

ANALISANDO A DOENÇA DE ALZHEIMER NO SEXO FEMININO: UMA REVISÃO CRÍTICA DA LITERATURA

Guilherme Henrique Louzada de Souza¹
Iara Carlin Torres²

RESUMO: A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa amplamente prevalente em todo o mundo, afetando ambos os sexos, sendo a principal causa de declínio cognitivo e perda da capacidade funcional. Este artigo faz uma revisão crítica dos aspectos específicos da DA no sexo feminino, enfatizando as razões subjacentes às disparidades de gênero e suas implicações clínicas e sociais. Foi realizada uma revisão integrativa utilizando as bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar com os termos de busca "Alzheimer Disease" AND "dementia" OR "sex". Dos 19.900 artigos identificados inicialmente, 12 estudos atenderam aos critérios de inclusão, incluindo artigos em inglês publicados entre 2002 e 2023, que abordaram a DA em mulheres e seus aspectos epidemiológicos e clínicos. A prevalência da DA apresenta disparidades significativas de gênero, com uma notável predominância no sexo feminino. Embora o risco nas fases iniciais seja comparável ou ligeiramente maior em homens, as mulheres têm um risco mais elevado de sintomas clínicos graves à medida que a doença progride, especialmente após os 65 anos. A influência do estrogênio, genética e fatores de risco específicos para mulheres é explorada. Depressão, ansiedade e distúrbios do sono são mais prevalentes em pacientes femininas com DA. A atividade física apresenta efeitos protetores que variam de acordo com os níveis de estrogênio, com maiores benefícios observados em condições de alto estrogênio. Cuidadores, predominantemente mulheres, enfrentam desafios psicológicos e físicos substanciais ao cuidar de pacientes com DA. Cuidadores também podem apresentar problemas cognitivos, e cônjuges de pessoas com DA têm um risco elevado de desenvolver a condição. A DA no sexo feminino apresenta desafios únicos e multifacetados, incluindo fatores hormonais, sociais e econômicos. Compreender essas diferenças de gênero é crucial para estratégias de prevenção e cuidados personalizados. Embora o papel do estrogênio pareça significativo, complexidades persistem, exigindo investigações adicionais. Fatores de risco específicos de gênero e estratégias de intervenção devem ser reconhecidos para abordar essa condição de forma abrangente e holística na pesquisa e na prática clínica.

2021

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer. Epidemiologia. Saúde da mulher.

¹Graduando em medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF..

² Graduanda em medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF.

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is a widely prevalent neurodegenerative condition worldwide, affecting both sexes and representing the primary cause of cognitive decline and loss of functional capacity. This article provides a critical review of gender-specific aspects of AD, emphasizing the underlying reasons for gender disparities and their clinical and social implications. An integrative review was conducted using the PubMed, SciELO, and Google Scholar databases with search terms "Alzheimer's Disease" AND "dementia" OR "gender." Among the initially identified 19,900 articles, 12 studies met the inclusion criteria, including English-language articles published between 2002 and 2023, focusing on AD in females and its epidemiological and clinical aspects. The prevalence of AD shows significant gender disparities, with a notable predominance in females. Although the risk in the early stages is comparable or slightly higher in males, females have a higher risk of severe clinical symptoms as the disease progresses, especially after the age of 65. The influence of estrogen, genetics, and gender-specific risk factors is explored. Depression, anxiety, and sleep disorders are more prevalent in female AD patients. Physical activity has protective effects that vary according to estrogen levels, with greater benefits observed in high-estrogen conditions. Caregivers, predominantly females, face substantial psychological and physical challenges while caring for AD patients. Caregivers may also experience cognitive issues, and spouses of individuals with AD have an elevated risk of developing the condition. AD in females presents unique and multifaceted challenges, including hormonal, social, and economic factors. Understanding these gender differences is crucial for personalized prevention and care strategies. While estrogen's role appears significant, complexities persist, warranting further investigation. Gender-specific risk factors and intervention strategies must be recognized to comprehensively address this condition in both research and clinical practice, taking into account its holistic nature.

Keywords: Alzheimer's Disease. Epidemiology. Women's Health.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa amplamente prevalente em todo o mundo, afetando ambos os sexos, sendo a principal causa de declínio cognitivo com perda da capacidade funcional no planeta, com um impacto substancial na saúde e na qualidade de vida dos pacientes afetados. Estima-se que cerca de 50 milhões de indivíduos estejam vivendo com a doença globalmente, e projeções alarmantes indicam que esse número deve aumentar em aproximadamente 70% até 2050.

Embora se destaquem as duas principais anormalidade que caracterizam a doença, o acúmulo de placas beta-amiloide e de emaranhados neurofibrilares de proteína TAU, a DA possui uma patogênese intrincada, além de manifestações clínicas diversas, que podem incluir, além da perda de memória, prejuízo da orientação

e das funções executivas, da linguagem, da gnosis, da praxia e de outras funções cognitivas, levando a altas taxas de morbimortalidade.

No que se refere aos aspectos da doença relacionados ao sexo do paciente, é possível observar diferenças no que tange a epidemiologia, os fatores de risco e até mesmo o desfecho da doença, bem como na interação com o envelhecimento relacionado à progressão e desenvolvimento dos fatores de risco para o estabelecimento da síndrome demencial.

As características genéticas e hormonais das mulheres podem desempenhar um papel significativo na suscetibilidade à DA e na progressão da doença. Nesse sentido, vários estudos têm tentado compreender o papel do estrogênio e de outros fatores hormonais na modulação do risco e do curso da DA nas mulheres. No entanto, além das diferenças biológicas, as mulheres também enfrentam disparidades sociais que podem influenciar a maneira como a doença é percebida, diagnosticada e tratada. A estigmatização em relação à perda cognitiva e à demência pode ser mais pronunciada em mulheres, o que pode atrasar a busca por cuidados médicos adequados e o acesso a tratamentos eficazes.

O objetivo deste artigo é, portanto, analisar as características distintivas da doença de Alzheimer no sexo feminino, enfatizando as razões subjacentes às discrepâncias de gênero e suas implicações clínicas e sociais. Serão explorados aspectos como a influência hormonal, a genética, os fatores de risco específicos para mulheres e as questões sociais que envolvem o diagnóstico e o tratamento da DA nas mulheres. Compreender essas divergências é de extrema importância para uma abordagem eficaz dessa condição. Além disso, o artigo tem como objetivo sensibilizar para a necessidade de pesquisas contínuas nessa área, a fim de melhorar diagnósticos, tratamentos e estratégias de prevenção adaptadas às necessidades das mulheres afetadas.

2023

MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa utilizando as bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico. A pesquisa foi conduzida com os descritores "*Alzheimer Disease*" AND "*dementia*" OR "*sex*". Inicialmente, identificamos 19.900 artigos a partir dessa busca, os quais foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos na língua inglesa publicados entre 2002 e 2023, que abordaram as temáticas envolvendo a DA no público feminino, bem como seus aspectos epidemiológicos e clínicos em geral. Foram considerados estudos do tipo revisão sistemática, meta-análise e estudos de coorte que estivessem disponíveis na íntegra. Foram excluídos artigos duplicados, resumos que não abordaram diretamente o tema da pesquisa e aqueles que não atenderam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação desses critérios de seleção, restaram 12 artigos, os quais foram submetidos a uma análise detalhada para a coleta de dados. Todos os artigos selecionados foram lidos na íntegra e submetidos a uma análise abrangente. Os resultados obtidos foram apresentados de forma descritiva e organizados em categorias temáticas, que incluíram tópicos como prevalência da doença, expectativa de vida, papel do estrogênio e terapia de reposição hormonal, sinais e sintomas, bem como fatores socioeconômicos relacionados à doença de Alzheimer.

RESULTADO

PREVALÊNCIA E EXPECTATIVA DE VIDA

2024

A prevalência da doença de Alzheimer (DA) apresenta uma discrepância significativa entre os sexos, com uma predominância notável no sexo feminino. Estudos epidemiológicos destacam que quase dois terços dos pacientes diagnosticados com DA são do sexo feminino.

É importante notar, ainda que a dinâmica complexa na manifestação da DA de acordo com o gênero. Em fases iniciais da doença, observa-se que o risco de desenvolver sintomas clínicos é semelhante ou ligeiramente maior nos homens em comparação com mulheres. No entanto, à medida que a doença progride para estágios mais avançados, essa dinâmica se inverte, e as mulheres passam a apresentar um risco maior de manifestar sintomas clínicos graves da DA.

Além disso, quando consideramos a faixa etária a partir dos 65 anos, a probabilidade de desenvolver a DA é consideravelmente maior no sexo feminino. Esse fenômeno pode ser atribuído, em parte, à redução dos níveis de estrogênio em

mulheres após a menopausa, sugerindo um possível papel protetor dos hormônios sexuais femininos na preservação da função cognitiva.

Em relação à expectativa de vida, estudos realizados nos Estados Unidos e na Europa sugerem que homens com DA apresentam menor tempo de sobrevivência, independentemente da idade no momento do diagnóstico. Entre aqueles que apresentam resposta positiva ou estável aos inibidores da colinesterase durante 6 meses, o sexo feminino é um preditor de maior longevidade

Entretanto, é preciso considerar que a expectativa de vida no sexo feminino é globalmente mais elevada na população geral, em média 4,5 anos, havendo mais mulheres com 85 anos ou mais do que homens, e a idade avançada é o maior fator de risco para o desenvolvimento da doença, o que pode justificar em algum grau não apenas as estatísticas descritas anteriormente, mas também a maior prevalência da patologia nesse público.

Todavia, a longevidade por si só não explica completamente por que dois terços dos pacientes com Alzheimer são mulheres. Mesmo depois de levar em conta a diferença na longevidade, alguns estudos sugerem que as mulheres ainda correm um risco maior. Os resultados variam a partir das diferenças em relação ao momento e local onde os estudos foram realizados, e as diferenças de gênero relacionadas aos aspectos culturais e socioeconômicos também podem ter contribuído para estes resultados.

Dessa forma, as diferenças no risco real de desenvolver DA em homens e mulheres da mesma idade e condição social são difíceis de avaliar e os resultados têm sido divergentes.

Papel do Estrogênio e a Terapia de Reposição na Progressão da Doença de Alzheimer

Estudos epidemiológicos têm abordado amplamente a diferença na progressão da neurodegeneração e na DA entre os gêneros, com destaque para o agravamento mais rápido da condição em mulheres, quando há suspeita do diagnóstico. Essa disparidade suscita a investigação sobre a vulnerabilidade neurobiológica, notadamente na população feminina pós-menopausa, como um fator contribuinte.

A DA é caracterizada por diversas vias de lesão, disfunção e morte neuronal, muitas das quais apresentam potencial para modulação por meio do estrogênio.

Estudos pré-clínicos e *in vitro* respaldam a hipótese de que o estrogênio exerce uma ação protetora contra uma gama de eventos neurotóxicos, ao mesmo tempo em que desempenha um papel neurotrófico e regulador no sistema colinérgico, além de sustentar a tese de que o estrogênio desempenha atividades protetoras e regulatórias adicionais na expressão de genes associados à DA.

Diante desse contexto, surge a consideração lógica de empregar a estrogênio terapia como uma abordagem terapêutica potencialmente benéfica para atenuar a progressão do declínio cognitivo em pacientes do sexo feminino afetadas pela DA. De fato, alguns resultados de estudos observacionais pré-clínicos e clínicos, incluindo intervenções em seres humanos, têm sugerido um efeito neuroprotetor do estradiol, particularmente quando administrado antes de um período prolongado de hipogonadismo.

Entretanto, a investigação não é unânime. Um estudo notável, conduzido no âmbito da Iniciativa de Saúde da Mulher (Women's Health Initiative - WHI), identificou uma associação entre a terapia de reposição hormonal conjugada com estrogênio e progesterona e o declínio cognitivo em mulheres. Este achado levou à hipótese de que o estrogênio pode desempenhar um papel protetor quando o tecido neural se encontra em um estado saudável, mas, em contrapartida, a administração de estrogênio após períodos prolongados de hipogonadismo pode resultar em uma diminuição do perfil neuroprotetor do hormônio e um aumento nos marcadores de neuroinflamação. Este cenário, por sua vez, pode tornar as células neurais essencialmente "menos saudáveis" durante o período de hipogonadismo e envelhecimento.

Conseqüentemente, o papel do estrogênio e a terapia de reposição hormonal na DA representam um tópico intrincado e multifacetado que requer contínuas investigações a fim de elucidar as complexidades subjacentes a essa relação e, assim, proporcionar orientações clínicas mais precisas e eficazes para o tratamento e prevenção da DA em pacientes do sexo feminino.

Fatores de risco

Diferenças acerca das manifestações clínicas apresentadas também são apontadas por alguns estudos, sobretudo relacionadas a transtornos psiquiátricos.

Depressão, ansiedade e distúrbios do sono são alguns exemplos de comorbidades com maior prevalência nas pacientes com DA.

A depressão, por exemplo, está associada a um maior risco de demência, e a suscetibilidade das mulheres a essa patologia é duas vezes maior em relação aos homens. Além disso, é possível que a depressão esteja associada a uma redução mais acentuada do hipocampo menor nas mulheres, associação que pode não ser observada nos homens. As razões para estas diferenças, no entanto, são atualmente desconhecidas.

Outro aspecto a ser mencionado é a prática de atividades físicas. Um estudo observacional recente demonstrou que mulheres com alto nível de condicionamento físico tinham 88% menos probabilidade de desenvolver demência em comparação com aquelas com nível de condicionamento físico médio. Apesar de numerosos estudos relatarem benefícios com o exercício, as mulheres exercitam-se menos que os homens, o que pode ser parcialmente explicado pelas diferenças de gênero nos papéis parentais. Curiosamente, a magnitude do benefício do exercício parece variar nas mulheres, dependendo dos níveis de estrogênio, com maiores benefícios observados quando os níveis de estrogênio são elevados.

Cuidadoras e os aspectos sociais, econômicos e culturais

Segunda a Alzheimer's Association, dois terços dos cuidadores de pacientes com DA são mulheres. As pesquisas relacionadas ao cuidado informal têm se concentrado nos aspectos psicossociais dos indivíduos que desempenham o papel de cuidadores de familiares com doenças crônicas em um ambiente domiciliar. A conclusão é de que os cuidadores frequentemente enfrentam desafios de ordem psicológica e física, com destaque para a revelação de que essas pessoas também podem estar suscetíveis a problemas cognitivos.

Em uma das primeiras investigações nesse domínio, foi constatado que os cuidadores de pessoas DA obtiveram pontuações mais baixa em testes de memória, fluência verbal e riqueza de vocabulário e maiores níveis de sofrimento, de distúrbios do sono, de carga emocional e de falta de experiências positivas em comparação aos não cuidadores. Além disso, observou-se um maior sofrimento psicológico, avaliado

por meio do Questionário de Saúde Geral, nos cuidadores em comparação com os não cuidadores.

Por fim, em um estudo de acompanhamento ao longo de 12 anos envolvendo 1.221 casais com 65 anos ou mais, verificou-se que os cônjuges de pessoas que desenvolveram demência apresentaram um risco ampliado de também desenvolver a condição, em comparação com os cônjuges de pessoas que permaneceram livres de demência.

CONCLUSÕES FINAIS

A doença de Alzheimer (DA) é uma preocupação global de saúde pública, caracterizada por seu impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores, bem como pelo fardo significativo que representa para os sistemas de saúde em todo o mundo. Este artigo procurou explorar as características distintivas da DA no sexo feminino, examinando as razões subjacentes às discrepâncias de gênero e suas implicações clínicas e sociais.

Os dados analisados indicam uma clara predominância da DA no sexo feminino, com estudos epidemiológicos apontando que quase dois terços dos pacientes diagnosticados são mulheres. Essa diferença na prevalência pode ser parcialmente atribuída à expectativa de vida mais longa das mulheres, um fator conhecido por aumentar o risco de desenvolver a doença. No entanto, a longevidade por si só não explica completamente essa disparidade. Resultados de estudos variam com base em fatores geográficos, culturais e socioeconômicos, sugerindo que as diferenças na exposição a fatores de risco específicos podem desempenhar um papel importante.

A influência hormonal, particularmente o estrogênio, emergiu como um foco significativo de pesquisa. Estudos pré-clínicos e observacionais indicaram um possível efeito protetor do estrogênio na preservação da função cognitiva e na modulação de eventos neurotóxicos. No entanto, a relação entre a terapia de reposição hormonal e a DA é complexa, como evidenciado por resultados divergentes, incluindo um estudo que associou a terapia de reposição hormonal com um aumento do declínio cognitivo. Portanto, embora o estrogênio possa desempenhar um papel importante, ainda existem muitas incertezas e complexidades a serem exploradas nessa área.

A discussão sobre fatores de risco revelou diferenças significativas entre homens e mulheres. A depressão, por exemplo, apresenta uma prevalência maior nas mulheres e está associada a um risco aumentado de demência. Além disso, o engajamento em atividades físicas parece conferir benefícios protetores às mulheres, mas o nível de atividade física é, muitas vezes, inferior ao observado em homens. Essas disparidades de gênero destacam a importância de abordagens de prevenção personalizadas e do reconhecimento das necessidades específicas das mulheres em relação aos fatores de risco e às estratégias de intervenção.

As mulheres desempenham um papel significativo como cuidadoras de pacientes com DA, enfrentando desafios psicológicos e físicos substanciais. Além disso, foi observada uma possível associação entre o papel de cuidadora e um risco aumentado de problemas cognitivos, sublinhando a necessidade de apoio adequado e estratégias de gerenciamento de estresse para esse grupo. O estigma relacionado à perda cognitiva e à demência pode ser mais pronunciado em mulheres, o que pode afetar negativamente o diagnóstico e o acesso a tratamentos eficazes.

Em resumo, a DA no sexo feminino apresenta uma série de desafios únicos e complexos, que vão desde fatores hormonais até questões sociais e econômicas. Compreender essas diferenças de gênero é essencial para fornecer cuidados personalizados e estratégias de prevenção mais eficazes. No entanto, muitas questões ainda não foram totalmente esclarecidas, e pesquisas adicionais são necessárias para aprofundar nossa compreensão dessas complexidades e, assim, melhorar o diagnóstico, o tratamento e a prevenção da DA nas mulheres afetadas. É fundamental que esforços contínuos sejam direcionados para enfrentar essa condição multifacetada de maneira abrangente e holística, considerando as especificidades de gênero em todas as etapas da pesquisa e da prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARNES, L.L. et al. Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology. *Archives of general psychiatry*, v. 62(6), p. 685-91, 2005.

ELBEJJANI, M. et al. Depression, depressive symptoms, and rate of hippocampal atrophy in a longitudinal cohort of older men and women. *Psychol Med*, v. 45, n. 9, p. 1931-1944, 2015.

ERICKSON, K. I. et al. Interactive effects of fitness and hormone treatment on brain health in postmenopausal women. *Neurobiol Aging*, v. 28, n. 2, p. 179-185, 2007.

FILLIT, H.M. The role of hormone replacement therapy in the prevention of Alzheimer disease. *Archives of internal medicine*, v. 162(17), p. 1934-42, 2002.

HÖRDER, H. et al. Midlife cardiovascular fitness and dementia: A 44-year longitudinal population study in women. *Neurology*, v. 90, n. 15, p. e1298-e1305, 2018.

NEBEL, R.A. et al. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* v. 14(9), p. 1171-1183, 2018.

PINQUART, M.; SÖRENSEN, S. Ethnic differences in stressors, resources, and psychological outcomes of family caregiving: a meta-analysis. *Gerontologist*, v. 45, n. 1, p. 90-106, 2005.

PODCASY, J.L. & EPPERSON, C.N. Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues in clinical neuroscience*, v. 18(4), p. 437-446, 2016.

PRINCE, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, v. 9(1), p.63-75.e2, 2013.

SOSA-ORTIZ, A. L. et al. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Archives of medical research* v. 43(8) p. 600-8, 2012.

SOUZA, G. H. L. de et al. Abordagens Inovadoras no Tratamento da Doença de Alzheimer. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, [S. l.], v. 9, n. 7, p. 1523-1533, 2023.

VITALIANO, P. P. et al. Does caring for a spouse with dementia promote cognitive decline? A hypothesis and proposed mechanisms. *J Am Geriatr Soc*, v. 59, n. 5, p. 900-908, 2011.

ZHU, D. et al. Alzheimer's pathogenic mechanisms and underlying sex difference. *Cellular and molecular life sciences: CMLS* v. 78(11), p. 4907-4920, 2011.