais e uma diminuição da acetilcolina que acompanha a deficiência de E2. Essa teoria poderia explicar desfechos negativos associados ao uso da Terapia Hormonal, como no estudo de Memória da Iniciativa de Saúde da Mulher (WHIMS)<sup>13</sup>, o qual não verificou efeitos benéficos da TH, além de documentar um aumento do risco de DA com o tratamento com estrogênios equinos conjugados mais acetato de medroxiprogesterona (CEE-MPA) em uma coorte de mulheres com idade mais avançada na pós-menopausa.

Por outra perspectiva, foi proposta também uma hipótese de “viés de células saudáveis do benefício E2” apresentada por Brinton<sup>17</sup> que compartilha o conceito que E2 só produz benefício neurológico se for aplicado a neurônios saudáveis, e na medida em que os neurônios saudáveis se deterioram com o envelhecimento em mulheres na pós-menopausa, o papel benéfico do E2 diminui à medida que o tempo aumenta desde o início da menopausa; eventualmente, o tratamento com E2 pode em algum momento favorecer lesões neurológicas.

Destarte, ainda existem lacunas a serem preenchidas acerca da influência da Terapia Hormonal no curso da DA na literatura pré-existente<sup>3</sup>. Aspectos como ocorrência natural ou cirúrgica da menopausa, tempo de início da administração do tratamento, substâncias associadas ao 17B-estradiol e comorbidades prévias das pacientes interferem no desempenho da TH, e apesar da função neuroprotetora amplamente estudada e demonstrada desse hormônio, existe uma

contradição no respaldo científico para aplicação clínica desse tratamento na influência na Doença de *Alzheimer*<sup>3</sup>.

## 4. MÉTODOS

### 4.1 DESENHO DE ESTUDO:

Trata-se de um estudo de Revisão Sistemática da Literatura

### 4.2 AMOSTRA A SER ESTUDADA:

Foram incluídos nessa revisão estudos observacionais publicados de janeiro de 2002 até junho de 2022 no idioma inglês. Foram objeto de estudo dos trabalhos incluídos, mulheres com histórico de Terapia Hormonal diagnosticadas sem DA no período pós-menopausa. Foram excluídos os artigos que possuíam uma temática discordante da proposta nesse trabalho - nos quais o grupo clínico abranja pacientes diagnosticados com outros Transtornos Neurocognitivos ou com diagnósticos prévios associados a prejuízo cognitivo (ex.: deficiência intelectual)-, estudos publicados há mais de 20 anos, revisões sistemáticas, estudo de metanálise, *scoping review*, estudos em duplicata e relatos de caso.

### 4.3 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS:

A coleta de dados foi executada nas plataformas de dados PUBMED/MEDLINE, Scielo e Cochrane labory. Os descritores utilizados foram obtidos no DeCS/ MeSH, e foram associados por meio de operadores booleanos conjurando a seguinte fórmula: ((“*Alzheimer Disease*” OR “*Alzheimer’s Disease*”) AND (“*Hormony Replace Therapy*” OR “*Estrogen Replacement Therapy*”). Além disso, foram utilizados artigos selecionados de uma revisão sistemática prévia de temática semelhante (Cardinali C et al (2019))<sup>3</sup> para complementar esse estudo.

### 4.4. Tipos de variáveis em saúde

Foram analisadas as seguintes variáveis:

- Idade (anos)
- Tempo de administração da TH
- Via de administração
- Substâncias que compõe a TH

- Dosagem aplicada

#### **4.5 PROTOCOLO PARA ELABORAÇÃO DA REVISÃO**

Foi utilizado o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*<sup>14</sup>. O protocolo PRISMA se baseia em um *checklist* com 27 tópicos e um fluxograma de quatro etapas, além de orientar a respeito de como o resumo do trabalho deve ser idealizado.

#### **4.6 PROTOCOLO PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA**

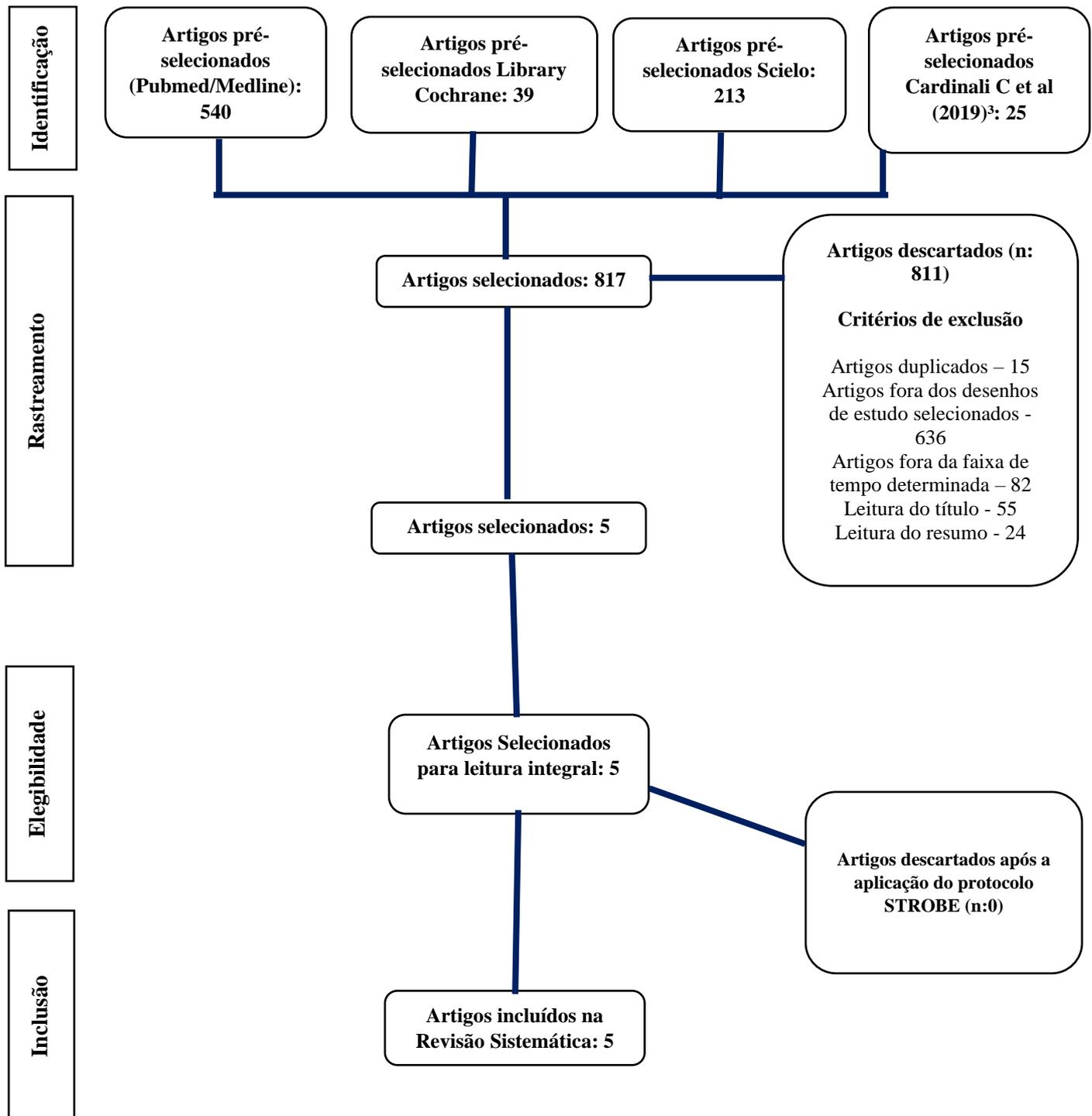
Nessa revisão sistemática, foi utilizada para controle de qualidade metodológica o *checklist STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology (STROBE)*<sup>15</sup> em sua versão validada em português<sup>16</sup>, no qual constam 24 itens a serem avaliados em estudos observacionais.

#### **4.7 ASPECTOS ÉTICOS**

Por tratar-se de uma revisão sistemática, não foi necessário submeter o estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS



Fluxograma 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Os artigos foram selecionados a partir de base de dados, sendo identificados, 540 da plataforma *Pubmed/Medline*, 39 da *Cochrane Library*, 213 da *Scielo* e 25 da revisão sistemática *Cardinali C et al (2019)*<sup>3</sup>, com filtro do idioma escolhido (inglês) já selecionado, totalizando 817 artigos. No rastreamento, foram descartados 812, sendo 15 duplicados, 636 fora dos desenhos de estudo selecionados 82 fora da faixa de tempo determinada para o estudo, 55 após a leitura do título, sendo selecionados um total de 30 artigos. Em seguida, após a leitura do resumo, foram descartados 24, sendo cinco artigos selecionados para leitura integral. Na elegibilidade não foi descartado nenhum artigo, restado cinco estudos observacionais para serem avaliados pelo protocolo STROBE. Desses, nenhum obteve a avaliação abaixo de 80% da pontuação no *check-lists*. Assim sendo, foram incluídos cinco artigos nesta revisão sistemática.

Quadro 1. Avaliação STROBE para estudos observacionais

| Checklist/Artigo | <i>Rosebud O. Roberts et al (2006)</i> <sup>18</sup> | Shao H et al, (2012) <sup>19</sup> | <i>Imtiaz B et al, (2017)</i> <sup>20</sup> | <i>Taipale H et al (2017)</i> <sup>21</sup> | <i>Savolainen-Peltonen H et al (2019)</i> <sup>22</sup> |
|------------------|--|------------------------------------|---|---|---|
| 1a               | Red  | Red                                | Red   | Red   | Green   |
| 1b               | Green  | Green                              | Green                                       | Green                                       | Green   |
| 2                | Green  | Green                              | Green                                       | Green                                       | Green   |
| 3                | Green  | Green                              | Green                                       | Green                                       | Green   |
| 4                | Green  | Green                              | Green                                       | Green                                       | Green   |
| 5                | Green  | Green                              | Red   | Red   | Green   |
| 6a               | Green  | Green                              | Green                                       | Green                                       | Green   |
| 6b               | Green  | Green                              | Green                                       | Yellow                                      | Green   |
| 7                | Green  | Green                              | Green                                       | Green                                       | Green   |
| 8                | Green  | Yellow                             | Yellow                                      | Green                                       | Green   |
| 9                | Green  | Green                              | Green                                       | Green                                       | Green   |
| 10               | Green  | Green                              | Green                                       | Green                                       | Green   |
| 11               | Green  | Yellow                             | Yellow                                      | Green                                       | Green   |
| 12a              | Green  | Green                              | Green                                       | Green                                       | Green   |
| 12b              | Yellow   | Green                              | Yellow                                      | Yellow                                      | Yellow  |
| 12c              | Green  | Yellow                             | Green                                       | Green                                       | Green   |
| 12d              | Red  | Green                              | Yellow                                      | Yellow                                      | Yellow  |
| 12e              | Red  | Green                              | Green                                       | Green                                       | Green   |
| 13a              | Green  | Green                              | Green                                       | Green                                       | Green   |
| 13b              | Green  | Green                              | Green                                       | Green                                       | Green   |
| 13c              | Green  | Red                                | Green                                       | Green                                       | Yellow  |

|     |  |  |  |  |  |
|-----|--|--|--|--|--|
| 14a |  |  |  |  |  |
| 14b |  |  |  |  |  |
| 15  |  |  |  |  |  |
| 16a |  |  |  |  |  |
| 16b |  |  |  |  |  |
| 16c |  |  |  |  |  |
| 17? |  |  |  |  |  |
| 18  |  |  |  |  |  |
| 19  |  |  |  |  |  |
| 20  |  |  |  |  |  |
| 21  |  |  |  |  |  |
| 22  |  |  |  |  |  |

Legenda:

|   |                            |
|---|----------------------------|
|  | Atende integralmente (1,0) |
|  | Atende parcialmente (0,5)  |
|  | Não atende (0)             |

## 5.2. Características dos estudos

| Autor (ano)   | Local do estudo | Duração    | Idioma |
|---|-----------------|------------|--------|
| <i>Rosebud O. Roberts et al</i> (2006) <sup>18</sup>      | EUA             | NR         | Inglês |
| <i>Shao H et al</i> , (2012) <sup>19</sup>                | EUA             | 1995- 2006 | Inglês |
| <i>Imtiaz B et al</i> , (2017) <sup>20</sup>              | Finlândia       | 1999-2009  | Inglês |
| <i>Taipale H et al</i> ,(2017) <sup>1821</sup>            | Finlândia       | 1995-2011  | Inglês |
| <i>Savolainen-Peltonen H et al</i> , (2019) <sup>22</sup> | Finlândia       | 1999-2013  | Inglês |

\*NR= Não relatado pelo autor

### Quadro 2 Identificação e Caracterização dos Estudos

Nos estudos selecionados o ano de publicação mais recente foi 2019 por *Savolainen-Peltonen H et al* (2019)<sup>22</sup>. Entre os cinco estudos selecionados, dois ocorreram nos Estados Unidos: *Shao H et al* (2012)<sup>19</sup> e *Rosebud O. Roberts et al* (2006)<sup>18</sup>. Três foram realizados na Finlândia: *Imtiaz B et al* (2017)<sup>20</sup>, *Taipale H et al* (2017)<sup>21</sup> e *Savolainen-Peltonen H et al* (2019)<sup>22</sup>. Todos os estudos ocorreram em pelo menos 10 anos. Não há registro da data de finalização do estudo *O. Roberts et al* (2006)<sup>18</sup>. Todos os artigos foram publicados no idioma Inglês.

### 5.3 Identificação da amostra

| Autor (ano)                                      | Tamanho da amostra | Idade   |
|--|--------------------|---------|
| Rosebud O. Roberts at al (2006) <sup>18</sup>    | 432                | NR      |
| Shao H et al, (2012) <sup>19</sup>               | 1.769              | >65     |
| Imtiaz B et al, (2017) <sup>20</sup>             | 8.195              | 47-56 a |
| Taipale H at al (2017) <sup>21</sup>             | 46.117             | NR      |
| Savolainen-Peltonen H at al (2019) <sup>22</sup> | 84 739             | >52     |

#### Quadro 3. Identificação da amostra

\*\* NR= Não relatado

A menor amostra selecionada foi de n= 432 por *Rosebud O. Roberts at al (2006)* <sup>18</sup>, sendo os demais maiores que n= 1000. O estudo de caso-controle finlandês se delimitou com proporções nacionais, compreendendo n= 84.739 mulheres. Em todos os estudos com a idade da amostra bem delimitada, participam mulheres com mais de 47 anos. O estudo *Taipale H at al (2017)* <sup>21</sup> não registrou a faixa etária das mulheres selecionadas

### 5.4 Variações da TH e tempo de uso

| Autor (ano)                                      | Tempo de uso              | Dose e tipo de TH  | Via de administração              |
|--|---------------------------|--|-----------------------------------|
| Rosebud O. Roberts at al (2006) <sup>18</sup>    | >6 meses                  | NR e Estrogênio  | Via oral ou parenteral            |
| Shao H et al, (2012) <sup>19</sup>               | NR                        | NR   | NR                                |
| Imtiaz B et al, (2017) <sup>20</sup>             | <1 e > 10 anos            | Estrogênio e Estrogênio + progesterona   | NR                                |
| Taipale H at al (2017) <sup>21</sup>             | 1-5, 6-9, >10 anos        | Estrogênio<br>Progesterona<br>Estrogênio + Progesterona                            | Via oral ou transdérmica          |
| Savolainen-Peltonen H at al (2019) <sup>22</sup> | ≤3 anos,<br>>3 a ≤5 anos, | Estrogênio<br>Oral: 1-2 mg/dia,<br>Transdérmica: (gel ou adesivo) (25-100 µg/dia). | Via oral, transdérmica ou vaginal |

|  |                                      |  |  |
|--|--------------------------------------|--|--|
|  | >5 a<br>≤10<br>anos<br>, >10<br>anos |  |  |
|--|--------------------------------------|--|--|

#### Quadro 4. Especificações da TH

\*\* NR= Não relatado

*Rosebud O. Roberts et al* (2006)<sup>18</sup> considerou como usuária de TH toda mulher que fizesse uso da terapia por mais de 6 meses, sem tempo limite; as que usaram TH por menos de 6 meses foram designadas para o grupo de “não usuárias”. Nos demais estudos, as participantes foram divididas em grupos de acordo com a faixa de tempo que utilizaram a terapia, sendo significativo o tempo entre um e dez anos. *Shao H et al*, (2012)<sup>19</sup> não forneceu nenhuma informação sobre a TH utilizada pelas participantes. Sobre a substância utilizada para o tratamento, foram relatadas a terapia com estrogênio (17-BEstradiol) e a terapia combinada de Estrogênio + Progesterona. Por fim, a respeito da via de administração, todos consideraram a via oral, e somente *Savolainen-Peltonen H et al* (2019)<sup>22</sup> incluiu na análise a TH através da via vaginal.

#### 5.5 Identificação da DA

| <b>Autor (ano)</b>                            | <b>Diagnóstico de DA</b>  |
|---|---|
| Rosebud O. Roberts et al (2006) <sup>18</sup> | Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quarta Edição (DSM-IV) com diagnóstico confirmado pelo mesmo especialista em demência em todos os casos.   |
| Shao H et al, (2012) <sup>19</sup>            | Questionário do Informante do Mini-Exame do Estado Mental Modificado (3MS) para Declínio Cognitivo em Idosos, seguido (nas ondas I e II) do Questionário de Demência com um informante próximo.<br>Avaliação clínica<br>Testes neuropsicológicos<br>Testes laboratoriais<br>Ressonância magnética           |
| Imtiaz B et al, (2017) <sup>20</sup>          | Crítérios do DSM-IV para DA e Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e AVC – Doença de Alzheimer e Associação de Distúrbios Relacionados. O diagnóstico de DA foi apoiado por achados anormais de biomarcadores de ressonância magnética ou líquido cefalo-raquidiano típicos de DA. |
| Taipale H et al (2017) <sup>21</sup>          | Crítérios do DSM-IV para DA e Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e AVC – Doença de Alzheimer e Associação de Distúrbios Relacionados.  |

|   |    |
|---|----|
| Savolainen-Peltonen H<br>at al (2019)<br>22 | NR |
|---|----|

#### Quadro 4. Critérios diagnósticos para DA utilizados

\*\* NR= Não relatado

A maioria dos estudos se basearam nos critérios diagnósticos do DSM-IV. Todavia, alguns estudos utilizaram métodos para reforçar o rastreio dessas pacientes, tanto para a seleção da amostra (e exclusão de pacientes com DA diagnosticadas) quanto para analisar o desfecho de DA nos grupos que foram acompanhados. O Mini-Exame do Estado Mental (3Ms) foi utilizado por *Shao H et al*(2012)<sup>19</sup>. Metade dos estudos ainda contou com uma análise de testes neuropsicólogos e avaliação por especialistas, além de exames complementares (coleta de LCR e Ressonância Magnética) para corroborar o diagnóstico de provável DA. *Savolainen-Peltonen H at al* (2019)<sup>22</sup> não relatou os critérios diagnósticos utilizados para identificação da DA.

#### 5.6 Resultados dos estudos

| <b>Autor (ano)</b>                            | <b>Resultados principais</b>  |
|---|---|
| Rosebud O. Roberts at al (2006) <sup>18</sup> | Não há associação significativa entre TH e DA.  |
| Shao H et al, (2012) <sup>19</sup>            | Foi observada uma redução de 30% no risco de DA em usuárias de TH que iniciaram o tratamento em até 5 anos após o início da menopausa..   |
| Imtiaz B et al, (2017) <sup>20</sup>          | Os autores não fornecem fortes evidências para uma associação entre o uso de HT na pós-menopausa e DA   |
| Taipale H at al (2017) <sup>21</sup>          | Não foi encontrada associação clara entre DA e TH.  |
| Savolainen-Peltonen H at al (2019)<br>22      | Os autores relatam que o uso sistêmico de estrogênio ou terapia com estrogênio-progesterona foi associado a um risco aumentado de doença de Alzheimer. Não foi observada relação entre idade de início da TH como fator de risco para DA. |

#### Quadro 5. Principais resultados encontrados

Não foi encontrada associação clara entre DA e TH por *Taipale H et al* (2017)<sup>21</sup>, *Imtiaz B et al*, (2017)<sup>20</sup> e *Rosebud O. Roberts et al* (2006)<sup>18</sup>

Para *Taipale H et al* (2017)<sup>21</sup>, os achados do estudo implicam que a HT não foi um determinante importante do risco futuro de DA. Mostram, porém, um risco relativo maior de DA entre mulheres na pós-menopausa que usaram HT até 10 anos (0-5 anos e 6-10 anos) enquanto >10 anos de monoterapia com estrogênio e estrogênio oral uso foram associados com menor risco de AD, com diferenças absolutas pequenas.

Por sua vez, *Imtiaz B et al*(2017)<sup>20</sup> não fornecem concretas evidências para uma associação entre o uso de HT na pós-menopausa e DA, embora tenha sido observada uma associação protetora entre o uso autorreferido de HT e DA por mais de 10 anos.

*Shao H et al* (2012)<sup>19</sup>relata a redução em 30% do risco de DA em mulheres que utilizaram TH. Foi encontrada ainda uma diminuição do risco relativo para DA em mulheres que utilizaram TH por mais de 10 anos, segundo *Shao H et al*, (2012)<sup>19</sup> e *Taipale H et al* (2017)<sup>21</sup>. Por fim, *Savolainen-Peltonen H et al* (2019)<sup>22</sup> documenta aumento do risco de DA associado ao uso de TH. Não há diferenças entre os tipos de substância utilizadas na TH em nenhum dos estudos analisados.

## 6. DISCUSSÃO

A DA é um transtorno que leva ao declínio progressivo de domínios cognitivos que acomete a população majoritariamente idosa do sexo feminino, afetando diretamente a qualidade de vida desses indivíduos e seus familiares<sup>1</sup>. Com o aumento da expectativa de vida no Brasil e no mundo, torna-se fundamental entender os desdobramentos dessa demência e possíveis alternativas de prevenção e tratamento.

Os estrógenos, através dos seus receptores, podem controlar diretamente a transcrição de genes que codificam proteínas moduladoras neuronais. Elas atuam intensificando o suporte neurotrófico, anulando a apoptose e afetam toda estrutura neuronal. Esse comportamento neuroprotetor associado aos dados epidemiológicos de demência no sexo feminino destacam a menopausa– que representa o declínio do estrógeno endógeno no organismo feminino- como uma interessante possível variável no desenvolvimento desse transtorno<sup>2</sup>. Por isso, o presente estudo propõe-se a revisar os artigos sobre a influência da terapia hormonal para prevenção da DA em mulheres na pós-menopausa.

Sob essa perspectiva, um artigo de 2020 dedicou-se a investigar as diferenças entre os sexos para o risco de doença de *Alzheimer* através de biomarcadores cerebrais. Como resultado, os autores encontraram maior deposição de PiB  $\beta$ -amilóide, metabolismo de glicose diminuído e menores deposições de massa cinzenta e branca na ressonância magnética em comparação com o grupo masculino. Após o sexo feminino, a menopausa foi o preditor mais consistente e relacionado às diferenças observadas nos biomarcadores cerebrais, seguido ela terapia hormonal, status de histerectomia e doenças da glândula tireoidiana. Logo, os autores concluem que esse perfil endócrino pode contribuir para o desenvolvimento de patologias encefálicas, e ainda que a janela de oportunidade para intervenções que objetivam diminuir o risco DA no sexo feminino deve ocorrer no início do processo de envelhecimento endócrino<sup>7</sup>.

Foram analisados cinco artigos nessa revisão sistemática. Os estudos foram realizados apenas em países ocidentais (Finlândia e EUA) e todos se iniciaram na década de 90, o que pode sinalizar a maior relevância e investimento nessa temática na época. Entre eles encontram-se resultados discordantes; foi encontrado um resultado que refere aumento do risco, outro resultado prediz a diminuição do risco se associado com o período de uso e os demais não referem nenhuma influência significativa.

A relação entre prevenção da DA e intervalo de tempo entre menopausa e início da TH e seu tempo de uso podem ser explicadas pela Hipótese do Período Crítico, também defendida por *Shao H et al(2012)*<sup>19</sup>. Essa teoria sugere que o tratamento com estradiol é benéfico em um intervalo de tempo máximo específico após o início da menopausa, e nesse período a TH conseguiria fornecer o seu efeito neuroprotetor e retardar os efeitos da diminuição do estradiol sérico no organismo feminino. Esse período é determinado por fatores como a redução de receptores para o estradiol e da acetilcolina, além da mudança de perfil metabólico pelas mitocôndrias neuronais.

Em contrapartida, *Shumaker as et al (2003)*<sup>13</sup> realizaram um ensaio clínico randomizado para analisar como desfecho primário a redução do risco para todas as demências com o uso de TH e o comprometimento cognitivo subclínico como desfecho secundário. O achado desse estudo foi um risco duas vezes maior para acometimento de demências no grupo que recebeu a TH combinada (estrogênio + progesterona) do que no grupo placebo, sendo a DA a demência mais comum em ambos os grupos ( $P=0,79$ ). O autor relata o resultado inesperado frente às pesquisas contemporâneas sobre a influência da TH no desenvolvimento da DA, porém contra-argumenta que a maioria das pesquisas sobre TH em mulheres na pós-menopausa avaliam a função cognitiva no geral, e não o risco para a demência.

Uma hipótese apresentada pelos autores para correlacionar as demências e o uso de TH é o aumento do risco de acidente vascular encefálico (AVE) observado no estudo WHI<sup>25</sup> sobre o uso de estrogênio + progesterona: embora o risco provável de demência no estudo WHIMS<sup>13</sup> tenha aumentado em grupos com ou sem AVE prévio, não se pode afirmar nesses casos que

eventos cerebrovasculares pequenos e não detectados eram mais prováveis de acontecer no grupo que recebeu a TH combinada (estrogênio + progesterona) ou se esses eventos poderiam ter aumentado o risco provável de doença, pois estudos sugerem uma sobreposição dos mecanismos fisiopatológicos e manifestações clínicas entre DA e demência vascular<sup>23</sup>

Em 2012, a revisão de *Petrovska et al*<sup>24</sup> buscou respostas sobre o papel neuroprotetor desempenhado pelo estrogênio. Eles referem que uma quantidade cada vez maior de dados sugere essa proteção das células neuronais, porém seus mecanismos moleculares ainda não estão claros à luz da ciência. Provavelmente, vários mecanismos de sinalização atuam em conjunto para essa proteção pós lesão neuronal. Um conjunto de evidências em estudos com animais, ensaios clínicos e estudos observacionais sugerem que esse efeito depende da idade da paciente, tipo de menopausa e estágio da menopausa, além de outros preditores.

Na última revisão sistemática sobre o tema, feita em 2021<sup>3</sup>, os autores convergem com os achados dessa revisão. Eles propuseram-se a analisar a relação de risco entre HT e DA e também o uso deste como possível tratamento, porém não chegaram a uma conclusão com embasamento suficiente sobre seu objetivo primário -investigar a relação de risco- por conta da heterogeneidade das variáveis e dos desenhos de estudo.

O presente estudo também apresenta algumas limitações a se considerar: a ausência de análise estatística, o pequeno número de artigos analisados, a diferença entre os tamanhos amostrais, a escassez de artigos mais recentes publicados e ensaio clínicos bem estruturados sobre a temática, o não esclarecimento sobre o tipo de Terapia Hormonal ofertada e sua via de administração em alguns dos estudos, além de alguns estudos documentarem comorbidades e outros não. A heterogeneidade das variáveis relacionadas a Terapia Hormonal é a principal das limitações, na qual os estudos analisados não convergem em relação à dose e ao tipo de Terapia Hormonal ofertados, tampouco a via de administração ou método diagnóstico para a DA.

## **7. CONCLUSÃO**

Com os resultados desse estudo, conclui-se que a Doença de Alzheimer ainda afeta as mulheres mundialmente, mas a Terapia Hormonal ainda não tem um respaldo científico que assegure a sua influência na diminuição do risco para a Doença de Alzheimer isoladamente. Dessa forma, é necessário o investimento de recursos através de políticas públicas para desenvolvimento de estudos melhor estruturados sobre o uso dessa e também maior investimento de políticas públicas para a pesquisa sobre possíveis prevenções e tratamento, tal como medidas de suporte para pacientes com diagnóstico clínico de DA e suas famílias para melhor qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

1. Pines A. Alzheimer's disease, menopause and the impact of the estrogenic environment. *Climacteric* [Internet]. 2016 Sep 2 [cited 2021 Dec 3];19(5):430–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27327261/s://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00011451>
2. Rahman A, Schelbaum E, Hoffman K, Diaz I, Hristov H, Andrews R, et al. Sex-driven modifiers of Alzheimer risk. *Neurology* [Internet]. 2020 Jul 14 [cited 2021 Dec 11];95(2):e166–78. Available from: <https://n.neurology.org/content/95/2/e166>
3. Cardinali CAEF, Martins YA, Torrão AS. Use of Hormone Therapy in Postmenopausal Women with Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Drugs Aging* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Dec 3];38(9):769–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34342862/>
4. Narrow, W., D. Blazer JB et al. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision*. Washington, DC, American Psychiatric Association 5th ed. 2022. 948 p. Seção II, pag
5. Sereniki A, Aparecida M, Frazão B, Ii V. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev Psiquiatr do Rio Gd do Sul* [Internet]. 2008 [cited 2022 Jun 15];30(1 suppl). Available from: <http://www.scielo.br/j/rprs/a/LNQzKPVKxLSsjbTnBCps4XM>
6. Viana de Freitas E., Py L. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. 3th ed. 2011. 2360, capítulo 15 p. 295-296 [Internet]. [cited 2022 Jun 15]; Available from: <https://framontmartins.files.wordpress.com/2016/09/tratado-de-geriatria-e-gerontologia-3c2aa-ed.pdf>
7. Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Ann Neurol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 15];75(4):563–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24623176/>
8. França dos Santos A.R, Vasconcelos A. L. Andrade Costa C. R. et al. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Ações Programáticas Estratégicas B. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Ações Programáticas Estratégicas Brasília-DF 2008 Manual de Atenção à Mulher no Climatério / Menopausa. 2008 [cited 2022 Jun 15]; Available from: <http://www.saude.gov.br/editora>

9. Aldrighi JM, Pires ALR. Efeitos dos estrogênios sobre a cognição, o humor e as doenças cerebrais degenerativas. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2001 Jun [cited 2022 Jun 15];47(2):87–87. Available from: <http://www.scielo.br/j/ramb/a/588FJfNb69vNKppGVg4LxFg/?lang=pt>
10. Rettberg JR, Dang H, Hodis HN, Henderson VW, St. John JA, Mack WJ, et al. Identifying postmenopausal women at risk for cognitive decline within a healthy cohort using a panel of clinical metabolic indicators: potential for detecting an at-Alzheimer's risk metabolic phenotype. *Neurobiol Aging*. [Internet] 2016 Apr [cited 2022 Jun 15];40:155–63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458016000129?via%3Dihub>
11. Henderson VW. Cognitive changes after menopause: influence of estrogen. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Jun 15];51(3):618–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18677155/>
12. Guo H, Liu M, Zhang L, Wang L, Hou W, Ma Y, et al. The Critical Period for Neuroprotection by Estrogen Replacement Therapy and the Potential Underlying Mechanisms. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2020 Jan 24 [cited 2022 Jun 12];18(6):485–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31976839/>
13. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, 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* [Internet]. 2003 May 28 [cited 2022 Jun 13];289(20):2651–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771112/>
14. Page, MJ; Moher, D; Bossuyt, PM; Boutron, I; Hoffmann, TC; Mulrow, CD; et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *Bmj*, [S.L.], p. 160, 29 mar. 2021. *BMJ*. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n160>. Acesso em: 12 jun. 2022. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n160>.
15. Von Elm, E; Altman, DG; Egger, M; Pocock, SJ; Gøtzsche, PC; Vandenbroucke, JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet*, [S.L.], v. 370, n. 9596, p. 1453-1457, out. 2007. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61602-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61602-x). Acesso em: 14 nov. 2022. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)61602-X/fulltext#article\\_upsell](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)61602-X/fulltext#article_upsell).
16. Malta, M; Cardoso, LO; Bastos, FI; Magnanini, MMF; Silva, CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Revista de Saúde Pública*, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 559-565, jun. 2010. *FapUNIFESP (SciELO)*. <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102010000300021>. Acesso em: 14 nov. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/3gYcXJLzXksk6bLLpvTdnYf/#>.

17. Brinton RD. The healthy cell bias of estrogen action: mitochondrial bioenergetics and neurological implications. *Trends Neurosci* [Internet]. 2008 Oct [cited 2022 Jun 15];31(10):529–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774188/>
18. Rosebud O. Roberts, Ruth H. Cha et al . Postmenopausal Estrogen Therapy and Alzheimer Disease: Overall Negative Findings, 20(3), 141–146 | *Alzheimer Dis Assoc Discord* [Internet]. [cited 2022 Nov 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16917183/>
19. Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, Wang J, Hayden K, Wengreen H, et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia New findings from the Cache County Study. 2012 [cited 2022 Nov 12]; Available from: [www.neurology.org](http://www.neurology.org)
20. Imtiaz B, Tuppurainen M, Rikkinen T, Kivipelto M, Soininen H, Kröger H, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease A prospective cohort study. 2017; *Neurology* [Internet]. [cited 2022 Nov 19]. Available from: <https://n.neurology.org/content/88/11/1062.long>
21. Imtiaz, B., Taipale, H., Tanskanen, A. at al. Risk of Alzheimer’s disease among users of postmenopausal hormone therapy: A nationwide case-control study. *Maturitas*, 98, 7–13 | 10.1016/j.maturitas.2017.01.002 [Internet]. [cited 2022 Nov 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28274328/>
22. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer’s disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ* [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 20];364. Available from: [/pmc/articles/PMC6402043/](https://pmc/articles/PMC6402043/)
23. Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK, Poewe W. Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson’s disease. *Journal of Neural Transmission*. [Internet] 2002 Mar 1;109(3):329–39 [cited 2023 Mar 20];364. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956955/>
24. Petrovska S, Dejanova B, Jurisic V. Estrogens: mechanisms of neuroprotective effects. *Journal of Physiology and Biochemistry*. [Internet] 2012 Feb 28;68(3):455–60. [cited 2023 Mar 20];364. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22371015/>

25. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Controlled Clinical Trials*. [Internet] 1998 Feb;19(1):61–109. [cited 2023 Mar 21]. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197245697000780>