

**FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA – FAMENE
RESIDÊNCIA MÉDICA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

Larissa de Oliveira Fernandes Borba

**EVIDÊNCIAS QUE LASTREIAM AS DIRETRIZES DA TERAPIA
HORMONAL NO CLIMATÉRIO PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO
DECLÍNIO COGNITIVO**

JOÃO PESSOA

2023

Larissa de Oliveira Fernandes Borba

**EVIDÊNCIAS QUE LASTREIAM AS DIRETRIZES DA TERAPIA
HORMONAL NO CLIMATÉRIO PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO
DECLÍNIO COGNITIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Programa de
Residência Médica da Faculdade de
Medicina Nova Esperança - FAMENE
como requisito parcial para a
Residência de Ginecologia e
Obstetrícia.

Orientadora: Profa. Dra. Gilka Paiva
Oliveira Costa

JOÃO PESSOA

2023

Larissa de Oliveira Fernandes Borba

**EVIDÊNCIAS QUE LASTREIAM AS DIRETRIZES DA TERAPIA
HORMONAL NO CLIMATÉRIO PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO
DECLÍNIO COGNITIVO**

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Gilka Paiva Oliveira Costa (Orientadora)

Francisco Marcelo Braga de Carvalho

Yara Maia Villar de Carvalho

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, autor das grandes obras da minha vida e protetor de todos os meus passos, sem ele nada seria possível.

Também agradeço à Faculdade de Medicina Nova Esperança, que ofereceu todo o suporte e qualidade, desde a graduação até a residência médica, para vencer mais essa etapa na minha vida;

Expresso minha gratidão a Dra. Gilka, Dr. Marcelo, Dra. Laura, Dra Yara e todos os outros professores e preceptores que passaram pela minha vida e, com toda a certeza, deixaram marcas positivas e engrandecedoras na minha vida profissional e pessoal;

Não há exemplo maior de dedicação do que o da nossa família. À minha querida família, que tanto admiro, dedico o resultado do esforço realizado ao longo deste percurso.

Aos amigos que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período de tempo em que me dediquei a este trabalho, em especial a Camila Medeiros, Kerle Dayana e Beatriz Villar.

RESUMO

Durante o climatério, quando ocorrem mudanças hormonais significativas, algumas mulheres podem notar alterações na função cognitiva, como memória, atenção e habilidades de pensamento. No entanto, o impacto dessas mudanças na cognição ainda é objeto de debate e estudo. A terapia hormonal pode ter efeitos na cognição, especialmente quando se trata de mulheres no climatério. A diminuição dos níveis hormonais, como o estrogênio e a progesterona, pode estar associada a alterações cognitivas, como problemas de memória, atenção e velocidade de processamento. Alguns autores sugerem que a TH pode ajudar na prevenção e tratamento das desordens cognitivas, No entanto, as pesquisas sobre o tema são complexas e os resultados são mistos. Este trabalho objetiva descrever as evidências científicas em relação a Terapia Hormonal no climatério para prevenção e tratamento do declínio cognitivo. Trata-se de um estudo bibliográfico documental, que buscou sumarizar informações de produções científicas. O levantamento eletrônico dos dados ocorreu nas bases de dados Pubmed (National Library of Medicine; National Institutes of Health). Os descritores utilizados como estratégia de busca foram: Hormone Therapy, (AND) Cognition (OR) Alzheimer's Diseases , (OR) Hormone Replacement Therapy, (AND) climacteric (OR) menopause (AND) guidelines (OR) protocol.), no período de 2018 a 2023. Foram excluídas publicações que não estavam disponíveis na íntegra e optou-se por fazer a inclusão do Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa, publicado no ano de 2018 pela ,Sociedade Brasileira de Climatério (SOBRAC). Constatou-se que são necessário mais estudos sobre o tema visto que ainda não é consensual a indicação da terapia hormonal para prevenção de declínio cognitivo e o tratamento com TH ainda não se mostra benéfico.

Palavras-chave: Terapia Hormonal; Climatério, Menopausa; Doença de Alzheimer; Declínio Cognitivo.

ABSTRACT

During climacteric, when significant hormonal changes occur, some women may notice changes in cognitive function, such as memory, attention, and thinking skills. However, the impact of these changes on cognition is still the subject of debate and study. Hormone therapy can have effects on cognition, especially when it comes to women in the climacteric. Decreased hormone levels, such as estrogen and progesterone, may be associated with cognitive changes, such as problems with memory, attention, and processing speed. Some authors suggest that HT may help in the prevention and treatment of cognitive disorders, however, research on the topic is complex and the results are mixed. This paper aims to describe the scientific evidence regarding Hormone Therapy in the climacteric for prevention and treatment of cognitive decline. This is a documentary bibliographic study, which sought to summarize information from scientific productions. The electronic data collection took place in the Pubmed databases (National Library of Medicine; National Institutes of Health). The descriptors used as search strategy were: Hormone Therapy, (AND) Cognition (OR) Alzheimer's Diseases, (OR) Hormone Replacement Therapy, (AND) climacteric (OR) menopause (AND) guidelines (OR) protocol., in the period from 2018 to 2023. Publications that were not available in full were excluded and it was decided to include the Brazilian Consensus on Hormonal Therapeutics of Menopause, published in 2018 by the Brazilian Society of Climacteric (SOBRAC). It was found that more studies are needed on the subject since there is still no consensus on the indication of hormone therapy for the prevention of cognitive decline and the treatment with HT is not yet shown to be beneficial.

Keywords: Hormone Therapy; Climacteric, Menopause; Alzheimer's disease; Cognitive Decline.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVOS	9
3. METODOLOGIA.....	10
4. RESULTADOS	11
4.1. Análise do Consenso SOBRAC	12
4.2. Análise do Consenso Coreano	14
4.3. Análise do Consenso Francês	15
5. DISCUSSÃO	16
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
7. REFERÊNCIAS	19

1. INTRODUÇÃO

O climatério é definido pela Organização Mundial da Saúde como uma fase biológica da vida e não um processo patológico, que compreende a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo da vida da mulher (BRASIL, 2008). No climatério observa-se diminuição da fertilidade e, progressivamente, declínio da produção de estradiol pelo ovário, embora mantenha certo equilíbrio hormonal pela maior produção de androgênios e sua conversão periférica em estrogênio. (NASCIMENTO, 2009). A menopausa é um marco dessa fase, correspondendo ao último ciclo menstrual, somente reconhecida depois de passados 12 meses da sua ocorrência e acontece geralmente em torno dos 48 aos 50 anos de idade (BRASIL, 2008).

A ciência coloca à disposição da sociedade diversos recursos, opções ou modalidades terapêuticas e tecnologias para abordagem da saúde das mulheres no climatério, que devem, no entanto, ser utilizadas de modo criterioso e individualizado. Embora muitas das queixas comportamentais no climatério possam ser explicadas por influências socioculturais e psicológicas, não significa que não existam importantes interações entre biologia, psicologia e cultura (BRASIL, 2014).

Os esteroides sexuais têm muitos efeitos no cérebro ao longo do ciclo da vida. Durante o desenvolvimento fetal, os hormônios reprodutivos influenciam a organização cerebral e, na idade adulta, seus níveis circulantes contribuem para a diferenciação entre homens e mulheres. Tais efeitos têm sido investigados durante o ciclo menstrual, devido às flutuações hormonais naturais que ocorrem mensalmente nas mulheres. Durante as fases em que o nível de estrógeno é mais alto, elas se saem melhor em tarefas de fluência verbal e habilidade motora fina e pior em tarefas relacionadas ao raciocínio lógico. Então, variações no nível do estrógeno parecem afetar seletivamente o padrão cognitivo (NASCIMENTO, 2009).

As mulheres na pós-menopausa podem ter um risco maior de desenvolver Doença de Alzheimer do que os homens, talvez devido a níveis mais baixos de estrogênio endógeno após a menopausa. Os efeitos protetores do estrogênio no cérebro podem incluir a promoção da atividade colinérgica, reduzindo a perda neuronal e estimulando o brotamento axonal e a formação da espinha dendrítica, reduzindo a cefaléia (SHUMAKER et al 2003).

A partir da necessidade de avaliar a relação de risco e benefício entre terapia hormonal e repercussão cognitiva foi realizado um grande ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, o estudo WHIMS o qual examinou se a terapia hormonal pós-menopausa (estrogênio isolado ou estrogênio mais progesterona) reduzia o risco de demência em mulheres saudáveis com idade entre 65 e 79 anos no início do estudo. O WHIMS é um estudo complementar aos ensaios clínicos randomizados de terapia hormonal da Women's Health Initiative (WHI) que incluem um grupo geograficamente diverso de aproximadamente 27.000 mulheres (SHUMAKER et al 2004).

Diante do cenário apresentado acredita-se que não existem evidências suficientes que fundamentem a discussão sobre o tema e questiona-se a necessidade de outros estudos que fundamentem a problemática. Nesse sentido, este estudo busca compreender sobre as principais recomendações dos consensos selecionados acerca da Terapia Hormonal e sua indicação para a prevenção e tratamento do declínio cognitivo.

Tendo em vista essa temática traçou-se os seguintes questionamentos: A terapia Hormonal é indicada para prevenção do declínio cognitivo no climatério? A terapia hormonal melhora o desempenho cognitivo nas pacientes no climatério?

2. OBJETIVOS

a. Objetivo Geral

- Analisar as evidências que lastreiam as diretrizes da terapia hormonal (TH) no climatério para prevenção e tratamento do declínio cognitivo.

b. Objetivos Específicos

- Conhecer as diretrizes estabelecidas no mundo que norteiam a terapia hormonal no climatério e menopausa a partir da sua relação com a cognição;
- Investigar se a literatura pertinente ao tema direciona o foco sobre o que as evidências apontam para TH como prevenção e tratamento da redução da cognição na pós menopausa;
- Verificar o suporte teórico científico que fundamentam as diretrizes;
- Avaliar as particularidades das recomendações no que se refere a formulação hormonal;

- Analisar as diretrizes nos seus consensos e divergências quanto às recomendações e fundamentações.

3. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma Pesquisa Bibliográfica Documental, norteadora pelas recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses PRISMA Checklist*. A coleta dos dados iniciou-se a partir da pergunta norteadora da revisão, elaborada conforme a estratégia PICO (população, intervenção, comparação e desfecho): “Quais as evidências que lastreiam as diretrizes da terapia hormonal no climatério para prevenção e tratamento do declínio cognitivo?” (PAGE et al., 2021).

O levantamento eletrônico dos dados ocorreu nas bases de dados Pubmed (*National Library of Medicine; National Institutes of Health*). Os descritores utilizados como estratégia de busca foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde nomeados pela plataforma Pubmed como *Medical Subject Headings Section (MeSH)*. Utilizou-se os seguintes termos de busca: *Hormone Therapy*, (AND) *Cognition* (OR) *Alzheimer's Diseases*, (OR) *Hormone Replacement Therapy*, (AND) *climacteric* (OR) *menopause* (AND) *guidelines* (OR) *protocol*.

Foram incluídas todas as publicações correspondentes a consensos de sociedades científicas, guidelines e protocolos de terapia hormonal no climatério/menopausa, publicados a partir de 2018. Foram excluídas as publicações que não estiveram disponíveis na íntegra para domínio público e aquelas cuja fonte foi de uma mesma entidade apresentadas em períodos diferentes, sendo excluídas as mais antigas.

Sendo assim, a amostra correspondeu a guidelines e protocolos que orientam acerca da terapia hormonal, publicados por uma sociedade ou associação representativa da especialidade de ginecologia ou de climatério e menopausa de um país ou consenso de sociedades de um grupo de países.

Como a nossa referência nacional para TH não foi apresentada pelo Pubmed, através da estratégia de busca desta revisão, optou-se por fazer a inclusão do Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa, publicado no ano de 2018 pela Sociedade Brasileira de Climatério (SOBRAC), uma vez que este documento é a referência nacional para as estratégias de TH no Brasil.

4. RESULTADOS

Tabela 1: Listagem de publicações apresentadas na plataforma pubmed a partir dos descritores utilizados na pesquisa e a seleção realizada para o estudo.

Título	Referência	Seleção
An Update on Menopause Management.	Ward K, Deneris A. J Midwifery Womens Health. 2018 Mar;63(2):168-177. doi: 10.1111/jmwh.12737. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29522279 Review.	Excluído por não ser um consenso
Managing Menopause by Combining Evidence With Clinical Judgment.	Shufelt C, Manson J. Clin Obstet Gynecol. 2018 Sep;61(3):470-479. doi: 10.1097/GRF.0000000000000378. PMID: 29762147 Free PMC article. Review.	Excluído por não ser um consenso
Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillissement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines.	Trémollières FA, Chabbert-Buffet N, Plu- Bureau G, Rousset- Jablonski C, Lecerf JM, Duclos M, Pouilles JM, Gosset A, Boutet G, Hocke C, Maris E, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Robin G, André G, Hamdaoui N, Mathelin C, Lopes P, Graesslin O, Fritel X. Maturitas. 2022 Sep;163:62-81. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.0 5.008. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35717745 Review.	Incluído como consenso francês
Factors Associated with Utilization of 17-Hydroxyprogesterone Caproate for the Prevention of Recurrent Preterm Birth.	DeNoble AE, Wynn CE, Weaver KE, Wheeler SM, Swamy GK. Am J Perinatol. 2020 Feb;37(3):264-270. doi: 10.1055/s-0039-1678532. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30708392	Excluído por não corresponder a terapia hormonal do climatério/menopausa

Patterns of prescription and discontinuation of contraceptives for Swedish women with obesity and normal-weight women.	Sundell M, Ginstman C, Månsson A, Forslund I, Brynhildsen J. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2019 Jun;24(3):192-197. doi: 10.1080/13625187.2019.1610873. Epub 2019 May 21. PMID: 31112059	Excluído por não corresponder a terapia hormonal do climatério/menopausa
--	--	---

Fonte: elaborada pela autora, 2023

4.1. Análise do Consenso SOBRAC

O uso de TH objetivando melhor desempenho cognitivo ou prevenção de demência em mulheres com idade superior a 65 anos não é recomendado.

Fundamentando a recomendação acima tem-se o estudo WHIMS o qual é o maior entre os ensaios clínicos randomizados, é um estudo multicêntrico, nível de evidência A, que traz subsídios importante acerca deste contexto, a partir do qual foram avaliados, em um dos seus braços, os efeitos do estrogênio associado a progesterona na demência e comprometimento cognitivo leve, prioritariamente em mulheres com 65 anos ou mais. Das 4.532 participantes que fizeram uso do estrogênio associado a progesterona, 61 foram diagnosticados com provável demência; 40 (66%) no grupo estrogênio associado a progesterona em comparação com 21 (34%) no grupo placebo. No geral, o risco de problemas associados à demência provável para as mulheres no grupo de estrogênio com a progesterona foi o dobro das mulheres no grupo de placebo, e as evidências de um risco aumentado começaram a aparecer já em 1 ano após a randomização, com diferenças persistindo ao longo de 5 anos de acompanhamento (SHUMAKER et al 2003).

Sendo assim, os autores acima ressaltam que os resultados do WHIMS demonstram que a terapia com estrogênio associada a progesterona aumenta o risco de provável demência em mulheres com mais de 65 anos além de não proteger contra comprometimento cognitivo leve, não devendo, portanto, ser prescrito com a expectativa de que irá melhorar o desempenho cognitivo em mulheres pós-menopáusicas. Quando considerados em conjunto com os resultados do WHI, outro grande estudo no seguimento, o WHIMS ressalta que o uso do estrogênio associado ao progestágeno não apresenta benefícios que superem os riscos.

Não há dados robustos avaliando o uso prolongado de TH no desempenho cognitivo de mulheres que iniciaram o uso dessa terapia no início da pós-menopausa.

Diante dos estudos avaliados, pode-se perceber que o tipo de Terapia Hormonal, se associada ou não a progesterona, assim como a idade de início, apresenta repercussões importantes nos resultados, segundo Kang et al (2004) em seu estudo de coorte prospectivo, nível de referência B, houve uma pequena diferença na diminuição da cognição entre mulheres que já haviam utilizado TH em algum momento da vida versus aquelas que nunca a utilizaram. Entretanto, demonstraram que aquelas que iniciaram TH mais tardiamente e por período prolongado apresentaram pior desempenho cognitivo, concluindo, portanto, que a terapia hormonal pós-menopausa não fornece benefícios cognitivos relevantes e que outros estudos são essenciais para a problemática.

Há a hipótese de que a TH proporciona benefícios para domínios cognitivos específicos, de acordo com a região cerebral de melhor ação estrogênica (hipocampo).

Com relação à melhora cognitiva de acordo com algumas áreas cerebrais, dois estudos se mostraram discordantes, sendo um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e uma metanálise. No estudo de Gleason et al (2015), Ensaio clínico, nível de evidência A, o qual utilizou uma amostra de 220 mulheres randomizadas para receber a dose de 0,45 mg/d de estrogênios equinos conjugados orais associados a 200 mg/d de progesterona micronizada para os primeiros 12 dias de cada mês; 211 mulheres randomizadas para receber 50 µg/d de estradiol transdérmico associado a 200 mg/d de progesterona para os primeiros 12 dias de cada mês, e 262 mulheres randomizadas para receber pílulas placebo e adesivos. De acordo com os desfechos, foram observados 4 fatores cognitivos: aprendizado verbal e memória, atenção auditiva e trabalho de memória, atenção visual e capacidade de execução e rapidez na fala e flexibilidade mental. Todos os tratamentos apresentaram impacto nulo na cognição, não tendo demonstrado diferença entre os grupos para os desfechos avaliados. Os autores concluíram que TH não determinam benefícios na cognição em mulheres saudáveis que acabaram de entrar na menopausa.

Em discordância com o autor citado acima, LeBlanc et al (2001), em sua metanálise, nível de evidência A, no qual foram incluídos 21 estudos, sendo eles ensaios clínicos randomizados, um estudo de coorte para avaliar o declínio cognitivo e estudos de coorte e caso-controle para o risco de demência, destaca que o uso da TH em mulheres com sintomas climatéricos determinou melhora na memória verbal, vigilância, raciocínio

e velocidade motora sendo o mesmo desempenho não observado em mulheres assintomáticas. Já o uso de TH associou-se à diminuição no risco de demência. Tal estudo, entra em consonância com Resnick et al (2006) ,que através de Ensaio clínico, nível de evidência B, no qual foram estudadas 1.416 mulheres na pós-menopausa com 65 anos ou mais, livres de provável demência, e inscritas no WHI e no estudo WHIMS usou combinação de estrogênio e progesterona por uma média de 3 anos e seguidas por uma média de 1,35 ano, observou que o uso da TH combinada quando comparada a placebo apresentou impacto negativo na memória verbal ($p \leq 0,001$) no entanto, tendência a efeito benéfico na memória figurativa ($p = 0,012$) ao longo do tempo. Os demais domínios de cognição avaliados não apresentaram diferença entre os grupos.

Os dados existentes não permitem definir se há diferença na resposta terapêutica de acordo com o tipo de estrogênio, a dose empregada e a via de administração utilizada.

Raph et al (2003), acrescentam em estudo multicêntrico duplo cego, nível de Evidência A, que a terapia com estrogênio sozinha não reduziu a incidência de demência ou comprometimento cognitivo leve, ocorrendo, no entanto, o aumento do risco para ambos os desfechos, tanto a terapia com estrogênio isolada quanto a combinada de estrogênio associado a progesterona. O maior risco de demência em mulheres que recebem estrogênio sozinho e estrogênio com progestágeno combinado pode ser devido a efeitos adversos de doença vascular no cérebro, conforme documentado em estudos epidemiológicos.

4.2. Análise do Consenso Coreano

Se a TH for iniciada em mulheres no início da menopausa, pode-se esperar um efeito de prevenção contra a redução da função cognitiva, embora faltem evidências de estudos randomizados controlados. (Evidência B)

A recomendação acima foi firmada por Whitmer et al (2011) o qual acrescenta que embora pesquisas anteriores tenham mostrado que o início da terapia hormonal com estrogênio pós menopausa aumenta o risco de demência, estudos em animais e alguns estudos observacionais sugeriram que o uso de TH na meia-idade pode ser benéfica. Em estudo observacional de Coorte, nível de Evidência B, que utilizou uma amostra de 7758 mulheres submetidas a exames de rotina, com idade entre 40 e 55 anos que referiam estar

na menopausa, percebeu-se que 1524 mulheres (27%) foram diagnosticadas com demência durante o período de acompanhamento. Em comparação com as mulheres que nunca fizeram TH, aquelas que tomaram TH apenas na meia-idade tiveram um risco reduzido de 26% , (intervalo de confiança de 95%) enquanto aquelas que fizeram TH apenas na fase tardia a vida teve um risco aumentado de 48% e as mulheres realizaram TH na meia idade e na pós menopausa tiveram um risco semelhante de demência .

Grendale et al (2009), acrescenta em seu estudo de coorte longitudinal, que as dificuldades cognitivas são percebidas em pacientes na transição menopausal e perimenopausa as quais referem declínio cognitivo quando comparado ao estado da pré menopausa. No entanto, pode-se perceber com o estudo que os efeitos benéficos da TH na menopausa existem e permitem melhorias cognitivas, no entanto, esta melhora se dá principalmente nas pacientes que iniciaram a TH ainda na transição menopausal.

Destaca-se também a partir deste consenso que a execução de terapia Hormonal com o único objetivo de prevenir a piora ou tratamento da função cognitiva atual não é recomendada. Tal recomendação está em acordo com o Consenso Brasileiro.

De acordo com Henderson et al (2005), pode ser observado em estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo de prevenção primária em mulheres com 65 anos de idade ou mais, nível de evidência A, que seus resultados levantam a possibilidade de que a associação protetora de TH pode estar confinada a um subgrupo de mulheres caracterizadas por idade mais jovem ou uso precoce de TH. Essas possibilidades podem eventualmente ser confirmadas ou refutadas em ensaios clínicos randomizados adequadamente desenhados. Por enquanto, achados adversos sobre demência por WHIMS em mulheres idosas e outros riscos de saúde reconhecidos do TH ditam que não deve ser recomendado para a prevenção da Doença de Alzheimer e declínios cognitivos em nenhuma idade.

4.3. Análise do Consenso Francês

Recomenda-se que o tratamento hormonal da menopausa não seja iniciado com o único objetivo de prevenir a doença de Alzheimer e declínio cognitivo.

Em concordância com os demais consensos citados anteriormente, esta recomendação reforça a falta de evidências suficientes para assegurar que a TH deverá ser realizada para fins preventivos das alterações cognitivas. Shumaker et al (2004),

através de um Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, destaca que os resultados do WHIMS demonstram um risco aumentado de demência nos estudos combinados de estrogênio isolado e estrogênio associado a progesterona entre mulheres entre 65 e 79 anos de idade no início do estudo e que o uso de TH para prevenir demência ou outros declínios cognitivos em mulheres com 65 anos de idade ou mais não é recomendado.

5. DISCUSSÃO

A relação entre o climatério e a cognição ainda está sendo investigada, e as discussões sobre como a terapia hormonal pode interferir de modo benéfico ou não geram importantes discussões sobre o tema sendo as diretrizes e consensos fundamentais para auxiliar na adoção e consolidação de condutas (SHAH et al, 2006).

Diante dos 3 consensos avaliados nesta pesquisa foi percebido que existem pontos de conflitos, no entanto os pontos concordantes são a maioria, principalmente no que diz respeito ao uso da terapia hormonal como medida preventiva para distúrbios cognitivos e melhora da cognição de maneira geral.

De acordo com o Consenso Brasileiro (SOBRAC), o estudo WHIMS, o qual se concentrou especificamente nos efeitos da TH com estrogênio e progesterona na função cognitiva e no risco de demência levantou preocupações sobre possíveis riscos associados à TH, como um aumento do risco de demência e comprometimento cognitivo em mulheres idosas. Esses resultados tiveram um impacto significativo nas práticas clínicas e nas recomendações sobre o uso da TH. No entanto, estudos subsequentes sugeriram que a idade de início da TH e o tempo de uso podem desempenhar um papel importante nos resultados e que os riscos e benefícios da TH devem ser avaliados individualmente (HENDERSON et al 2011)

Estes pontos apresentados pelo estudo WHIMS, são concordantes também pelo consenso Coreano e Francês, ambos alertam para os riscos serem maiores que os benefícios da TH visto que ainda não ficou comprovado com os estudos disponíveis melhora dos declínios cognitivos e apenas 2 estudos do consenso Brasileiro, sendo um ensaio clínico (nível de evidência A) e uma metanálise (nível de evidência B) fazem referência a melhora em áreas cerebrais focais da memória verbal e raciocínio.

Outro ponto destacado e convergente entre os consensos foi sobre a adoção de tratamento com TH para melhoras cognitivas sendo opinião de ambos que ainda são necessários maiores estudos para a prática visto que o tipo hormonal, via de administração e dose não pareceram alterar as respostas apresentadas.

Desta forma, pode-se perceber que as diretrizes dos Consensos abordados apontam para convergências literárias e reforçam a necessidade de maior abordagem e pesquisas sobre o tema, sendo importante ressaltar que nenhum consenso desencoraja o uso da TH para as questões inerentes ao climatério já difundidas como as questões vasomotoras e fisiológicas desta condição.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível através da pesquisa, expor uma melhor compreensão sobre a relação entre a terapia hormonal e o declínio cognitivo e entender que no contexto atual ainda são necessários estudos que comprovem a sua eficácia tanto na prevenção quanto no tratamento das questões cognitivas.

Percebeu-se que estudos como o WHIMS, traz discussões importantes sobre o tema e alguns autores repercutem ações positivas da terapia hormonal em áreas cerebrais específicas, como a área do domínio verbal. No entanto, se faz necessário um refinamento dos fatores de confusão e viés percebidos para tal.

Em suma, a terapia hormonal apesar de seus benefícios já conhecidos para outras questões relacionadas ao climatério ainda não possui benefícios comprovados na cognição e por sua vez ainda não é indicado seu uso no sentido preventivo assim como também não deverá ser utilizado para tratamento dos declínios cognitivos visto que não foi possível associar melhora após uso da terapia hormonal independentemente do tipo de hormônio, associação, via de administração e dose.

7. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Diretrizes metodológicas: sistema GRADE: manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Ministério da saúde, Brasília, p. 1-74, 2014.
2. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al. Conjugated equine estrogens on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *JAMA*. 2004;291:2959-68.
3. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS–Cognitive and Affective Study. 2015 *PLoS Med* 12(6)
4. Henderson VW, Popat RA. Effects of endogenous and exogenous estrogen exposures in midlife and late-life women on episodic memory and executive functions. *Neuroscience*. 2011 Sep 15;191:129-38. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.05.059. Epub 2011 Jun 6. PMID: 21664950.
5. Imtiaz B, Tuppurainen M, Rikkonen T, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease. A prospective cohort study. *Neurology*. 2017;88:1062-8
6. Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology*. 2004;63:101-7 [PubMed: 15249618].
7. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, et al. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2001;285:1489-99
8. Maki PM, Henderson VW. Hormone therapy, dementia, and cognition: the Women's Health Initiative 10 years on. *Climacteric*. 2012 Jun;15(3):256-62. doi: 10.3109/13697137.2012.660613. PMID: 22612612; PMCID: PMC3667708.
9. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *JAMA*. 2003;289:2663-72. 14.
10. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 May;91(5):1802-10.

11. Shah S, Bell RJ, Davis SR. Homocysteine, estrogen and cognitive decline. *Climacteric*. 2006 Apr;9(2):77-87. doi: 10.1080/13697130600641282. PMID: 16698655.
12. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *JAMA*. 2003;289:2651-62. 13.
13. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291:2947-58
14. Sochocka M, Karska J, Pszczołowska M, Ochnik M, Fułek M, Fułek K, Kurpas D, Chojdak-Lukasiewicz J, Rosner-Tenerowicz A, Leszek J. Cognitive Decline in Early and Premature Menopause. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 31;24(7):6566. doi: 10.3390/ijms24076566. PMID: 37047549; PMCID: PMC10095144.
15. Tierney MC, Oh P, Moineddin R, et al. A randomized doubleblind trial of the effects of hormone therapy on delayed verbal recall in older women. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(7):1065-74
16. Trémollières FA, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecerf JM, Duclos M, Pouilles JM, Gosset A, Boutet G, Hocke C, Maris E, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Robin G, André G, Hamdaoui N, Mathelin C, Lopes P, Graesslin O, Fritel X. Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillissement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines. *Maturitas*. 2022 Sep;163:62-81. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.05.008. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35717745.
17. PAGE Matthew, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 ;27:1-36.
18. PAGE, Matthew J et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, [S. l.], p. 1-9, 2021.
19. Victor W, Henderson VW, St. John JA, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause. A randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology*. 2016;87:699-708

20. Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE, et al. Effects of ultra-lowdose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Archives of Neurology*. 2006;63:945-50