

MENOPAUSA PRECOCE E DOENÇA DE ALZHEIMER: IMPLICAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO CLÍNICO E PREVENÇÃO DA DEMÊNCIA

EARLY MENOPAUSE AND ALZHEIMER'S DISEASE: IMPLICATIONS FOR CLINICAL DIAGNOSIS AND DEMENTIA PREVENTION

MENOPAUSIA PRECOZ Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: IMPLICACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y PREVENCIÓN DE LA DEMENCIA

Ana Maria Barboza dos Santos¹

Fernando Campos Barbosa da Silva²

Gabriel Vytor Castro Cardozo da Silva³

José Júnior Florentino dos Santos Mendonça⁴

Michelline Lins Silvério⁵

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) afeta desproporcionalmente as mulheres, sendo a menopausa precoce um possível fator de aceleração da neurodegeneração devido à perda prematura do estradiol (E₂), hormônio essencial para a homeostase cerebral e sináptica. Esta revisão integrativa objetivou investigar o impacto da menopausa precoce na aceleração neurodegenerativa associada ao risco de desenvolvimento da DA em mulheres. Trata-se de uma revisão integrativa pautada nas diretrizes do protocolo PRISMA. A busca foi conduzida com os descritores "Early menopause" e "Alzheimer Disease" (operador AND) para artigos originais de 2021 a 2026, em inglês e português. Dos 166 estudos identificados, 5 eram duplicados; após triagem e critérios de elegibilidade, excluíram-se 45 revisões e 12 artigos desalinhados, selecionando-se 11 estudos originais para a síntese final. Os estudos demonstraram que a redução antecipada do E₂ compromete a barreira hematoencefálica, desencadeia neuroinflamação e reduz a neurogênese no hipocampo. Isso cria uma janela de vulnerabilidade que proporciona o acúmulo de placas beta-amiloides e o colapso da proteína tau, acelerando a perda sináptica. Conclui-se que a história reprodutiva feminina pode constituir um marcador clínico para o risco da DA. Diagnósticos e estratégias de intervenção precoce são essenciais para mitigar danos cognitivos e garantir qualidade de vida às mulheres.

Palavras-chave: Menopausa Precoce. Doença de Alzheimer. Estrogênios. Disfunção Cognitiva.

¹Discente do curso de Medicina, Afya Faculdade de Ciências Médicas, Jaboatão dos Guararapes-PE, Brasil.

²Discente do curso de Medicina, Afya Faculdade de Ciências Médicas, Jaboatão dos Guararapes-PE, Brasil.

³Discente do curso de Medicina, Afya Faculdade de Ciências Médicas, Jaboatão dos Guararapes-PE, Brasil.

⁴Discente do curso de Medicina, Afya Faculdade de Ciências Médicas, Jaboatão dos Guararapes-PE, Brasil.

⁵Docente do curso de Medicina, Afya Faculdade de Ciências Médicas, Jaboatão dos Guararapes-PE, Brasil.

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) disproportionately affects women, with early menopause acting as a potential accelerating factor for neurodegeneration due to the premature loss of estradiol (E₂), an essential hormone for brain and synaptic homeostasis. This integrative review aimed to investigate the impact of early menopause on the neurodegenerative acceleration associated with the risk of developing AD in women. This integrative review is based on the PRISMA protocol guidelines. The search was conducted using the descriptors "Early menopause" and "Alzheimer Disease" (AND operator) for original articles published between 2021 and 2026, available in full text in English and Portuguese. Of the 166 studies identified, 5 were duplicates; after screening and applying eligibility criteria, 45 literature reviews and 12 misaligned studies were excluded, resulting in 11 original studies selected for the final synthesis. The studies demonstrated that the early reduction of E₂ compromises the blood-brain barrier, triggers neuroinflammation, and reduces hippocampal neurogenesis. This creates a window of vulnerability that promotes the accumulation of beta-amyloid plaques and the collapse of the tau protein, accelerating synaptic loss. Female reproductive history may constitute a clinical marker for AD risk. Early diagnosis and timely intervention strategies are essential to mitigate cognitive impairment and ensure quality of life for women.

Keywords: Early menopause. Alzheimer Disease. Estrogens. Cognitive Dysfunction.

RESUMEN: La enfermedad de Alzheimer (EA) afecta desproporcionadamente a las mujeres, siendo la menopausia precoz un posible factor de aceleración de la neurodegeneración debido a la pérdida prematura del estradiol (E₂), hormona esencial para la homeostasis cerebral y sináptica. Esta revisión integrativa objetivó investigar el impacto de la menopausia precoz en la aceleración neurodegenerativa asociada al riesgo de desarrollo de la EA en mujeres. Se trata de una revisión integrativa pautada en las directrices del protocolo PRISMA. La búsqueda fue conducida con los descriptores "Early menopause" y "Alzheimer Disease" (operador AND) para artículos originales entre 2021 y 2026, disponibles en inglés y portugués. De los 166 estudios identificados, 5 eran duplicados; tras la selección y criterios de elegibilidad, se excluyeron 45 revisiones y 12 artículos desalineados, seleccionándose 11 estudios originales para la síntesis final. Los estudios demostraron que la reducción anticipada del E₂ compromete la barrera hematoencefálica, desencadena neuroinflamación y reduce la neurogénesis en el hipocampo. Esto crea una ventana de vulnerabilidad que propicia la acumulación de placas beta-amiloides y el colapso de la proteína tau, acelerando la pérdida sináptica. La historia reproductiva femenina puede constituir un marcador clínico para el riesgo de la EA. Diagnósticos y estrategias de intervención temprana son esenciales para mitigar daños cognitivos y garantizar calidad de vida a las mujeres.

Palabras clave: Menopausia Precoz. Enfermedad de Alzheimer. Estrógenos. Disfunción Cognitiva.

INTRODUÇÃO

O cenário demográfico contemporâneo é profundamente impactado pelo envelhecimento populacional global, reflexo do aumento da expectativa de vida e da transição epidemiológica. Esse fenômeno consolidou as síndromes demenciais como um dos maiores desafios da saúde pública, provocando severos impactos socioeconômicos e sobrecarga

estrutural nas redes de assistência à saúde (Brasil, 2012). Nesse panorama de morbidades, a Doença de Alzheimer (DA) destaca-se como a principal etiologia neurodegenerativa em idosos, exigindo abordagens integradas de manejo clínico (Brasil, 2025).

Do ponto de vista histopatológico, a DA caracteriza-se pela coexistência de placas extracelulares de peptídeo beta-amilóide A β e emaranhados neurofibrilares intracelulares da proteína Tau hiperfosforilada. Essa alteração microvascular e parenquimatosa induz disfunção sináptica, neuroinflamação crônica e morte neuronal progressiva, culminando clinicamente em perda de memória episódica e declínio cognitivo multidimensional que compromete gravemente a autonomia (Lephart; Weber; Hedges, 2026; Wood *et al.*, 2025a).

Epidemiologicamente, a DA exibe uma acentuada disparidade de gênero, pois cerca de dois terços dos pacientes diagnosticados em escala global pertencem ao sexo feminino (Wood *et al.*, 2025b). Contudo, não se trata de uma exclusividade da maior longevidade feminina. Investigações baseadas em biomarcadores e neuroimagem apontam que a biologia do sexo e as trajetórias endócrinas ao longo do curso de vida influenciam diretamente a vulnerabilidade do tecido cerebral (Ambikairajah *et al.*, 2024; Wood *et al.*, 2025b).

As oscilações e a posterior cessação da produção de hormônios esteróides sexuais não representam apenas o término da capacidade reprodutiva, mas configuram um período crítico de transição metabólica que altera diretamente a resiliência neurológica das mulheres em relação aos processos neurodegenerativos (Hao *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2021). O estrogênio, especificamente o 17 β -estradiol (E₂), desempenha ações neuroprotetoras multimodais essenciais. No parênquima cerebral, o E₂ funciona como um regulador homeostático do metabolismo energético celular, participando na regulação da integridade celular e atuando diretamente em áreas criticamente envolvidas na cognição (Mervosh; Devi, 2025; Wang, X. *et al.*, 2025).

No âmbito molecular, a ativação do receptor estrogênico alfa membrana-associado (ER α) possui mecanismos específicos, cuja ativação do ER α previne a supressão da atividade de canais iônicos do tipo GIRK dependentes de potássio, uma disfunção tipicamente induzida pelo acúmulo de peptídeos solúveis de A β em neurônios hipocampusais (Luo *et al.*, 2025). Assim, ao preservar a condutância iônica e a excitabilidade sináptica, a sinalização estrogênica atua como um escudo biológico que assegura a integridade funcional celular, mitigando a cascata amiloidogênica e a perda de conectividade estrutural no encéfalo (Wood *et al.*, 2025a).

No entanto, a desregulação endócrina e a carência prolongada de estrogênio têm

repercussão para além dos limites neuronais, afetando as barreiras físicas de proteção do cérebro. Isso sugere que a queda abrupta e sustentada dos esteroides sexuais fragiliza os mecanismos de homeostase vascular periférica e central, correlacionando-a a um decaimento progressivo da integridade da barreira hematoencefálica (BHE) (Fakas *et al.*, 2022). A perda da sinalização estrogênica ideal compromete a estabilidade endotelial e predispõe à quebra dessa barreira biológica protetora. Devido à isso, a infiltração de mediadores inflamatórios sistêmicos prejudica a degradação de metabólitos tóxicos ao parênquima cerebral (Wang, M. *et al.*, 2026).

Nesse contexto, a ocorrência da menopausa precoce (interrupção da função ovariana antes dos 45 anos, seja cirúrgica ou espontânea) surge como um severo fator de risco que afeta milhões de mulheres no país (Hao *et al.*, 2023; Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 2024; Li *et al.*, 2021). Estudos longitudinais de neuroimagem estrutural e funcional comprovam que mulheres submetidas à privação hormonal precoce exibem reduções volumétricas significativas na substância cinzenta do lobo temporal medial e decréscimo severo na conectividade funcional do hipocampo posterior (Brown *et al.*, 2025; Calvo *et al.*, 2024).

Bioquimicamente, esse estado de hipoestrogenismo crônico intensifica a deposição de formas citotóxicas de $A\beta_{1-42}$ e precipita a perda de fibras colinérgicas corticais, culminando em déficits de memória associativa e executiva (Brown *et al.*, 2023; Fakas *et al.*, 2022). Essa carência atua em sinergia com a elevação de cortisol e com fatores de suscetibilidade genética, como o alelo ϵ_4 da Apolipoproteína E (APOE), alterando a resposta do parênquima cerebral ao estrogênio e modificando a segurança da terapia hormonal, o que ressalta a importância de compreender a janela de oportunidade terapêutica e as transformações físicas e mentais associadas (Ambikairajah *et al.*, 2024; Brasil, 2014, 2023; Salardini *et al.*, 2025).

Este estudo se justifica na necessidade de mitigar o avanço epidemiológico da Doença de Alzheimer na população feminina por identificação de fatores de risco modificáveis e janelas temporais de intervenção clínica eficazes. Dado que a menopausa precoce antecipa em anos a vulnerabilidade cerebral ao declínio cognitivo, a elucidação dos mecanismos patogênicos fornece subsídios científicos sólidos para que a prática clínica faça a transição de um modelo puramente sintomático para um modelo profilático de precisão. Nesse sentido, parâmetros como o tempo de introdução, a via de administração e o perfil genético (APOE) para a terapia de reposição hormonal devem ser avaliados de forma sinérgica (Song *et al.*, 2025), promovendo a preservação da autonomia de mulheres em risco e preenchendo lacunas críticas na literatura acadêmica e geriátrica contemporânea.

Como diretriz para esta investigação, estabeleceu-se como objetivo geral investigar a relação entre a menopausa precoce e o aumento do risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer, analisando suas implicações diretas no diagnóstico clínico precoce e na formulação de estratégias preventivas e terapêuticas direcionadas à demência em mulheres.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e qualitativo. A pesquisa bibliográfica foi realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e nas bases de dados PubMed e LILACS, além da consulta a evidências epidemiológicas provenientes do repositório UK Biobank, dada a relevância de seus dados de coorte para a compreensão do envelhecimento feminino.

A estratégia de busca foi estruturada a partir da utilização de descritores controlados extraídos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC), utilizando o operador lógico de intersecção para garantir a precisão do nexos causal investigado, sendo escolhidos os termos principais "*Early menopause*" e "*Alzheimer Disease*". Foi aplicado o operador *booleano* AND para cruzar obrigatoriamente a menopausa antecipada ao desfecho cognitivo, resultando na chave de busca "*Early menopause*" AND "*Alzheimer Disease*", assegurando que apenas artigos que conectassem diretamente ambos os temas fossem recuperados para análise.

5

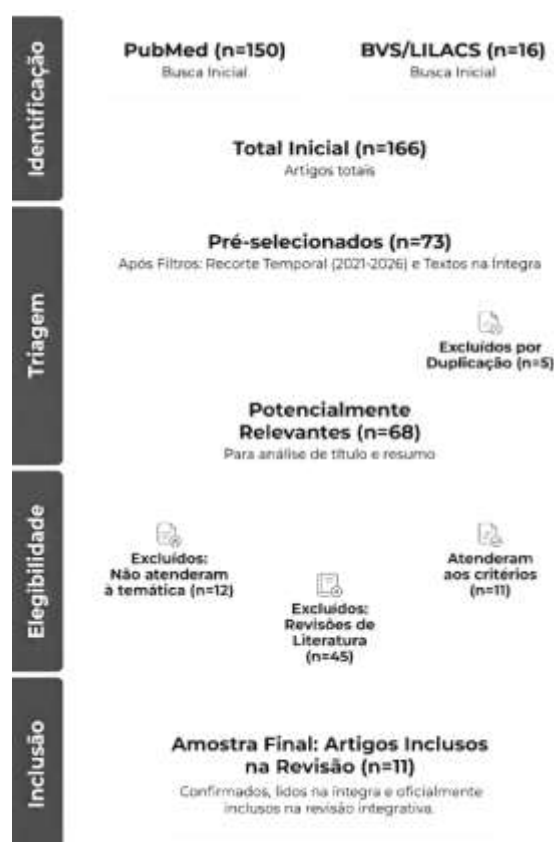
Quanto aos critérios de inclusão, foram selecionados exclusivamente estudos primários, como estudos de coorte, caso-controle, ensaios clínicos e modelos experimentais *in vivo* ou *in vitro*, que investigassem o impacto da interrupção prematura do estradiol (E₂) sobre a deposição de beta-amiloide, proteína tau e integridade sináptica, limitando-se a publicações compreendidas entre os anos de 2021 e 2026 disponíveis na íntegra nos idiomas inglês e português.

Em contrapartida, como critérios de exclusão foram consideradas as revisões de literatura, por constituírem fontes de dados secundários, bem como a chamada literatura cinzenta, que engloba notas técnicas, editoriais, capítulos de livros, teses e dissertações. Também foram excluídos estudos focados exclusivamente em menopausa fisiológica tardia, que ocorre após os 45 anos, ou em outras formas de demência não relacionadas à etiologia do Alzheimer.

O processo de seleção dos artigos seguiu rigorosamente as diretrizes do protocolo PRISMA, iniciando-se com a identificação de 163 artigos através da busca inicial nas bases

mencionadas. Após a leitura criteriosa de títulos e resumos na etapa de triagem, foram descartados 152 trabalhos, cujos motivos de exclusão residiram na duplicidade de registros, fuga do tema central e, primordialmente, na natureza do trabalho, por se tratarem de revisões ou opiniões de especialistas. Ao final deste processo, 11 estudos originais foram considerados elegíveis e incluídos na análise final, fornecendo os dados primários necessários para discutir o papel do hipoestrogenismo precoce como um biomarcador de risco crítico para a neurodegeneração (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA de seleção de estudos.



Fonte: Desenvolvido pelos autores, 2026.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme demonstrado na Figura 1, a estratégia de busca aplicada nas bases de dados selecionadas identificou inicialmente 163 estudos potencialmente relevantes para análise. Após a remoção dos artigos duplicados e da triagem de títulos e resumos, foram excluídos trabalhos que não apresentavam relação direta com o objetivo proposto. Posteriormente, realizou-se a

leitura integral dos estudos elegíveis, sendo excluídos aqueles que não atenderam aos critérios metodológicos previamente estabelecidos. Ao final do processo de seleção, 11 estudos compuseram a amostra final desta revisão integrativa.

Quadro 1 – Caracterização dos estudos incluídos segundo autoria, ano de publicação, delineamento metodológico, população analisada, principais achados e conclusões relacionadas à associação entre menopausa precoce e Doença de Alzheimer.

Autor	Ano/Local	Objetivo	Metodologia	Principais Achados	Conclusão
AMBIKAIRAJ AH, A. <i>et al.</i>	2024/ Reino Unido	Investigar efeitos de terapia hormonal e idade na saúde cerebral	Estudo de coorte	Demonstra que a APOE modula negativamente o impacto da terapia de reposição hormonal na saúde cerebral, gerando respostas neurológicas heterogêneas em mulheres na pós-menopausa.	Conclui-se que a triagem genética da APOE é indispensável antes da prescrição da terapia de reposição hormonal, garantindo uma abordagem terapêutica personalizada e segura para a saúde cerebral feminina.
BROWN, A. <i>et al.</i>	2023/ Estados Unidos	Avaliar impacto da remoção da ovariana na memória associativa	Estudo observacional	Remoção prematura dos ovários na meia-idade prejudica a consolidação da memória associativa em mulheres devido à privação abrupta de estrogênio.	Conclui-se que a preservação da função ovariana na meia-idade é uma estratégia essencial para salvaguardar a integridade da memória associativa.
BROWN, A. <i>et al.</i>	2025/ Estados Unidos	Examinar função hipocampal após remoção ovariana precoce	Estudo observacional	Associa a ooforectomia bilateral em idade precoce a uma redução severa na conectividade funcional do hipocampo posterior e à aceleração do risco demencial.	Conclui-se que a ooforectomia acarreta um impacto deletério tardio na circuitaria do hipocampo, consolidando a ooforectomia precoce como um marcador crítico de vulnerabilidade demencial.

CALVO, N. <i>et al.</i>	2024/ Reino Unido	Analisar fatores de risco em mulheres com ooforectomia	Revisão sistemática	Revela que mulheres submetidas à ooforectomia bilateral precoce apresentam maior acúmulo de biomarcadores da Doença de Alzheimer e menor resiliência cognitiva.	Conclui-se que mulheres submetidas à ooforectomia bilateral necessitam de monitoramento neuroclínico precoce e contínuo para retardar o avanço silencioso de biomarcadores da Doença de Alzheimer.
FAKAS, S. <i>et al.</i>	2022/ Grécia	Estudar efeitos da ooforectomia em modelo animal	Estudo experimental	Ooforectomia aumenta a deposição de A β em regiões cerebrais.	Conclui-se que a privação hormonal ovariana acelera o colapso do sistema colinérgico cortical, validando a necessidade de intervenções protetoras antes que os danos estruturais se tornem irreversíveis.
HAO, W. <i>et al.</i>	2023/ Reino Unido	Analisar idade da menopausa e risco de demência	Estudo de coorte	Idade da menopausa correlaciona-se com aumento do risco de demências.	Conclui-se que a idade em que a mulher entra na menopausa deve ser formalmente incorporada como um indicador epidemiológico essencial nos protocolos de rastreamento de risco para demências.
LI, M. <i>et al.</i>	2021/ China	Estudar menarca e menopausa na DA	Estudo de randomização mendeliana	Relação entre idade da menarca, menopausa, tempo de exposição estrogênica e risco de DA.	Conclui-se que o tempo de exposição estrogênica está interligado à patogênese da Doença de Alzheimer.

LUO, H. <i>et al.</i>	2025/ Estados Unidos	Analisar proteção hipocampal pelo estrogênio	Estudo exper- imental	A ativação do receptor estrogênico ER α atua como um escudo biológico ao prevenir disfunções de canais iônicos hipocampais induzidas pelo peptídeo beta- amilóide	Conclui-se que o desenvolvimento de terapias capazes de mimetizar a ativação do receptor ER α molecular representa uma promissora via farmacológica para blindar os neurônios hipocampais contra a toxicidade amilóide.
SALARDINI, A. <i>et al.</i>	2025/ Estados Unidos	Examinar cortisol e depósitos de amilóide	Estudo observa- cional	Associa a privação hormonal na pós- menopausa à hiperatividade do cortisol sérico, o que potencializa a deposição acelerada de amiloide no parênquima cerebral de mulheres.	Conclui-se que o manejo do estresse crônico e a regulação do cortisol na pós- menopau-sa são alvos clínicos fundamentais para conter a deposição precoce de placas amiloides no tecido cerebral.
WOOD, A. M. <i>et al.</i>	2025/ Estados Unidos	Explorar interação entre menopausa e integridade sináptica	Estudo longitu- dinal	A idade da menopausa correlaciona-se com integridade sináptica e risco de DA.	Conclui-se que a integridade sináptica do cérebro feminino é diretamente modulada pelo tempo de exposição ao estradiol, definindo o limiar contra as lesões típicas da demência.

WOOD, A. M. <i>et al.</i>	2025/ Estados Unidos	Examinar diferenças de sexo e doenças neurodegenera- tivas	Estudo observa- cional	Diferenças de sexo influenciam a associação entre doenças neurodegenerativas.	Conclui-se que o reconhecimen-to das trajetórias endócrinas e das assimetrias de sexo é fundamental para a transição a uma neurologia clínica de precisão voltada para a saúde da mulher.
------------------------------	----------------------------	--	------------------------------	---	---

Fonte: Desenvolvido pelos autores, 2026.

Observou-se predominância de estudos publicados entre 2021 e 2025, conduzidos principalmente nos Estados Unidos e no Reino Unido, utilizando delineamentos observacionais, estudos translacionais e análises mecanísticas voltadas à fisiopatologia neurodegenerativa feminina. De maneira geral, os estudos convergem ao indicar que a menopausa precoce está associada ao aumento da vulnerabilidade cognitiva e ao maior risco de desenvolvimento de alterações neurodegenerativas compatíveis com a fisiopatologia da Doença de Alzheimer (DA).

Os estudos epidemiológicos analisados demonstram associação consistente entre redução da exposição estrogênica ao longo da vida reprodutiva e pior desempenho cognitivo. Hao *et al.* (2023), utilizando dados prospectivos do UK Biobank, identificaram que mulheres com menopausa precoce apresentaram maior risco de demência global e comprometimento cognitivo subsequente. Os autores sugerem que a duração prolongada do hipoestrogenismo pode atuar como importante fator de vulnerabilidade cerebral durante o envelhecimento feminino.

De maneira semelhante, Li *et al.* (2021), por meio de randomização mendeliana bidirecional, reforçaram a possível relação causal entre idade da menopausa e desenvolvimento de DA. Diferentemente dos estudos observacionais tradicionais, a utilização da randomização mendeliana reduz parcialmente a influência de fatores de confusão ambientais e comportamentais, fortalecendo a hipótese de participação biológica direta do estrogênio na neuroproteção feminina. Apesar disso, os autores reconhecem limitações relacionadas à variabilidade genética populacional e à predominância de indivíduos de ancestralidade europeia, fator que reduz a generalização universal dos resultados.

Brown *et al.* (2023) também observaram repercussões cognitivas importantes após perda ovariana precoce, evidenciando prejuízo significativo da memória associativa em mulheres submetidas à ooforectomia bilateral. Complementarmente, Brown *et al.* (2025) identificaram redução da conectividade funcional do hipocampo posterior após supressão hormonal cirúrgica em mulheres de meia-idade. Embora ambos os estudos avaliem as consequências da privação estrogênica, as metodologias empregadas diferem consideravelmente. Enquanto Brown *et al.* (2023) priorizaram testes neuropsicológicos voltados à memória episódica, Brown *et al.* (2025) utilizaram marcadores avançados de neuroimagem funcional. Apesar dessas diferenças, os achados convergem ao demonstrar comprometimento de regiões cerebrais fundamentais para consolidação mnésica e plasticidade neuronal.

Corroborando esses resultados, Calvo *et al.* (2024) identificaram maior acúmulo de biomarcadores relacionados à DA em mulheres submetidas à ooforectomia bilateral precoce, incluindo alterações associadas ao metabolismo amiloide e redução da reserva cognitiva. Os autores destacam que a interrupção abrupta da função ovariana parece acelerar mecanismos neurodegenerativos previamente relacionados ao envelhecimento cerebral feminino. Entretanto, por tratar-se de revisão sistemática baseada em estudos secundários, os resultados dependem diretamente da qualidade metodológica dos trabalhos incluídos, limitando inferências causais definitivas.

11

No contexto fisiopatológico, os estudos experimentais e moleculares demonstram forte convergência quanto ao papel neuroprotetor do estrogênio. Fakas *et al.* (2022), em modelo experimental animal, evidenciaram aumento da deposição de beta-amilóide e perda de fibras colinérgicas corticais após ooforectomia, sugerindo que a deficiência estrogênica favorece alterações neurodegenerativas precoces semelhantes às observadas na DA. Esses achados dialogam diretamente com Luo *et al.* (2025), que identificaram efeito protetor do receptor estrogênico alfa sobre canais GIRK em neurônios hipocampais, mecanismo potencialmente envolvido na preservação da excitabilidade neuronal frente à toxicidade amilóide.

De maneira complementar, Wang *et al.* (2025) ressaltaram que o estrogênio participa da manutenção da homeostase metabólica cerebral, da plasticidade sináptica e da integridade da barreira hematoencefálica. Já Wang *et al.* (2026) ampliaram essa discussão ao abordar a interação entre eixo estrogênio-microbiota-cérebro, sugerindo que o hipoestrogenismo pode favorecer processos neuroinflamatórios sistêmicos relacionados à progressão da DA. Assim, observa-se integração entre estudos celulares, experimentais e moleculares ao indicar que a deficiência

hormonal prolongada contribui para disfunção sináptica, neuroinflamação crônica e acúmulo de proteínas neurotóxicas.

Quadro 2 – Principais mecanismos fisiopatológicos associados à deficiência estrogênica e sua relação com a neurodegeneração na Doença de Alzheimer.

Mecanismo fisiopatológico	Alterações relacionadas ao hipoestrogenismo	Possíveis repercussões neurodegenerativas	Estudos relacionados
Redução da neuroproteção estrogênica	Diminuição da ativação de receptores estrogênicos neuronais	Maior vulnerabilidade neuronal e redução da plasticidade sináptica	Wang <i>et al.</i> (2025); Luo <i>et al.</i> (2025)
Acúmulo de beta-amiloide	Redução da depuração de proteínas neurotóxicas	Formação de placas senis e progressão neurodegenerativa	Fakas <i>et al.</i> (2022); Salardini <i>et al.</i> (2025)
Disfunção da proteína tau	Alteração da estabilidade microtubular neuronal	Hiperfosforilação da proteína tau e degeneração neuronal	Wang <i>et al.</i> (2025)
Neuroinflamação crônica	Aumento de mediadores inflamatórios sistêmicos e centrais	Progressão da lesão neuronal e comprometimento cognitivo	Wang <i>et al.</i> (2026)
Disfunção hipocampal	Redução da conectividade funcional e da plasticidade cerebral	Prejuízo da memória episódica e aprendizagem	Brown <i>et al.</i> (2025); Luo <i>et al.</i> (2025)
Alteração metabólica cerebral	Redução do metabolismo energético neuronal	Maior susceptibilidade ao envelhecimento cerebral	Wang <i>et al.</i> (2025)
Estresse neuroendócrino	Elevação dos níveis séricos de cortisol	Intensificação da deposição amiloide e vulnerabilidade cognitiva	Salardini <i>et al.</i> (2025)
Influência genética (APOE-ε4)	Modulação da resposta à terapia hormonal	Variabilidade do risco neurodegenerativo feminino	Ambikairajah <i>et al.</i> (2024)

Fonte: Desenvolvido pelos autores, 2026. Adaptado de Ambikairajah *et al.* (2024); Fakas *et al.* (2022); Luo *et al.* (2025); Salardini *et al.* (2025); Wang *et al.* (2025); Wang *et al.* (2026).

Outro aspecto relevante identificado refere-se à heterogeneidade da resposta cerebral feminina à terapia hormonal. Ambikairajah *et al.* (2024) demonstraram que mulheres portadoras do alelo APOE-ε4 apresentaram menor benefício neuroprotetor associado à terapia hormonal, sugerindo influência genética importante sobre a resposta terapêutica. Esses resultados convergem com Song *et al.* (2025), que observaram associação entre momento de início da

terapia hormonal, duração do tratamento e risco de desenvolvimento de DA. Os autores reforçam a hipótese da “janela de oportunidade terapêutica”, segundo a qual os efeitos neuroprotetores tendem a ser mais expressivos quando a terapia é iniciada precocemente na transição menopausal.

Além disso, Salardini *et al.* (2025) identificaram associação entre níveis elevados de cortisol sérico e maior deposição precoce de beta-amiloide em mulheres menopausadas, evidenciando possível interação entre estresse neuroendócrino e vulnerabilidade neurodegenerativa. Esses achados complementam os estudos anteriores ao demonstrar que fatores hormonais, metabólicos e genéticos parecem atuar de maneira sinérgica na fisiopatologia da DA feminina.

Apesar da consistência observada entre os estudos selecionados, algumas limitações metodológicas devem ser consideradas. A predominância de pesquisas desenvolvidas em populações do hemisfério norte reduz a representatividade de mulheres latino-americanas e de países de baixa e média renda. Além disso, a heterogeneidade dos delineamentos, dos critérios utilizados para definição de menopausa precoce e das diferentes formulações de terapia hormonal dificulta comparações diretas entre os resultados. Outro aspecto relevante refere-se à limitada capacidade de inferência causal dos estudos observacionais incluídos, reforçando a necessidade de ensaios clínicos prospectivos especificamente voltados à neuroproteção hormonal feminina.

13

De maneira geral, os estudos analisados demonstram consistência quanto à associação entre menopausa precoce e aumento da vulnerabilidade neurodegenerativa feminina. Observa-se convergência entre evidências epidemiológicas, clínicas e moleculares ao indicar que a deficiência estrogênica prolongada pode contribuir para alterações estruturais, metabólicas e inflamatórias relacionadas à fisiopatologia da DA. Entretanto, diferenças metodológicas entre os estudos e a limitação de evidências prospectivas de longo prazo ainda dificultam a definição precisa do impacto clínico da terapia hormonal sobre a prevenção da neurodegeneração. Dessa forma, torna-se fundamental o desenvolvimento de novas pesquisas voltadas à individualização do risco cognitivo feminino e à elaboração de estratégias preventivas mais seguras e eficazes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo de revisão permitiu concluir que a menopausa precoce — seja de etiologia fisiológica ou decorrente de intervenção cirúrgica por ooforectomia bilateral —

configura-se como um fator de risco independente, robusto e historicamente subestimado para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer em mulheres. Diante do rigor qualitativo dos dados analisados nesta revisão, torna-se imperativo que a história reprodutiva e endócrina da mulher deixe de ser tratada como um mero dado anamnésico secundário e passe a integrar as diretrizes de prática clínica como um marcador preditivo vital de risco neurológico. Com base nos achados e no cumprimento dos objetivos desta investigação, delineiam-se recomendações fundamentais para a prática médica e assistência à saúde da mulher, a começar pelo rastreamento e triagem proativa.

Esta abordagem preconiza a implementação de protocolos estruturados de avaliação cognitiva regular e o monitoramento contínuo de marcadores clínicos em mulheres que apresentem falência ovariana prematura ou menopausa estabelecida antes dos 45 anos, visando diretamente à detecção precoce de declínios na memória associativa e episódica.

Ademais, faz-se necessária uma intervenção farmacológica de precisão, pautada na avaliação criteriosa e individualizada para a introdução da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) como uma estratégia estritamente neuroprotetora. Para tanto, essa conduta clínica deve obrigatoriamente respeitar a "janela de oportunidade" terapêutica, compreendida na perimenopausa ou na transição menopausa imediata, além de considerar determinantes genéticos modificadores de resposta, como o perfil de alelos da Apolipoproteína E (APOE₄), e o controle sinérgico de eixos estressores, a exemplo dos níveis circulantes de cortisol.

Por fim, consolida-se a urgência de uma abordagem multidisciplinar integrada, estabelecendo uma conexão transversal entre a ginecologia endócrina, a neurologia cognitiva e a geriatria. Essa integração visa ao manejo precoce de fatores de risco modificáveis, ao controle rigoroso da neuroinflamação crônica e à promoção ativa de hábitos de vida que otimizem a reserva cognitiva dessas pacientes ao longo do processo de envelhecimento.

REFERÊNCIAS

1. AMBIKAIRAJAH A, et al. Investigating the synergistic effects of hormone replacement therapy, apolipoprotein E and age on brain health in the UK Biobank. *Human Brain Mapping*, 2024; 45(2): e26612.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Brasília: Ministério da Saúde, 2025.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia de cuidados para a pessoa idosa. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
5. BRASIL. Ministério da Saúde; INSTITUTO SÍRIO-LIBANÊS DE ENSINO E PESQUISA. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Menopausa marca processo de mudanças físicas e mentais. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
7. BROWN A, et al. Women's Brain Health: Midlife Ovarian Removal Affects Associative Memory. *Molecular Neurobiology*, 2023; 60(11): 6145-6159.
8. BROWN A, et al. Early midlife ovarian removal is associated with lower posterior hippocampal function. *Alzheimer's & Dementia*, 2025; 21(2): e14447.
9. CALVO N, et al. Associated risk and resilience factors of Alzheimer's disease in women with early bilateral oophorectomy: Data from the UK Biobank. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2024; 102(1): 119-128.
10. FAKAS S, et al. Ovariectomy-induced hormone deprivation aggravates A β 1-42 deposition in the basolateral amygdala and cholinergic fiber loss in the cortex but not cognitive behavioral symptoms in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Frontiers in Endocrinology*, 2022; 13: 985424.
11. HAO W, et al. Age at menopause and all-cause and cause-specific dementia: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. *Human Reproduction*, 2023; 38(9): 1746-1754.
12. HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS. Cerca de 30 milhões de mulheres são afetadas pela menopausa precoce no Brasil. Salvador: HUPES-UFBA, 2024.
13. LEPHART ED, et al. Assessing the Roles of Aging, Estrogen, Nutrition, and Neuroinflammation in Women and Their Involvement in Alzheimer's Disease—A Narrative Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 2026; 27: 1239.
14. LI M, et al. The role of age at menarche and age at menopause in Alzheimer's disease: evidence from a bidirectional mendelian randomization study. *Aging*, 2021; 13(15): 19722-19749.

15. LUO H, et al. Membrane-associated estrogen receptor α prevents the amyloid β -induced suppression of GIRK channel activity in hippocampal neurons from female mice. *Biology of Sex Differences*, 2025; 16(1): 90.
16. MERVOSH N, DEVI G. Estrogen, menopause, and Alzheimer's disease: understanding the link to cognitive decline in women. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2025; 12: 1634302.
17. SALARDINI A, et al. Elevated serum cortisol associated with early-detected increase of brain amyloid deposition in Alzheimer's disease imaging biomarkers among menopausal women: The Framingham Heart Study. *Alzheimer's & Dementia*, 2025; 21(4): e70179.
18. SONG Q, et al. Association between duration, initiation time, routes, and formulations of menopausal hormone therapy use and Alzheimer disease in women: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2025; 392(5): 103554.
19. WANG M, et al. Progress and Perspectives on the Estrogen–Microbiota–Brain Axis in Alzheimer's Disease. *Neurochemical Research*, 2026; 51(3).
20. WANG X, et al. The role of estrogen in Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic potential in women. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2025; 480: 1983-1998.
21. WOOD AM, et al. The interplay between age at menopause and synaptic integrity on Alzheimer's disease risk in women. *Science Advances*, 2025; 11(10): ead0757.
22. WOOD AM, et al. Sex Differences in Associations of Lewy Body Disease with Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. *Annals of Neurology*, 2025; 98(5): 1014-1026.