

Efeito da terapia de reposição estrogênica sobre a cognição em mulheres pós-menopausas histerectomizadas

Efecto de la terapia de reemplazo estrogénica sobre la cognición en mujeres posmenopáusicas con histerectomía

JOEL RENNÓ JÚNIOR¹, FREDERICO NAVAS DEMETRIO², MARCELO AFONSO GONÇALVES³, ARLETE GIANFALDONI⁴, HANS WOLFGANG HALBE⁵, ANTÔNIO HÉLIO GUERRA VIEIRA FILHO⁶, CLARICE GORENSTEIN⁷

Forma de citar: Rennó J, Navas F, Mejía OR, Clavijo D, Gonçalves GonHernández S, Báez SA, Cobos C. Efeito da terapia de reposição estrogênica sobre a cognição em mulheres pós-menopausas histerectomizadas. Rev CES Med 2006; 20 (2):19-25

RESUMO

Há evidências de que o estrógeno altera aspectos estruturais e funcionais do cérebro. O efeito positivo da terapia de reposição estrogênica (TRE), em mulheres pós-menopausadas, é um assunto controverso.

O presente estudo tem o objetivo de avaliar o efeito da TRE sobre as funções cognitivas. Mulheres, histerectomizadas e saudáveis, participaram de um estudo randomizado e duplo-cego, recebendo a TRE com 0,625 mg diário de estrogênio equino conjugado ($n = 27$) ou placebo ($n = 32$) e foram testadas quanto ao desempenho em testes cognitivos válidos e confiáveis antes e depois de 6 ciclos de 28 dias de tratamento. Em vários testes cognitivos, o estrógeno reduziu os escores deles de forma estatisticamente semelhante ao placebo ($p > 0,05$). Concluímos que a reposição estrogênica em paci-

¹ Ph.D. Professor Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. E-mail: rennoj@terra.com.br

² Ph.D. Professor Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

³ Ph.D. Professor Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

⁴ Ph.D. Professor Departamento de Obstetrícia & Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

⁵ Ph.D. Professor Departamento de Obstetrícia & Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

⁶ Ph.D. Professor Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

⁷ Ph.D. Professor Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Recibido: 8 mayo / 2006. Revisado: 14 julio / 2006. Aceptado: 15 septiembre / 2006

entes na pós-menopausa com as características de nossa amostra não promove melhora da cognição de forma significativamente diferente de placebo. Estudos futuros são necessários para a confirmação dos presentes resultados encontrados.

SUMMARY

There are evidences that estrogen influences aspects of brain function and structure.

A positive effect of estrogen replacement therapy (ERT) on cognition in postmenopausal women is a controversial issue. The aim of this study is to evaluate the effect of ERT on cognition.

Hysterectomized, assymtomatic and healthy women took part of this randomized double-blind study. They received equine conjugated estrogen 0.625 mg per day (n= 27) or placebo (n= 32), and were tested in a valid and reliable neuropsychological test battery before and after six 28 day cycles treatment. No beneficial effect of ERT was found on cognitive abilities of healthy postmenopausal women and compared to placebo group. During these measurements both groups showed significant reduction ($p < 0,05$) in the global cognitive tests scores. We concluded that estrogen replacement therapy does not improve mood and anxiety significantly more than placebo in postmenopausal women considering the characteristics of our sample. Further studies are necessary to confirm these found results.

KEY WORDS

Menopause

Postmenopause

Cognition

Estrogen replacement

Cognitive tests

INTRODUÇÃO

As funções cognitivas podem deteriorar-se com a idade, independente do declínio hormonal. O desempenho nas tarefas cognitivas que avaliam a memória imediata, que não requerem armazenamento e recuperação de material, tal como o "digit span", costumam não mudar com a idade, (1) similarmente à memória para eventos passados e remotos, muito difícil de ser acessada. (2) Por outro lado, a codificação e a recuperação posterior de uma informação nova é comprometida com o aumento da idade. (2)

Apesar do achados benéficos da ação estrogênica sobre a estrutura e o funcionamento do sistema nervoso central (SNC), em modelos animais, alguns pesquisadores clínicos não têm encontrado melhora nos testes de avaliação cognitiva nas mulheres perimenopausadas e a preservação da função cognitiva em mulheres pós-menopausadas, enquanto outros acham resultados positivos. (3)

Há grande diferença metodológica entre os vários estudos. Enquanto alguns utilizaram apenas instrumentos de auto-avaliação, outros já empregaram testes cognitivos válidos e confiáveis, (4) dificultando algumas conclusões encontradas. Campbell e Whitehead (1977) atribuíram a melhora do humor, ansiedade e aspectos específicos da memória, em pacientes menopausadas estudadas, como secundária à melhora dos fogachos ('feito dominó'), não avaliados ou considerados em muitos trabalhos.

Outras questões conflitantes, em âmbito metodológico, incluem amostras mistas (peri e pós-menopausadas) ou pequenas, generalização dos resultados positivos encontrados em ou dois domínios cognitivos apenas, não consideração do uso concomitante de medicações que podem interferir na memória, diferentes tipos de reposição hormonal, dosagens e vias de administração utilizadas, não mensuração dos níveis hormonais e falta de controle adequado em estudos abertos. (5-6)

Entre os estudos mais confiáveis que empregaram testes cognitivos objetivos para testar a cognição, nas pós-menopausadas recebendo estrogênioterapia, temos resultados positivos (7-9) ou negativos. (10-12)

O presente estudo visa contribuir, com um desenho metodológico adequado, na elucidação dessas controvérsias encontradas na literatura.

MÉTODO

O objetivo do presente estudo foi estudar o efeito da reposição estrogênica com 0,625mg de estrógeno equino conjugado ao dia, durante seis ciclos de 28 dias, em desenho duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, sobre funções cognitivas com testes cognitivos válidos e confiáveis em dois tempos, no início do estudo (basal) e ao término do mesmo (ciclo 6). Nossa amostra foi constituída de 59 mulheres pós-menopausadas há pelo menos dois anos, com status menopausal confirmado laboratorialmente (FSH > 40mUI/ml), normais exceto pelo fato de terem sido hysterectomizadas por patologia benigna, sem transtorno de humor (depressão maior) diagnosticado por instrumento padronizado (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Life-Time version* - SADS-L (13), traduzido para o português) e oligo ou assintomáticas quanto a fogachos (menos de cinco fogachos nas duas semanas anteriores ao início da pesquisa). A bateria de testes incluiu: 1) Evocação Auditiva Imediata e Tardia de História (14-15); 2) Digit-Span (16); 3) Tarefa de Apreciação Livre de Palavras (17); 4) Teste de Substituição Dígito-Símbolo (16); 5) Recuperação Livre da Tarefa de Apreciação de Palavras; 6) Teste de Lógica (18); 7) Teste de Rapidez e Exatidão (19); 8) Pares Associados (16); 9) Questionário de Memória. (20)

A homogeneidade dos dois grupos, estrógeno e placebo, no momento basal do estudo, foi verificada comparando-se a distribuição das variáveis qualitativas através do teste exato de Fisher ou do teste

qui-quadrado de Pearson e comparando-se a distribuição das variáveis quantitativas através do teste t de Student ou do teste de Wilcoxon para amostras independentes.

Compararam-se os grupos em relação a cada um dos testes cognitivos, nas avaliações basais e cíclicas, utilizando-se a análise de variância para medidas repetidas. A hipótese de igualdade das matrizes de covariâncias entre os grupos foi verificada, sendo rejeitada quando o nível de significância foi menor que 0,05. Quando foi identificada diferença estatisticamente significativa, as comparações múltiplas foram feitas através do teste F com base na estatística de Wald.

RESULTADOS

No início do estudo, os grupos estrógeno e placebo eram semelhantes quanto a variáveis demográficas, antropométricas, sintomas de menopausa (avaliados pelo Índice de Kupperman - Kupperman et al., 1953), (21) dados de exame físico e ginecológico e escores dos testes cognitivos utilizados (Tabela 1). Apresentaremos aqui, tanto na avaliação da homogeneidade entre os dois grupos quanto na avaliação de eficácia, os resultados de três testes cognitivos conhecidos e com validade e confiabilidade estabelecidas: a) Evocação Auditiva Imediata e Tardia de História, que avaliam, respectivamente, as memórias de curto e longo prazo; b) *Digit-Span* - ordem direta e inversa, que avaliam a memória operacional, mais especificamente a alça fonológica; c) Teste de Substituição Dígito-Símbolo que avalia a memória implícita.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$), entre os grupos estrógeno e placebo, no desempenho cognitivo inicial nos três testes aplicados. Quanto ao efeito de tempo, embora os escores dos testes de Evocação Imediata e Tardia de História e do Dígito-Símbolo tenham melhorado, tal melhora não foi estatisticamente diferente en-

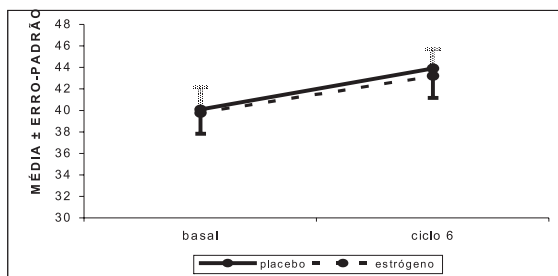
tre os dois grupos do estudo (Gráfico 1). No teste *Digit Span*-ordem direta e inversa, não houve tam- bem diferenças nas avaliações cognitivas do basal e ciclo 6 (Gráfico 2).

Tabela No. 1
COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ESTRÓGENO E PLACEBO NA AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO

Principais variáveis	Estrógeno (média desvio-padrão)	Placebo (média desvio-padrão)	Comparação entre os grupos
Idade (anos)	49,6 ± 3,4	50,7 ± 3,0	p=0,192
Tempo de menopausa (anos)	3,2 ± 1,5	4,0 ± 2,7	p=0,223
Tempo após cirurgia ginecológica (anos)	7,0 ± 4,2	7,9 ± 4,8	p=0,497
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	27,2 ± 3,6	27,2 ± 4,8	p=0,998
Anos de escolaridade	8,9 ± 3,7	9,3 ± 4,4	p=0,698
FSH sérico (mUI/ml)	59,6 ± 23,4	62,2 ± 23,7	p=0,682
Índice de Kupperman (escore em pontos)	13,8 ± 8,6	12,7 ± 7,7	p=0,620
Evocação Auditiva Imediata de História	10,6 ± 2,7	10,1 ± 2,5	p=0,464
Evocação Auditiva Tardia de História	9,7 ± 3,4	8,9 ± 3,0	p=0,35
"Digit-Span"- ordem direta	4,8 ± 1,0	4,9 ± 0,9	p=0,693
"Digit Span"- ordem indireta	3,3 ± 1,1	3,3 ± 0,8	p=0,935
Teste de Substituição-Dígito-Símbolo	39,8 ± 12,5	40,1 ± 12,6	p=0,923

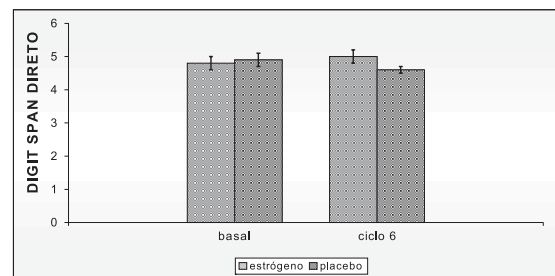
p: Análise de variância

Gráfico 1. COMPARAÇÃO DOS GRUPOS ESTRÓGENO (N=27) E PLACEBO (N=32) NO TESTE DE SUBSTITUIÇÃO DÍGITO-SÍMBOLO



Obs: basal diferente do ciclo 6 (p<0,0001)

Gráfico 2. COMPARAÇÃO DOS GRUPOS ESTRÓGENO (N=27) E PLACEBO (N=32) NO TESTE *Digit Span* - ORDEM DIRETA



basal igual ao ciclo 6 (p>0,05)

COMENTÁRIOS

No presente estudo, caracterizou-se a amostra quanto ao tempo de menopausa e outras variáveis que poderiam interferir nos resultados dos testes cognitivos como idade, nível sócio-econômico e anos de educação formal. O tempo de pós-menopausa teve uma média de $3,2 + 1,5$ anos no grupo EEC e de $4,0 + 2,7$ anos no grupo placebo, o que pode ter contribuído para os resultados encontrados, pois, segundo Klaiber et al. (1997) (22), mulheres pós-menopáusicas há mais de 2 anos, apresentariam maior "resistência" dos receptores de estrógenos à ação hormonal. Embora variáveis como nível educacional, idade e situação sócio-econômica sejam controladas em alguns estudos metodologicamente adequados que encontraram resultados favoráveis à estrogenerioterapia, vale salientar que a nossa amostra é constituída por mulheres de níveis sócio-econômico e educacional bem inferiores à média dos países desenvolvidos. Por exemplo, no trabalho conduzido por Kampen e Sherwin (1994), as usuárias de estrógeno tinham $14,4 \pm 2,9$ e as não usuárias $13,4 \pm 3,3$ anos de educação formal, enquanto que no presente estudo a média de anos de educação formal de $8,9 \pm 3,7$ para o grupo estrógeno e $9,3 \pm 4,4$ para o grupo placebo. Já no estudo de Maki et al. (2001), o número de anos de educação formal era $16,1 \pm 2,4$ no grupo de mulheres que nunca tinham recebido TRH e $15,8 \pm 2,3$ anos no grupo de mulheres em uso atual de TRH. Esta tendência repete-se nos demais estudos.

Quanto ao *ceiling effect* (quando os escores iniciais são muito altos e a deterioração da memória pode ocorrer sem afetar o desempenho nos mesmos) e *floor effect* (quando os escores iniciais são muito baixos e as alterações de memória não são captadas pelos testes), são hipóteses que nos parecem inviáveis, pois os níveis de sintomatologia inicial não eram muito baixos ou muito altos para justificar tais efeitos possíveis.

A possibilidade que os testes não tenham sido suficientemente sensíveis para detectar eventuais al-

terações não pode ser totalmente descartada. Mudanças cognitivas fisiológicas do "envelhecer" podem não ser detectadas, de forma estatisticamente significativa, por vários testes cognitivos. Uma executiva, na menopausa, que se queixa de dificuldade de concentração, e para recordar nomes de clientes e recados, embora apresente um distúrbio cognitivo leve, tem o seu funcionamento considerado adequado às demandas do meio ambiente. Apesar de ser preocupante para ela, devido às mudanças ocorridas na sua memória, frequentemente tais alterações podem não ser detectadas pelos testes cognitivos padronizados. Entretanto, estes mesmos testes foram usados rotineiramente, em outros estudos que encontraram efeitos benéficos da TRH na memória e funções psicomotoras de mulheres pós-menopausadas (4-5).

CONCLUSÃO

Na população de mulheres pós-menopausadas e hysterectomizadas do presente estudo, não houve diferença estatisticamente diferente entre as pacientes que receberam estrógeno quando comparadas às que receberam placebo.

Em futuros estudos, pode ser interessante o acompanhamento das pacientes hysterectomizadas desde o período anterior à cirurgia por patologias benignas. Dessa forma, poderemos avaliar as funções cognitivas sob regime estrogênico endógeno e compará-las, posteriormente, ao regime exógeno da terapia de reposição hormonal.

REFERÊNCIAS

1. Drachman DA. Memory and cognitive function in normal aging. *Dev Neuropsych.* 1976; 2: 277-285.
2. Craik FIM, Yanagihara T, Peterson RC. Memory functions in normal aging. In: Yanagihara T, Petersen RC. *Memory disorders: research and*

- clinical practice. New York: Marcel Dekker;1991. p. 347-367.
3. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel, W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience*. 2000; 101(3): 485-512.
 4. Sherwin BB. Can estrogen keep you smart? Evidence from clinical studies. *J. Psychiatry Neurosci*. 1999; 24(4): 315-321.
 5. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279(9): 688-695.
 6. Sherwin BB. Mild cognitive impairment: potential pharmacological treatment options. *J Am Geriatr Soc*. 2000; 48(4): 431-441.
 7. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopause women. *Psychoneuroendocrinology*. 1988; 13(4): 345-357.
 8. Sherwin BB, Phillips S. Estrogen and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Ann NY Acad Sci*. 1990; 592: 474-475.
 9. Carlson LE, Sherwin BB. Steroids hormones, memory and mood in a healthy elderly population. *Psychoneuroendocrinology*. 1998; 23(6): 583-603.
 10. Vanhulle G, Demol R. A double-blind study into the influence of estriol on a number of psychological tests in post-menopausal women. In: Van Keep PA, Greenblatt RB, Albeaux-Fernet M, editors. *Consensus on menopausal research*. London: MTP Press;1976. p.94-99.
 11. Fedor-Freybergh P. The influence of oestrogens on the wellbeing and mental performance in climacteric and postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*.1977; 64: 1-91.
 12. Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA*. 1993; 269(20): 2637-2641.
 13. Spitzer RL, Endicott J. *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Life-Time version – SADS-L NIMH, Clinical Research Colaborative Branch Program on the Psychobiology of Depression*. 3.ed. Trad. de Valentim Gentil Filho. São Paulo, EDUSP, 1978.
 14. Correa DD, Gorenstein C. Bateria de testes de memória (I). Critérios de elaboração e avaliação. *Arq Bras Psicol*. 1988; 38: 24-35.
 15. Correa DD, Gorenstein C. Bateria de testes de memória. Parte 2: Critérios de elaboração e avaliação. *Arq Bras Psicol*.1988; 40: 42-53.
 16. Wechsler DA. A standardised memory scale for clinical use. *J Psychol*. 1945; 19: 87-95
 17. Mcdowall J. Recall of pleasant and unpleasant words in depressed subjects. *J Abnorm Psychol*. 1984; 93(4): 401-407.
 18. Baddeley A. *Working memory*. New York: Oxford University Press; 1987.
 19. Bennet GK, Seashore HG, Wesman AG. *Testes de Aptidões Específicas (Differential Aptitude Tests – DAT)*. Rio de Janeiro: Centro de Psicologia Aplicada; 1947.
 20. Bennett-Levy J, Powell GE. The Subjective Memory Questionnaire (SMQ). An investigation into the self-reporting of 'real-life' memory skills. *Br J Soc Clin Psychol*. 1980; 19:177-188.

21. Kupperman HS, Blatt MH, Wiesbader H, Filler W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol Metab.* 1953; 13(6): 688-703.
22. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Peterson LG, Snyder MB. Relationships of serum estradiol levels, menopausal duration, and mood during hormonal replacement therapy. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22(7): 549-58.

