

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

LARA DE MENDONÇA MEIRA

**MENOPAUSA E ENCÉFALO: O QUE REVELA A LITERATURA
CIENTÍFICA?**

ITUIUTABA

2026

LARA DE MENDONÇA MEIRA

**MENOPAUSA E ENCÉFALO: O QUE REVELA A LITERATURA
CIENTÍFICA?**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal de
Uberlândia (UFU). Curso: Ciências
Biológicas.

Orientador: Carla Patrícia Bejo Wolkers

Ituiutaba

2026

RESUMO

A transição menopausal (TM) é uma fase que as mulheres vivenciam durante a meia idade, marcada por profundas mudanças hormonais que podem afetar diversos aspectos de sua saúde física e mental. Durante este período, a queda na produção de estrogênio e progesterona provoca alterações fisiológicas que podem impactar diversos sistemas do organismo, afetando significativamente o funcionamento cerebral das mulheres que passam por esse período. O objetivo dessa revisão foi avaliar os impactos morfológicos e bioenergéticos cerebrais da menopausa no processo de envelhecimento feminino, bem como discutir as opções e efeitos da terapia hormonal para a gestão das alterações vivenciadas nesse período por meio da seleção de artigos científicos provenientes de pesquisa, realizados exclusivamente em mulheres (seres humanos), publicados entre 2014 e 2024 na plataforma Pubmed. Os resultados demonstram que o encéfalo feminino sofre profundas mudanças durante a TM, com marcadas reduções no volume de substância cinzenta em regiões mais rostrais, como os córtices frontais e temporais, além de áreas límbicas como o hipocampo e a amígdala, áreas importantes na modulação de funções cognitivas, memórias e emoções. Foram observados aumentos no volume das hiperintensidades da substância branca, o que torna o cérebro mais susceptível à demência e a transição metabólica e bioenergética. A terapia de reposição hormonal (TRH) parece ter um efeito protetivo sobre o cérebro, mas este efeito depende do momento do início do tratamento, droga utilizada e dosagem. A falta de estudos longitudinais, bem como as discrepâncias nos protocolos de TRHs utilizados são limitações observadas nos estudos aqui selecionados e sugerem a necessidade de investimentos em estudos que visem entender o envelhecimento cerebral feminino de forma mais profunda.

Palavras-chave: Demência; Encéfalo; Envelhecimento; Menopausa; Mulher.

ABSTRACT

The menopausal transition (MT) is a phase experienced by women during midlife, characterized by profound hormonal changes that may affect multiple aspects of physical and mental health. During this period, the decline in estrogen and progesterone production leads to physiological alterations that can impact several body systems, significantly influencing brain function in women undergoing this transition. The aim of this review was to evaluate the morphological and bioenergetic brain changes associated with menopause in the context of female aging, as well as to discuss the options and effects of hormone therapy for managing the alterations experienced during this period. This was conducted through the selection of scientific articles derived from research studies carried out exclusively in women (human subjects), published between 2014 and 2024 in the PubMed database. The findings indicate that the female brain undergoes substantial changes during the MT, including marked reductions in gray matter volume in more rostral regions, such as the frontal and temporal cortices, as well as in limbic areas including the hippocampus and amygdala—regions that play key roles in the modulation of cognitive functions, memory, and emotions. In addition, increases in white matter hyperintensity volume were observed, potentially rendering the brain more susceptible to dementia, alongside metabolic and bioenergetic transitions. Hormone replacement therapy (HRT) appears to exert a neuroprotective effect; however, this effect is dependent on factors such as the timing of treatment initiation, the specific formulation used, and dosage. The lack of longitudinal studies, as well as inconsistencies in HRT protocols, represent notable limitations in the literature reviewed and highlight the need for further research aimed at achieving a more comprehensive understanding of female brain aging.

Keywords: Aging; Brain; Dementia; Menopause; Women.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 OBJETIVO GERAL.....	10
3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
4 METODOLOGIA	11
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	12
5.1 A TM está associada ao envelhecimento do cérebro feminino.....	22
5.2 Mulheres na TM são mais susceptíveis a demência	28
5.3 A terapia de reposição hormonal pode proteger o cérebro feminino?	29
5.4 Limitações dos estudos.....	31
6 CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS.....	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama prisma Flow das etapas de seleção nas bases de dados	13
Figura 2. Áreas encefálicas afetadas pela transição menopausal (TM).....	22
2.A – Vista lateral do encéfalo	22
2.B – Corte sagital do encéfalo, vista medial.....	23
2.C – Corte transversal do encéfalo	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais achados dos estudos que avaliaram a estrutura e funcionamento cerebral de mulheres na transição menopausal (TM).....**15**

Tabela 2. Principais achados dos estudos que avaliaram os efeitos da terapia de reposição hormonal (TRH) sobre a estrutura e funcionamento cerebral de mulheres na transição menopausal (TM).....**17**

Tabela 3. Principais achados dos estudos que compararam a estrutura e funcionamento cerebral de mulheres na transição menopausal (TM) e homens da mesma faixa etária. **20**

1 INTRODUÇÃO

A transição menopausal (TM), também conhecida como climatério, é a fase de transição reprodutiva da vida da mulher caracterizada pela redução gradual da atividade dos ovários que culmina com sua interrupção. A menopausa, por sua vez, se refere à fase em que os ciclos menstruais cessam, sendo causada pela exaustão ovariana, caracterizada pela redução brusca na secreção ovariana dos hormônios estrogênio e progesterona e elevação dos hormônios hipofisários, especialmente o hormônio folículo estimulante (FSH). Embora se trate de um evento normal na vida de todas as mulheres, as experiências individuais durante a TM variam bastante, podendo apresentar sintomas com diferentes graus de intensidade. Trata-se de um período fisiológico complexo, normalmente acompanhado por outros processos naturais associados ao envelhecimento (Nelson, 2008).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a TM é dividida em diferentes fases: a perimenopausa, a menopausa e a pós-menopausa. A perimenopausa inicia quando os ciclos menstruais começam a ficar irregulares, mais curtos e com intervalos mais longos entre si. Essa fase é caracterizada por mudanças biológicas, hormonais e clínicas, e ocorre antes da menopausa, podendo durar vários anos e afetar o bem-estar físico, mental e social da mulher. A menopausa acontece quando há a interrupção definitiva da menstruação, devido à perda da atividade dos folículos ovarianos. Essa fase é marcada pelos últimos 12 meses consecutivos sem menstruação. Ainda que não exista um marcador biológico preciso para determinar a menopausa, após esses 12 meses sem menstruação, inicia-se a pós-menopausa, que é o período que sucede a fase final da menopausa, seja ela espontânea ou induzida (OMS, 2024).

Os sintomas da TM afetam de maneira significativa o funcionamento pessoal, social e a qualidade de vida das mulheres. De fato, a diminuição e as oscilações na produção de hormônios pelos ovários podem gerar numerosos sintomas físicos, como secura vaginal, incontinência urinária, suores noturnos, episódios vasomotores caracterizados como fogachos, disfunção sexual, atrofia urogenital e osteoporose. Pesquisas demonstram, também, o aumento na incidência de transtornos psicológicos, como episódios depressivos, ansiedade, insônia e irritabilidade (Schneider-Matyka et al., 2021), o que sugere que a TM tem efeitos sobre o funcionamento do sistema nervoso central.

A literatura científica aponta para uma série de possíveis efeitos da baixa estrogênica sobre a estrutura e funcionamento cerebral (Mosconi et al., 2010). O encéfalo feminino

apresenta receptores para estrogênio em diversas áreas cerebrais importantes, como áreas corticais, hipocampo, cerebelo, hipotálamo, área tegmentar ventral, núcleos da rafe e amígdala (Maioli et al., 2021), sendo plausível considerar que a redução neste hormônio possa ocasionar efeitos significativos sobre estas áreas cerebrais. Neste contexto, a hipótese do presente estudo é de que a TM tem efeitos pronunciados sobre a estrutura e função cerebral, e que estes efeitos possam ser responsáveis por algumas das sintomatologias apresentadas pelas mulheres nesta fase da vida. Para isso, uma revisão sistemática de literatura foi empregada, buscando-se entender como a TM impacta o cérebro feminino.

2 OBJETIVO GERAL

Analisar os impactos da transição menopausal (TM) sobre a estrutura e função cerebral de mulheres e avaliar os efeitos das terapias de reposição hormonal (TRH) sobre este órgão durante esta fase da vida, por meio de uma revisão sistemática de literatura.

3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos do presente estudo foram:

- ✓ Analisar os efeitos da TM sobre o volume de substância cinzenta e substância branca em diversas áreas cerebrais;
- ✓ Avaliar as alterações em conectividade cerebral desencadeadas pela TM;
- ✓ Verificar se há alterações funcionais no cérebro da mulher em TM, incluindo alterações de fluxo sanguíneo cerebral ou de produção e consumo de energia;
- ✓ Comparar o encéfalo da mulher em TM com homens da mesma faixa etária;
- ✓ Avaliar os efeitos da TRH no encéfalo feminino durante a TM;
- ✓ Apontar possíveis conclusões a respeito das alterações cerebrais durante a TM e indicar as limitações observadas nos estudos selecionados nesta revisão de literatura.

4 METODOLOGIA

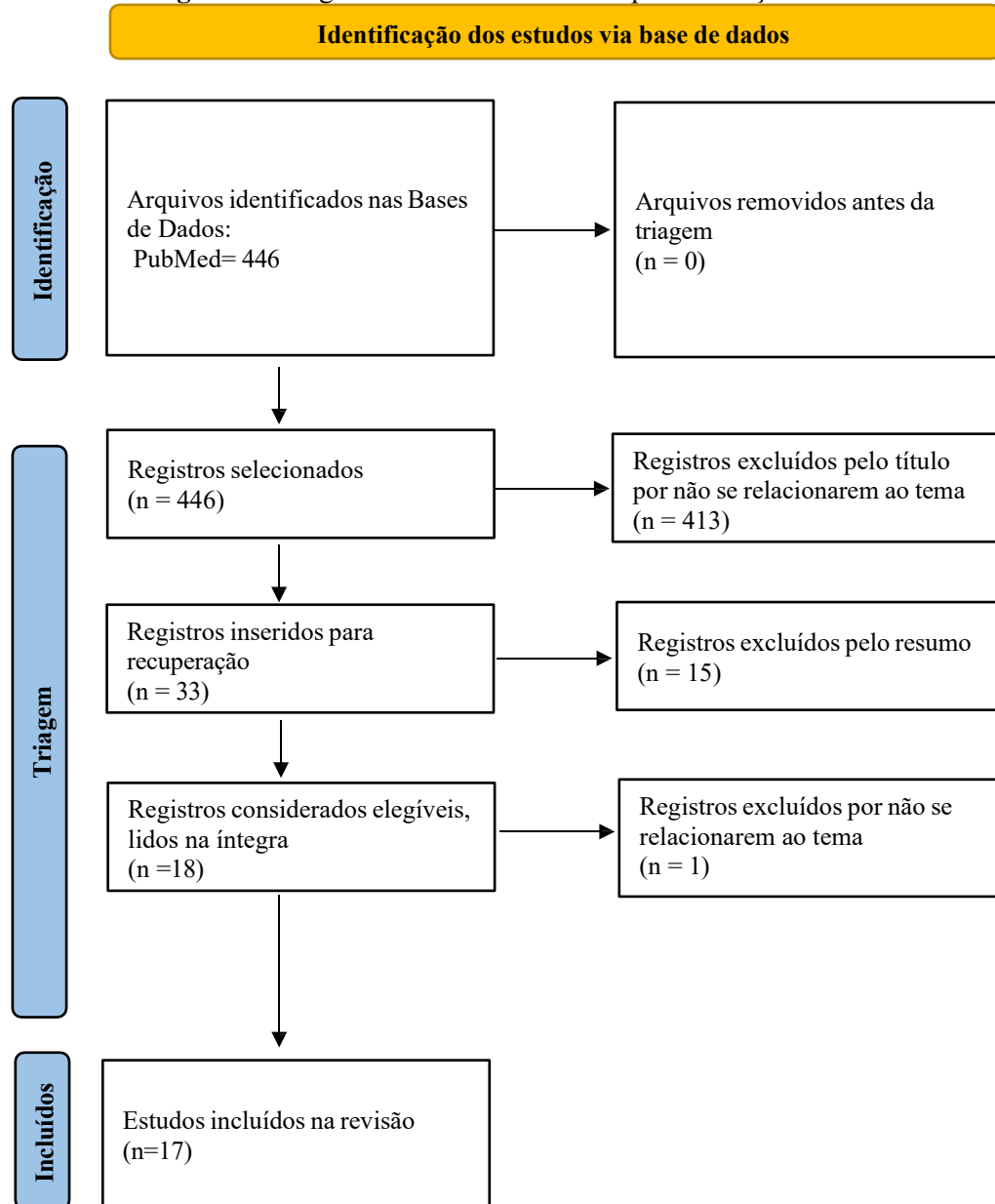
Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura realizado através do levantamento bibliográfico de artigos científicos coletados entre os dias 30 de outubro e 27 de novembro de 2025. Esta revisão foi conduzida e relatada de acordo com as recomendações do PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, selecionada por sua ampla cobertura da literatura biomédica internacional.

A pesquisa utilizou descritores combinados por operadores booleanos, conforme estratégia previamente definida. Foram usados os descritores na língua inglesa “menopause”, “brain structure” e “women” combinadas por meio do separador booleano “and” com o objetivo de levantar a bibliografia relacionada aos efeitos da menopausa sobre o cérebro humano e as relações entre a reposição hormonal nesta fase da vida e seus efeitos sobre o cérebro.

Foram selecionados artigos científicos provenientes de pesquisa, realizados exclusivamente em mulheres (seres humanos), publicados entre 2014 e 2024. Foram excluídos artigos de revisão de literatura, metanálises, entrevistas e capítulos de livros, além daqueles artigos de pesquisa realizados em modelos animais. A partir desta seleção inicial, uma segunda seleção foi realizada por meio da leitura dos títulos, tendo sido excluídos aqueles que não tratavam do tema central desta pesquisa. Uma seleção adicional foi realizada por meio da leitura dos resumos para aqueles em que o título não permitia definir a exata temática abordada pelo estudo. Nesta fase de seleção, foram excluídos aqueles artigos que não tratavam especificamente dos efeitos da menopausa sobre a estrutura cerebral ou dos efeitos da reposição hormonal sobre este órgão. Após a leitura dos artigos completos, foram excluídos aqueles em que a temática central do estudo não era abordada.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa realizada na plataforma virtual PubMed de acordo com os critérios pré-estabelecidos, resultou em um total de 446 artigos para leitura do título. Em seguida, após a análise dos títulos e resumos de acordo com os critérios de inclusão, foram excluídos 413 artigos após a leitura do título e 15 artigos após a leitura do resumo, resultando em um total de 18 artigos para leitura integral. Por fim, foi excluído um artigo após a análise dos textos completos ocasionando na seleção de 17 artigos finais. O diagrama *PRISMA flow* é apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Diagrama *Prisma Flow* das etapas de seleção nas bases de dados

Fonte: Elaborada pela autora (2026).

A TM é uma fase marcada por alterações hormonais significativas que afetam o funcionamento de todo o organismo feminino. Os artigos selecionados nesta revisão sistemática de literatura indicam que os impactos desta fase da vida sobre o encéfalo são pronunciados, havendo alterações significativas de estrutura, metabolismo e função. Além disso, os efeitos das TRHs sobre a estrutura e função cerebral também foram avaliados em vários dos estudos aqui selecionados, demonstrando que os benefícios deste tipo de terapia dependem de vários aspectos, como o tempo de menopausa ao início do tratamento, bem como a duração, o tipo de hormônio e a via de administração utilizada. São, também, relatadas as diferenças no processo

de envelhecimento cerebral entre mulheres na menopausa e homens de faixa etária similar, permitindo concluir quais alterações se relacionam à TM ou apenas ao envelhecimento natural. As tabelas 1, 2 e 3 apresentam uma síntese dos resultados dos estudos aqui selecionados.

Tabela 1 – Principais achados dos estudos que avaliaram a estrutura e funcionamento cerebral de mulheres na transição menopausal (TM)

Referência	Amostra	Caracterização da amostra	Parâmetros analisados	Principais achados
<i>Kim et al., 2024</i>	M: 42	M PRÉ: 21 (idade: 39,8 ± 7,6 anos). M PÓS: 21 (idade: 55,3 ± 2,5 anos).	Área de Superfície Cortical (ASC), Volume Subcortical (VSC), Subnúcleos Talâmicos, 30 regiões corticais de interesse (RCIs). Análise funcional (RMf em repouso): Conectividade funcional cérebro –cérebro.	↓ ASC no córtex orbitofrontal medial esquerdo (COMe), no córtex orbitofrontal lateral direito (COIE) e no córtex temporal superior direito (CTSD), área parainferior direita (PuA) do tálamo em M POS. ↓ conectividade funcional entre o mOFC esquerdo e o tálamo direito em M POS.
<i>Moir et al., 2023</i>	M: 35	Idades: 55 a 68 anos divididas dois grupos: 1. Menopausa Precoce (≤49 anos de idade no início da menopausa) e 2. Menopausa Tardia (≥53 anos de idade no início da menopausa)	Volume da Substância Cinzenta (VSC), Volume da Substância Branca (VSB), Volume Cerebral Total (VCT), Volume Intracraniano (VI), Volume das Hiperintensidades da Substância Branca (VHSB)	↑ VHSB e maior pressão arterial média em mulheres em menopausa precoce ↓ Reatividade ao CO ₂ em mulheres em menopausa precoce A pressão arterial foi positivamente correlacionada com o VHSB.
<i>Steventon et al., 2023</i>	M: 10.924	M PÓS: 10.924 (idade: 47 à 81 anos)	Análise estrutural do hipocampo total, giros parahipocampais, córtex entorrinal, córtex perirrinal, amígdala.	↓ VSC no hipocampo, giros parahipocampais, córtex perirrinal, amígdala e pior desempenho em memória prospectiva em mulheres com menopausa precoce.
<i>Mosconi et al., 2021</i>	M: 161 H: 125	M PRE: 30 M PERI: 57 M POS: 74 H PRE: 30 H PERI: 50 H POS: 45 (idade: 40 a 65 anos)	Volume de Substância Cinzenta (VSC), Volume de Substância Branca (VSB), Fluxo Sanguíneo (FS), Metabolismo de Glicose (MG) e deposição de proteína β amiloide (Aβ).	↓ SC do giro temporal inferior direito na POS. ↓ VSC do precuneus na PERI com recuperação POS. ↓ VSB da corona radiata anterior e posterior na POS. ↓ MG no giro supramarginal e giros temporais medial e inferior na POS.

				↑ FS nos giros supramarginal, temporal medial e superior e frontal superior e inferior de forma bilateral na POS. ↑ Produção de ATP na POS. ↑ Deposição de Aβ na PERI e POS, especialmente em APOE ε4
<i>Than et al., 2021</i>	M: 2.057 H: 2.165	M POS: 1827 M PERI/PRE: 230 H: 2165 (idade mediana: 63,3 anos)	Volume Cerebral Total (VCT), Volume da Substância Branca (VSB), Volume das hiperintensidades da Substância Branca (VHSB), Volume Cortical (VC), Volume Subcortical (VSC)	↓ VCT, VSC, VSB e maior carga de VHSB em M POS quando comparado com M PRE/PERI
<i>Ambikairajah et al., 2020</i>	M: 5.072	M PRE: 735 M POS: 4.337 (idade: 45 e 79 anos)	Volume Cerebral Total (VCT), Volume Hipocampal	↑ VCT e maior volume hipocampal em M POS. Menarca mais tardia foi associada a maior VCT
<i>Lu et al., 2019</i>	M: 57	M PRE: 32 (idade: 47,75 ± 1,55 anos) M PERI: 25 (idade: 51,60 ± 1,63 anos).	Volume da Substância Cinzenta (VSC), Volume da Substância Branca (VSB)	↓ VSC no putamen esquerdo, pálido direito, giro parietal inferior direito, giro frontal superior direito, giro pós central direito em M PERI. VSC do putamen e globo pálido foi negativamente correlacionado com a idade.
<i>Kim; Park; Jeong, 2018</i>	M: 40	M PRÉ: 20 M PÓS: 20	Análise de alterações morfológicas cerebrais utilizando morfometria baseada em voxel e suas correlações com os níveis de hormônios sexuais.	↓ VSC na área motora suplementar, giro frontal inferior, córtex olfatório e giro temporal superior em M POS. VSC da área motora suplementar, giro frontal inferior e giro temporal superior foram positivamente correlacionados com os níveis de estradiol. VSC da área motora suplementar negativamente correlacionado com o tempo pós-menopausa.

* Aβ: Proteína beta-amiloide; APOE ε4: Portadoras do alelo da APOE ε4; ASC: Área de Superfície Cortical: Mulheres; FS: Fluxo Sanguíneo; H: Homens; M: Mulheres; MG: Metabolismo de glicose; PRE: Pré-menopausa; PERI: Perimenopausa; POS: Pós-Menopausa; RCIs: Regiões Corticais de Interesse; TRH: Terapia de reposição hormonal; VC: Volume Cortical; VCT: Volume Cerebral Total; VH: Volume Hipocampal; VI: Volume Intracraniano; VHSB: Volume das hiperintensidades da Substância Branca; VSB: Volume da Substância Branca; VSC: Volume da Substância Cinzenta; VSCo: Volume Subcortical. Fonte: Elaborada pela autora (2026).

Tabela 2 – Principais achados dos estudos que avaliaram os efeitos da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) sobre a estrutura e funcionamento cerebral de mulheres na transição menopausal (TM)

Referência	Amostra	Caracterização da amostra	Terapia hormonal	Parâmetros analisados	Principais achados
<i>Kim et al., 2023</i>	M: 41	M POS com TRH: 20 (idade: $57,2 \pm 4,2$ anos) M POS sem TRH: 21 (idade: $56,6 \pm 3,8$ anos).	Estrogênio isolado ou TRH combinada, como Premina, Angeliq, Livial, Progynova e Duavive. Doses não especificadas.	Volume da Substância cinzenta (VSC), Volume da Substância Branca (VSB), líquido cefalorraquidiano, normalização espacial (ICBM/MNI), suavização gaussiana.	↑ VSC no giro frontal superior, giro frontal medial, giro frontal inferior, giro parahipocampal, hipocampo, cortex cerebelar, giro pós-central, precuneus, giro angular, área motora suplementar, giro pré-central ↑ VSC subcortical em M POS com TRH, incluindo o hipotálamo
<i>Saleh et al., 2023</i>	M: 1178	Idade: acima de 50 anos, sem diagnóstico para demência.	Estrogênio isolado ou de estrogênio e progestógenos por via oral e transdérmica, e em diferentes doses.	Testes cognitivos, Volume de Substância Cinzenta do Lobo Temporal Medial, Hipocampo (direito e esquerdo), Córtex Entorrinal (especialmente esquerdo), amígdala (direita e esquerda).	↑ VSC do córtex entorrinal e amígdala de portadoras do APOE ε4 usuárias de TRH, com melhores scores no teste de memória. Quanto mais cedo o início da reposição hormonal, maior o volume do hipocampo em mulheres portadoras do APOE ε4.
<i>Steventon et al., 2023</i>	M: 10.924	M POS: 10.924 (idade: 47 à 81 anos)	Não especifica.	Análise estrutural do hipocampo total, giros parahipocampais, córtex entorrinal, córtex perirrinal, amígdala.	↑ VSC dos giros parahipocampais em mulheres em TRH, com efeito do tempo de uso, sem efeito no teste de memória prospectiva.
<i>Jayachandran et al., 2020</i>	M: 95	M POS divididas em três grupos: 1. 17β-estradiol transdérmico (tE2n = 30); 2. Estrogênio equino conjugado oral (oCEEEn =	17β-estradiol transdérmico (tE2), estrogênio equino conjugado oral (oCEE), progesterona.	Análise do volume de hiperintensidades da substância branca (VHSB) e marcadores sanguíneos de trombogenicidade.	O tipo de terapia hormonal não influenciou significativamente a associação entre marcadores de trombogenicidade sanguínea e o desenvolvimento de VHSB no cérebro.

		29), ambos com progesterona por 12 dias por mês; 3. Placebo (n = 36) (idades de 42 a 59 anos, com 6 meses a 3 anos sem menstruação) por 48 meses.			
<i>Kling et al., 2020</i>	M: 78	M POS: 78 (idade: 42 a 58 anos), divididas em três tratamentos: 1. Estrogênio equino Conjugado (oCEE - 0,45 mg/dia); 2. 17β-estradiol transdérmico (tE2 - 50 µg/dia), ambos combinados com 200mg/dia de progesterona microizada por 12 dias do mês; 3. Placebo.	Estrogênio equino conjugado oral (o-CEE), 17β-estradiol transdérmico (tE2), ambos combinados com de progesterona.	Análise do volume total das hiperintensidades da substância branca (VHSB) e volume intracraniano total	↑ VHSB com associado ↓ do FSH no grupo tE2 ↑ da estrona foi associado a menor aumento do VHSB em ambos os grupos.
<i>Kantarci et al., 2018</i>	M: 101	MPOS: 101 (idades: 42 e 56 anos), divididas em três grupos: 1. Estrógeno Conjugado de Equino (oCEE - 0,45 mg/dia); 2-17β-Estradiol Transdérmico (tE2 - 50 µg/dia); e 3. Placebo	Estrógeno Conjugado de Equino (oCEE), 17β-Estradiol Transdérmico (tE2)	Volume Cerebral Total (VCT), Volume Ventricular Total (VVT), Volume das Hiperintensidades da Substância Branca (VHSB)	↑ mais rápido do VHSB no grupo oCEE comparado ao placebo. ↓ VCT no grupo oCEE comparado ao placebo ↑ VVT no grupo oCEE comparado ao placebo durante a TRH. ↓ Volume do cortex pré-frontal dorsolateral menor no grupo tE2 ↓ Deposição global de proteína Aβ no grupo tE2.

<i>Albert et al., 2017</i>	M: 75	M POS: 75 (FSH superior a 27 mUI/ml), divididos em três grupos: 1. 1mg de 17 β -estradiol oral por 3 meses; 2. 1 mg de 17 β -estradiol por 1 mês seguido de 2 mg por 2 meses; 3. Placebo.	17 β -estradiol oral	Análise efeito do estradiol no VSC do hipocampo, morfometria baseada em voxel e volume intracraniano.	↑ VSC do hipocampo posterior bilateral após a administração de 17 β -estradiol oral (2 mg/dia)
<i>Zhang et al., 2016</i>	M: 1.365	M POS: 1.365, divididas em três grupos: Estrógeno Equino Conjugado (oCEE – 0,625 mg), oCEE combinado com acetato de medroxiprogesterona (oCEE + MPA – 2,5 mg) ou placebo.	Estrogênios conjugados equinos (oCEE) e estrogênios conjugados equinos e acetato de medroxiprogesterona (oCEE+MPA)	Análise de todo o cérebro e comparação entre grupo placebo e grupo com terapia hormonal.	↓ VSC em regiões prefrontais mediais, incluindo o cortex cingulado anterior e o giro frontal superior, bem como o cortex cingulado medial além de regiões ventromediais prefrontais como o cortex orbitofrontal e o giro rectus em mulheres em TRH, especialmente no grupo oCEE. Tendência de ↓ do VSB nas regiões do lobo frontal medial, orbitofrontal de forma bilateral e no lobo temporal esquerdo em mulheres em TRH.

* A β : Proteína beta-amiloide; APOE ϵ 4: Portadoras do alelo da APOE ϵ 4; ASC: Área de Superfície Cortical; Mulheres; FS: Fluxo Sanguíneo; H: Homens; M: Mulheres; MG: Metabolismo de glicose; PRE: Pré-menopausa; PERI: Perimenopausa; POS: Pós-Menopausa; RCIs: Regiões Corticais de Interesse; TRH: Terapia de reposição hormonal; VC: Volume Cortical; VCT: Volume Cerebral Total; VH: Volume Hipocampal; VI: Volume Intracraniano; VHSB: Volume das hiperintensidades da Substância Branca; VSB: Volume da Substância Branca; VSC: Volume da Substância Cinzenta; VSCo: Volume Subcortical. Fonte: Elaborada pela autora (2026).

Tabela 3 – Principais achados dos estudos que compararam a estrutura e funcionamento cerebral de mulheres na transição menopausal (TM) e homens da mesma faixa etária

Referência	Amostra (n)	Caracterização da amostra	Parâmetros analisados	Principais achados
<i>Jett et al., 2022</i>	M: 170 H: 46	M PRE: 39 M PERI: 61 M POS: 70 H: 46 (idade: 40 e 65 anos; portadores de fatores de risco para o desenvolvimento tardio da doença de Alzheimer (genótipo APOE ε4)	Análise dos níveis de ATP, PCr, Pi e fosfolipídeos de membrana no córtex frontal, córtex cingulado posterior, córtex temporal, giro fusiforme, lobo temporal medial (hipocampo, amígdala, córtex entorrinal).	↑ níveis de ATP/PCr em todas as regiões cerebrais avaliadas em M POS. ↑ níveis de ATP/PCr em áreas frontais em M PERI/POS.
<i>Mosconi et al., 2021</i>	M: 161 H: 125	M PRE: 30 M PERI: 57 M POS: 74 H PRE: 30 H PERI: 50 H POS: 45 (idade: 40 a 65 anos)	Volume SC, volume SB, MG e deposição de Aβ.	↓ VSC do giro temporal inferior direito na POS. ↓ VSC do precuneus e giro fusiforme na PERI. ↓ VSC das regiões temporais mediais, giro orbitofrontal, frontal medial e superior, cingulado anterior, ínsula e putamen na PERI e POS. ↓ VSB da corona radiata fascículo longitudinal inferior, radiação talâmica posterior e tratos corticoespinhais na PERI e POS. ↓ MG em áreas parieto-temporais, córtex frontal medial e superior na POS. ↓ MG no córtex frontal e ínsula na PERI. ↑ FS em regiões frontais na POS e no lobo parietal na PERI. ↓ FS no giro temporal superior e medial, gânglio basal e córtex cingulado anterior na PERI.

				↑ Deposição de A β na PERI e POS.
<i>Than et al., 2021</i>	M: 2.057 H: 2.165	M POS: 1827 M PERI/PRE: 230 H: 2165 (Idade mediana: 63,3 anos)	VCT, VSC, VSB, VHSB, VC, VSC	↓ VCT e VSC em M. ↑ VHSB em M. ↓ VC com a idade, mais significativo em M. ↓ VSC mais pronunciado em H.

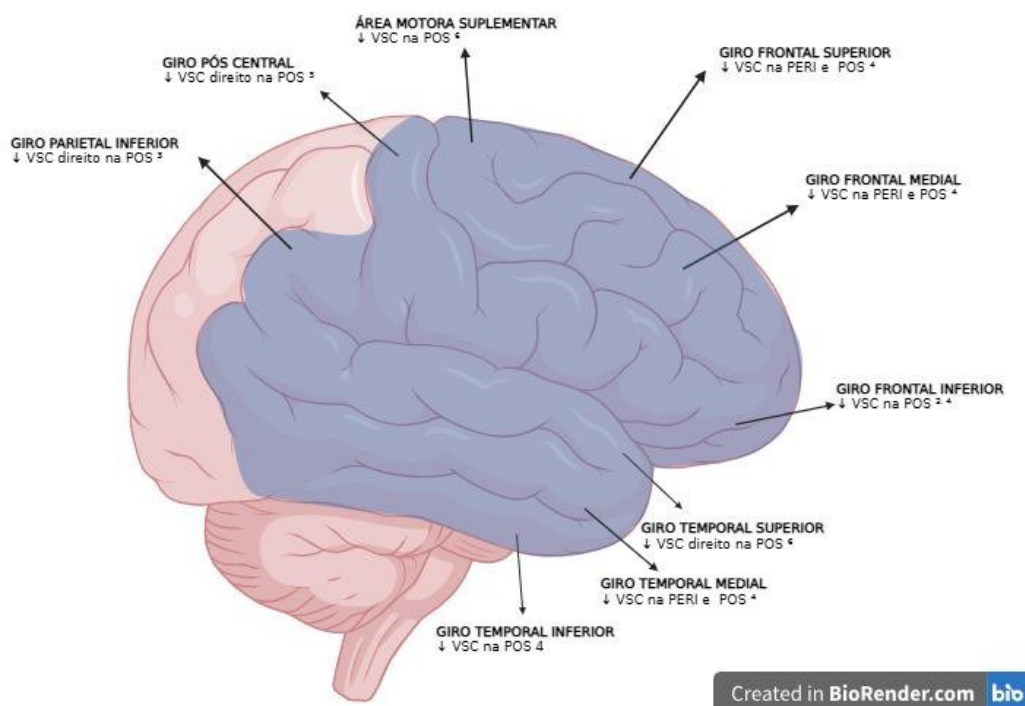
* A β : Proteína beta-amiloide; APOE ϵ 4: Portadoras do alelo da APOE ϵ 4; ASC: Área de Superfície Cortical; Mulheres; FS: Fluxo Sanguíneo; H: Homens; M: Mulheres; MG: Metabolismo de glicose; PRE: Pré-menopausa; PERI: Perimenopausa; POS: Pós-Menopausa; RCIs: Regiões Corticais de Interesse; TRH: Terapia de reposição hormonal; VC: Volume Cortical; VCT: Volume Cerebral Total; VH: Volume Hipocampal; VI: Volume Intracraniano; VHSB: Volume das hiperintensidades da Substância Branca; VSB: Volume da Substância Branca; VSC: Volume da Substância Cinzenta; VSCo: Volume Subcortical. Fonte: Elaborada pela autora (2026).

5.1 A TM está associada ao envelhecimento do cérebro feminino

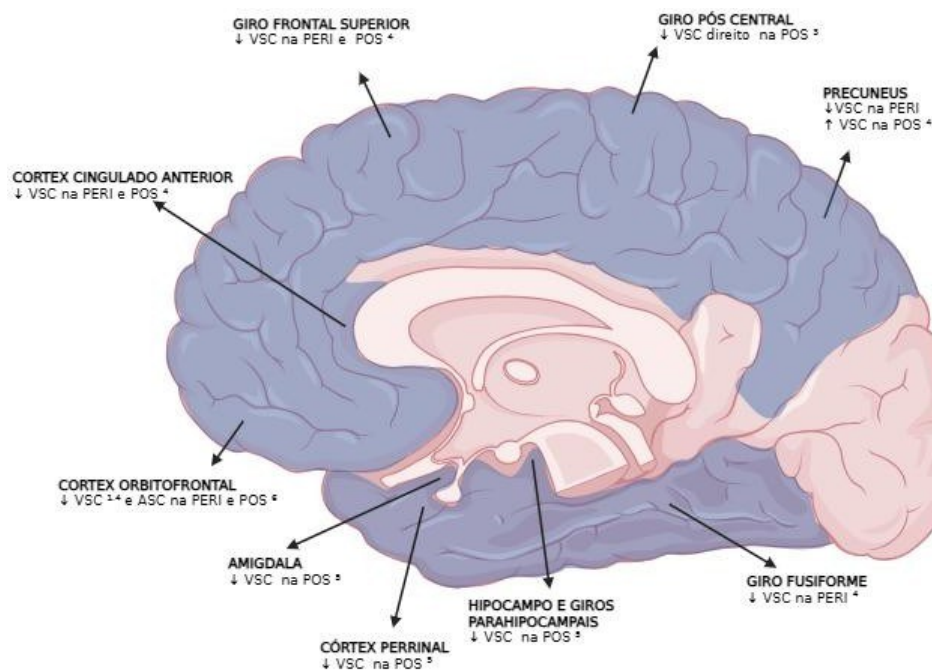
A figura 2 apresenta um desenho esquemático das principais áreas encefálicas afetadas pela TM de acordo com os artigos aqui selecionados. As áreas pintadas em azul são aquelas que sofreram redução no volume de substância cinzenta ou na área de superfície cortical.

Figura 2. Áreas encefálicas afetadas pela transição menopausal (TM). **A.** Vista Lateral do Encéfalo; **B.** Corte Sagital do Encéfalo, Vista Medial; **C.** Corte Transversal do Encéfalo

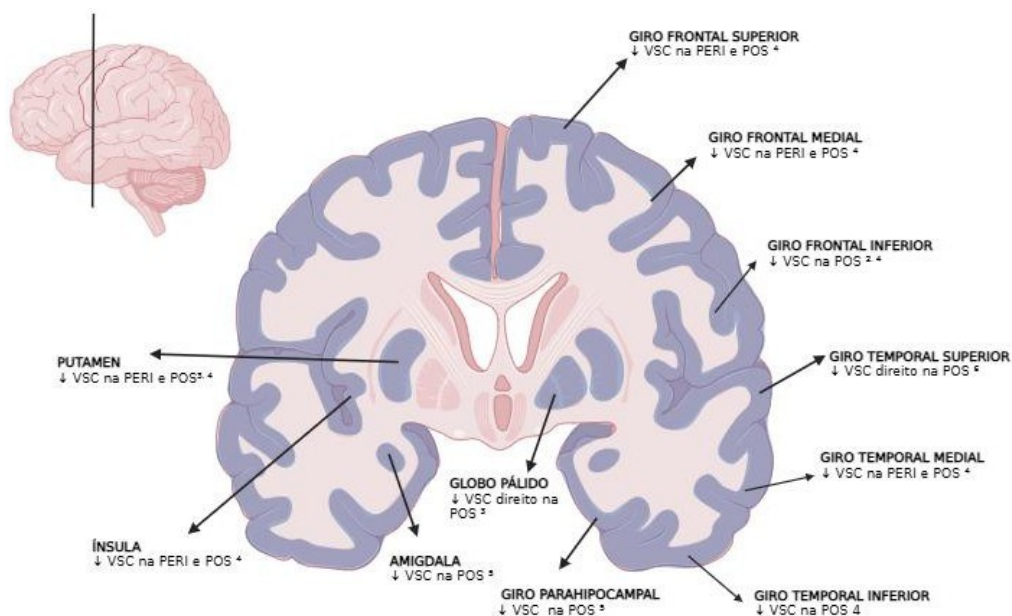
A.



B.

Created in BioRender.com 

C.

Created in BioRender.com 

*¹ Zhang et al. (2016); ² Kim, Park e Jeong (2018); ³ Lu et al. (2019); ⁴ Mosconi et al. (2021); ⁵ Steventon et al. (2023); ⁶ Kim et al. (2024). **Fonte:** Elaborada pela autora (2026).

As evidências aqui avaliadas indicam que a menopausa atua como um “acelerador” do envelhecimento cerebral feminino. Estudos de neuroimagem

demonstram que mulheres na peri e pós-menopausa apresentam perda de substância cinzenta mais acentuada em regiões-chave do cérebro, como o hipocampo, áreas frontais, incluindo o córtex pré-frontal, áreas temporais, córtex cingulado, ínsula e putamen, quando comparadas a homens da mesma faixa etária (Mosconi et al., 2021; Than et al., 2021). Também foram observados níveis mais elevados na produção de ATP (Jett et al., 2022) e fluxo sanguíneo cerebral (Mosconi et al., 2021) em áreas frontais nestas mulheres, o que indica possíveis mecanismos compensatórios para lidar com a baixa estrogênica. O estudo realizado por Mosconi et al. (2021) também relata alterações no volume de substância branca, com reduções na corona radiata, no fascículo longitudinal inferior, radiação talâmica posterior e tratos corticoespinhais, sugerindo uma reorganização estrutural e de conectividade no cérebro durante esta fase da vida.

Quando comparamos mulheres na peri e pós-menopausa com aquelas na pré-menopausa é possível verificar uma série de alterações estruturais que parecem ocorrer durante a TM. O estudo de Kim et al. (2024) relata redução do volume de substância cinzenta em áreas orbitofrontais e temporais, com redução na conectividade entre córtex orbitofrontal e tálamo. Já Lu et al. (2019) demonstraram redução no volume de substância cinzenta no putamen esquerdo, pálido direito, giro parietal inferior direito, giro frontal superior direito e giro pós-central direito durante a perimenopausa. No mesmo sentido, Kim, Park e Jeong (2018) demonstraram que mulheres no período pós-menopáusico também apresentaram redução do volume de substância cinzenta em regiões frontais e temporais, como o giro frontal inferior e o giro temporal superior, além de outras áreas como o córtex olfatório e a área motora suplementar, havendo associação positiva entre o volume destas áreas e as concentrações plasmáticas de estradiol, o que sugere que a redução na concentração deste hormônio pode estar associada às reduções de substância cinzenta observadas no cérebro destas mulheres.

Outro ponto a se destacar é que a idade de início da menopausa e o tempo decorrido desde a menopausa exercem impacto significativo sobre a função cerebrovascular e a integridade da substância branca, independentemente da idade cronológica. Mulheres com menopausa natural mais precoce apresentaram menor reatividade cerebrovascular ao dióxido de carbono e maior fração de hiperintensidades da substância branca quando comparadas com o grupo de menopausa tardia. A associação inversa entre o tempo desde a menopausa e a reatividade da artéria cerebral média reforça a noção de que a exposição prolongada ao estado hipoestrogênico pode exercer efeitos

cumulativos deletérios sobre a função vascular cerebral (Moir et al., 2023). Além de afetar a função vascular, a menopausa mais precoce também está associada a alterações mais significativas no volume de substância cinzenta. Steventon et al. (2023) demonstraram que o hipocampo, os giros parahipocampais, o cortex perirrinal e a amígdala são menores em mulheres que experienciaram a menopausa precoce, além destas apresentarem um pior desempenho em testes de memória prospectiva.

Apesar das diferenças com relação às metodologias aplicadas, fases da TM ou faixas etárias avaliadas nos estudos aqui apresentados, os dados apontam para alterações em algumas regiões cerebrais específicas de forma contundente. Reduções em regiões mais rostrais, como o córtex pré-frontal e os giros frontais superior, médio e inferior aparecem repetidamente em alguns estudos (Zhang et al., 2016; Kantarci et al., 2018; Kim; Park; Jeong, 2018; Lu et al., 2019; Mosconi et al., 2021; Kim et al., 2024). As regiões frontais têm relação direta com o controle de funções executivas associadas aos processos cognitivos superiores, como a tomada de decisões, a atenção, o planejamento e o controle de funções motoras. A redução no volume de substância cinzenta nessas regiões pode estar associada a alguns dos sintomas clássicos da menopausa como o déficit de atenção e linguagem, e as dificuldades com a memória. De acordo com Melo et al. (2017), as memórias episódicas, visual e verbal, a fluência verbal, a atenção e a velocidade de processamento estão entre as funções cognitivas mais afetadas pela TM.

Dentre as regiões frontais, reduções no volume de substância cinzenta do córtex orbitofrontal aparecem de forma importante em alguns estudos (Zhang et al., 2016; Mosconi et al., 2021; Kim et al., 2024). Além de participar do processamento de emoções, do controle inibitório, da memória contextual e da tomada de decisões, esta área encefálica é parte integrante do chamado circuito de recompensa cerebral e recebe projeções dopaminérgicas do núcleo accumbens. O funcionamento perfeito deste circuito modula a motivação para realização de vários comportamentos importantes para a sobrevivência, como a reprodução por exemplo, e está associado a sensação de prazer. Evidências na literatura apontam para a ativação do córtex orbitofrontal em situações de excitação sexual, como na visualização de imagens eróticas, tanto em homens quanto em mulheres (Gizewski et al., 2006).

Conjuntamente ao córtex orbitofrontal, os gânglios basais, como o globo pálido e o putamen, também parecem ter relação com a fisiologia do comportamento sexual e à aspectos recompensatórios relacionados a sexualidade (Seok; Sohn; Cheong, 2016). Os

estudos demonstram que estas duas áreas também são afetadas pela TM (Lu et al., 2019; Mosconi et al., 2021), embora este efeito pareça ter mais relação com o envelhecimento cerebral que com a TM, já que esta área apresentou correlação negativa com a idade, independente do status hormonal das mulheres avaliadas (Lu et al., 2019). A redução dos núcleos da base, conjuntamente ao córtex orbitofrontal, pode estar por trás de alguns dos sintomas mais importantes da menopausa, a perda da libido. De fato, embora os dados possam divergir na literatura com relação à incidência, a perda ou diminuição do desejo sexual pode ser considerada uma condição prevalente entre mulheres na fase da TM (Gracia et al., 2004; Scavello et al., 2019).

Regiões límbicas também são profundamente afetadas pela TM. Reduções no volume de substância cinzenta de áreas como o córtex cingulado, a amígdala e o hipocampo aparecem em vários estudos (Zhang et al., 2016; Mosconi et al., 2021; Steventon et al., 2023). O sistema límbico tem a função de modular as emoções, comportamentos, a memória e a motivação, e as alterações em regiões chave deste sistema podem estar relacionadas ao aparecimento de alguns transtornos psiquiátricos, como a depressão e a ansiedade, por exemplo, além de outros sintomas relatados por mulheres em TM como a irritabilidade e a impaciência.

Revisão de literatura realizada por Alblooshi, Taylor e Gill (2023) indicou que sintomas de depressão e ansiedade são comuns durante a TM, sendo que o maior fator de risco para a depressão é o histórico de episódios depressivos anteriores. Estes autores sugerem que estas alterações emocionais estejam associadas à flutuações hormonais e seus efeitos no funcionamento cerebral, como na sinalização de neurotransmissores chave na regulação emocional, incluindo a serotonina. Estudo de Töre, Nacar e Agrali (2025) também encontrou uma correlação positiva significativa entre depressão e ansiedade, e os sintomas da menopausa, o que sugere que vivenciar a TM pode impactar negativamente na saúde mental da mulher.

Além da sua relação com a modulação emocional, o hipocampo também tem um papel central no processo de formação de memórias. O volume hipocampal e dos giros parahipocampais se mostrou reduzido na pós-menopausa (Steventon et al., 2023), o que pode estar associado às disfunções de memória já descritas associadas à esta fase da vida da mulher (Melo et al., 2017).

O precuneus é outra região chave que aparece reduzida em mulheres em TM, especificamente na perimenopausa, em um dos estudos aqui selecionados (Mosconi et al., 2021). Trata-se da porção médio-posterior do lobo parietal, uma área cerebral bem pouco estudada em virtude da sua localização menos acessível no encéfalo. Os estudos disponíveis têm associado o precuneus a um amplo espectro de funções, incluindo a recuperação de memórias episódicas, criação de imagens visuo-espaciais e perspectiva de primeira pessoa. É parte integrante de uma rede neural conhecida como rede em modo padrão (*Default Mode Network*) que inclui o córtex cingulado posterior, o córtex pré-frontal medial e o córtex temporal medial. Esta rede neural é ativada em atividades em que o foco está em si mesmo, como em momentos de autorreflexão, devaneios, imaginação do futuro e memória autobiográfica, por exemplo. O precuneus tem, portanto, uma função central na representação do “self” (Cavanna; Trimble, 2006).

O estudo de Mosconi et al. (2021) apresentou um achado interessante no que se refere ao precuneus: a área aparece reduzida na perimenopausa, mas se recupera na pós-menopausa, retomando o volume de substância cinzenta perdido. Segundo os autores, esta recuperação poderia indicar um processo de adaptação cerebral na pós-menopausa, sendo um mecanismo observado também em outra transição hormonal importante na vida da mulher, a gravidez (Hoekzema et al., 2017). A partir deste achado, Mosconi et al. (2021) concluem que há uma possível estabilização e/ou recuperação de biomarcadores cerebrais na pós-menopausa. Os autores também encontraram manutenção do desempenho cognitivo no período pós-menopáusico, sendo este associado à recuperação do volume de substância cinzenta e ao restabelecimento da produção cerebral de ATP, o que sugere a ativação de mecanismos neurobiológicos compensatórios (Mosconi et al., 2021). Este é o único, entre os estudos selecionados, a indicar uma recuperação de volume de substância cinzenta no período pós-menopausa, tornando difícil a interpretação adequada deste dado.

Apesar da maior parte dos estudos indicarem reduções no volume de substância cinzenta cerebral, o estudo de Ambikairajah et al. (2020) vai na direção oposta, e demonstra um maior volume cerebral total e maior volume hipocampal em mulheres na pós-menopausa quando comparadas àquelas na pré-menopausa. Entretanto, o estudo também demonstrou que a cada ano acrescido à idade em mulheres acima de 45 anos, mulheres na pós-menopausa apresentaram uma redução mais significativa no volume

cerebral total que aquelas na pré-menopausa. Estes autores também demonstraram que uma menarca mais tardia foi associada a maiores volumes cerebrais totais.

Sendo assim, as evidências provenientes de abordagens de neuroimagem multimodal utilizadas nos estudos aqui apresentados demonstram que os diferentes estágios da menopausa impactam de forma significativa na morfologia cerebral, nos padrões de conectividade neural e no metabolismo energético, configurando uma base neurobiológica associada tanto aos processos de vulnerabilidade quanto de reorganização do cérebro humano (Mosconi et al., 2021).

5.2 Mulheres na TM são mais susceptíveis à demência

As evidências disponíveis nos estudos aqui selecionados sugerem que as mulheres em TM são mais susceptíveis ao desenvolvimento da demência, especialmente aquelas que apresentam o alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína (APOE $\epsilon 4$), uma predisposição genética à Doença de Alzheimer (DA). Mosconi et al. (2021) demonstraram que mulheres na peri e pós-menopausa apresentam maior deposição de proteína beta amiloide ($A\beta$) quando comparadas aos homens de mesma faixa etária, independente do status APOE $\epsilon 4$. A $A\beta$ é o principal bioindicador da DA, um distúrbio neurodegenerativo progressivo caracterizado pelo comprometimento gradual da memória, da linguagem e de outras funções cognitivas, resultando em perda de autonomia e é a principal causa de demência. A doença é marcada pelo acúmulo de placas $A\beta$ e emaranhados neurofibrilares de proteína Tau no cérebro, levando à degeneração neuronal (Zhang et al., 2021). O acúmulo mais pronunciado da $A\beta$ na fase da TM sugere que as mulheres podem estar mais susceptíveis ao desenvolvimento da DA neste momento da vida, especialmente àquelas que apresentam uma pré-disposição genética para a doença.

Outra evidência de maior predisposição à demência aparece no estudo conduzido por Jett et al. (2022) que avaliou homens e mulheres de meia-idade cognitivamente preservados e com risco aumentado para o desenvolvimento da DA. Os autores observaram que as mulheres apresentaram maior ressíntese de ATP cerebral, indicando maior utilização de ATP em regiões cerebrais conhecidas por serem vulneráveis à DA, quando comparadas aos homens da mesma faixa etária. Esses efeitos mostraram-se mais amplos entre as mulheres pós-menopáusicas e permaneceram independentes da idade cronológica, do status do alelo APOE $\epsilon 4$, do volume intracraniano total, de indicadores

de saúde na meia-idade, do tipo de menopausa (cirúrgica ou espontânea) e do histórico de uso de terapia hormonal (TRH) (Jett et al., 2022). Dessa forma, os dados sugerem que a manutenção da homeostase energética no córtex frontal requer maior esforço metabólico em mulheres do que em homens, o qual se intensifica em regiões cerebrais associadas à DA durante a fase pós-menopáusia.

Outro bioindicador da demência que aparece de forma importante nos estudos é a presença de um maior volume de hiperintensidades da substância branca (VHSB), que são áreas claras com sinal de alta intensidade percebidas em imagens de ressonância magnética, onde há perda dispersa de substância branca e está associada a aumentos no conteúdo de água local (Ovblilagele; Saver, 2006). Estas lesões da substância branca, também conhecidas como leucoaraioses, podem estar associadas à doenças vasculares de pequenos vasos ou à condições não vasculares. Do ponto de vista clínico, as HSBs estão relacionadas a um risco três vezes maior para desenvolvimento de demência e acidentes vasculares cerebrais, e o dobro de risco para morte (Sharma et al., 2024). Estudos sugerem que a trombogenicidade sanguínea e o estado pró-inflamatório estão associados às HSBs e que processos naturais do envelhecimento como a menopausa podem contribuir para a ocorrência desses efeitos (Jayachandran et al., 2020).

O aumento do VHSBs em mulheres na pós-menopausa foi recorrente nos estudos aqui selecionados (Jayachandran et al., 2020; Than et al., 2021), sendo mais elevado em mulheres em menopausa precoce (Moir et al., 2023). Esses achados indicam que mulheres em TM têm, de fato, biomarcadores que as tornam significativamente mais susceptíveis ao desenvolvimento da demência.

5.3 A terapia de reposição hormonal (TRH) pode proteger o cérebro feminino?

Como pudemos observar, durante a TM ocorre um processo neuroendócrino capaz de remodelar circuitos cerebrais envolvidos em cognição, emoção e função sexual, com potenciais implicações clínicas de curto e longo prazo. Os efeitos da TRH sobre o cérebro feminino ao longo da TM revelam-se complexos, dependentes do momento de início, do tipo e dose hormonal, da idade e do estado neurobiológico basal.

O estudo realizado por Kim et al. (2023) sugere que a TRH exerce um efeito neuroprotetor no cérebro feminino. De modo geral, mulheres na menopausa em uso de TRH apresentaram maiores volumes de substância cinzenta cortical e subcortical quando

comparadas às mulheres da mesma faixa etária sem tratamento, mesmo na ausência de diferenças no volume intracraniano total. Os autores também observaram aumento do volume hipotalâmico em mulheres em TRH. O hipotálamo desempenha papel central na regulação hormonal, autonômica e homeostática, e é particularmente sensível às flutuações estrogênicas. A correlação negativa entre volume hipotalâmico e níveis de FSH e LH indicam melhora da sensibilidade aos mecanismos de *feedback* hormonal, frequentemente comprometidos após a menopausa (Kim et al., 2023).

Os achados do estudo realizado por Albert et al. (2017) também corroboram com a teoria de que a TRH funciona como agente neuroprotetor indicando que a administração diária de 2 mg de 17 β -estradiol por três meses promoveu um aumento significativo do volume da substância cinzenta do hipocampo posterior bilateral, sugerindo um efeito dose-dependente da terapia estrogênica sobre a plasticidade estrutural dessa região. A ausência de alterações volumétricas significativas nos grupos que receberam placebo ou 1 mg de 17 β -estradiol reforça a hipótese de que concentrações de estrogênio podem ser insuficientes para desencadear respostas neurais significativas em curto prazo, especialmente em áreas cerebrais sensíveis à modulação hormonal (Albert et al., 2017). Também há evidências de maior volume de substância cinzenta nos giros parahipocampais em mulheres em uso de TRH (Steventon et al., 2023). Entretanto os autores não especificam quais os tratamentos hormonais aplicados, o que impede uma comparação mais acurada dos dados.

Em contrapartida, evidências apontam que o uso de TRH iniciada tardiamente, em mulheres com 65 anos ou mais, está associado à reduções significativas de volume de substância cinzenta, particularmente em regiões pré-frontais mediais, córtex cingulado anterior, córtex orbitofrontal e em estruturas do lobo temporal medial, incluindo o hipocampo. Essas regiões são fundamentais para controle cognitivo, tomada de decisão, regulação emocional e memória, e sua vulnerabilidade estrutural está fortemente associada ao risco de demência, incluindo a DA (Zhang et al., 2016). De fato, Saleh et al. (2023) demonstraram que quanto mais cedo se inicia a TRH, maior o volume hipocampal. A discrepância entre efeitos funcionais precoces e alterações estruturais tardias sugerem que intervenções hormonais podem ter impacto distinto sobre redes neurais e integridade anatômica de longo prazo pois o cérebro com idade avançada pode responder de maneira diferente à reintrodução hormonal após um período prolongado de privação estrogênica (Zhang et al., 2016).

Além disso, as evidências apontam que os efeitos da TRH sobre a estrutura cerebral em mulheres na menopausa recente são dependentes da formulação, da via de administração e de sua interação com o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. Análises feitas por Kling et al. (2020) sugerem que a associação entre maiores reduções nos níveis de FSH e menores aumentos no VHSB observada exclusivamente no grupo tratado com estradiol transdérmico (tE2) sugere que essa formulação exerce um impacto mais eficiente sobre os mecanismos de retroalimentação hormonal e, consequentemente, sobre processos relacionados à integridade da substância branca ao longo do tempo. Este dado é corroborado por Kantarci et al. (2018) que demonstraram uma elevação mais rápida do VHSB em mulheres com uso de estrógeno conjugado de equinos (oCEE) quando comparados ao tE2, além de uma menor deposição de A β em mulheres em uso de tE2.

Esses dados reforçam que a TRH não deve ser interpretada como uma intervenção uniformemente benéfica ou prejudicial ao cérebro feminino. Ao contrário, seus efeitos podem depender criticamente do *timing* biológico, da formulação hormonal, da dose, da via de administração e da vulnerabilidade individual. Dessa maneira, surge a necessidade de uma abordagem personalizada da terapia hormonal, especialmente quando se consideram desfechos neuropsiquiátricos e cognitivos.

5.4 Limitações dos estudos

Embora apontem para evidências importantes no que diz respeito aos efeitos da TM sobre o encéfalo, os artigos analisados apresentam algumas limitações que dificultam a comparação entre estudos e a tomada de conclusões. Um dos pontos a se destacar é a variação do número amostral entre os estudos avaliados. Diversas pesquisas se basearam em amostras relativamente pequenas, com menos de 100 mulheres analisadas (n=40, Kim; Park; Jeong, 2018; n=95, Jayachandran et al., 2020; n=35, Moir et al., 2023; n=42, Kim et al., 2024), enquanto outros estudos utilizaram amostragens amplas, como Than et al. (2021) com dados de 2.057 mulheres na peri e pós-menopausa e 2.165 homens, ou ainda Steventon et al. (2023) com dados de 10.924 mulheres na pós-menopausa. Considerando que as respostas às alterações hormonais da TM podem ser individuais e que respostas neuroendócrinas podem variar de acordo com diversos fatores, como idade, etnia, presença de comorbidades, entre outros, números amostrais reduzidos dificultam a generalização das respostas observadas.

Outra divergência observada foi a falta de padronização para classificação de pré-, peri e pós-menopausa entre os estudos. Jayachandran et al. (2020) e King et al. (2020), por exemplo, incluíram no mesmo grupo mulheres que estavam entre 6 meses à 3 anos sem menstruar; entretanto, a menopausa é marcada por 12 meses de amenorreia. Já o estudo de Than et al. (2021), considerou mulheres da peri e pós-menopausa como um único grupo experimental, impedindo a diferenciação das alterações sofridas em cada uma dessas fases. Além disso, outros autores não especificaram os critérios de classificação desses grupos, como o estudo de Saleh et al. (2023) que incluiu mulheres acima de 50 anos de idade, sem classificação de acordo com a fase da TM.

Os estudos que avaliaram a utilização de TRH também apresentam limitações procedimentais importantes, sendo observadas diferentes formulações, dosagens via de administração e tempo de uso. Estudo de Kim et al. (2018) e Saleh et al. (2023), por exemplo, utilizam dados de mulheres que estavam em TRH com uma variedade significativa de formulações diferentes, sem especificar dosagens ou tempo de uso. Já o estudo de Steventon et al. (2023) utiliza dados de um grande banco de dados, sem especificar qual/is TRHs foram utilizadas pelas mulheres avaliadas em seu estudo. Estas discrepâncias tornam a comparação entre os resultados dos diferentes estudos complexa e, por vezes, impossível de ser realizada.

Outro ponto a se destacar é o uso do cérebro masculino como controle para a avaliação dos efeitos da TM sobre o cérebro feminino realizado em diversos estudos aqui apresentados (Mosconi et al., 2021; Than et al., 2021; Jett et al., 2022). Apesar de ser uma estratégia experimental válida, é importante reconhecer que o envelhecimento cerebral masculino não corresponde a um controle para o envelhecimento do cérebro feminino, pois homens e mulheres apresentam organizações biológicas, hormonais e metabólicas distintas, que modulam de forma diferente a trajetória do desenvolvimento e do envelhecimento cerebral ao longo da vida. Comparar o encéfalo da mulher em TM com o de um homem da mesma faixa etária não isola o efeito da menopausa pois estamos analisando cérebros que se desenvolveram de forma diferente, sob influência de hormônios diferentes e que podem, de fato, envelhecer também de maneira diferente, independente das alterações hormonais.

A compreensão adequada do envelhecimento do cérebro feminino requer estudos longitudinais conduzidos exclusivamente com mulheres, capazes de acompanhar mudanças intraindividuais ao longo do tempo. Portanto, reconhecer o cérebro feminino

como um sistema biológico distinto, com trajetórias próprias de envelhecimento, é essencial para avançar na neurociência do envelhecimento e desenvolver estratégias mais precisas de prevenção e intervenção para mulheres.

6 CONCLUSÃO

A TM representa um momento único na vida da mulher, marcado pela queda hormonal e seus efeitos no organismo feminino, incluindo a aceleração do envelhecimento cerebral. As evidências apontam que este período está associado à alterações morfológicas cerebrais significativas, como a diminuição do volume de substância cinzenta em várias regiões importantes para as funções cognitivas, memória e modulação emocional, aumento do volume das hiperintensidades da substância branca, o que torna o cérebro mais susceptível à demência, e a reorganização metabólica e bioenergética. A TRH pode exercer efeito neuroprotetor quando iniciada no momento certo com formulação e dosagens adequadas. Mais estudos, especialmente aqueles longitudinais, são necessários para determinar os efeitos da menopausa no envelhecimento do cérebro feminino.

REFERÊNCIAS

- ALBERT, K. et al. Estrogen enhances hippocampal gray-matter volume in young and older postmenopausal women: a prospective dose-response study. **Neurobiology of Aging**, v. 56, p. 1-6, 2017.
- ALBLOOSHI, S.; TAYLOR, M.; GILL, N. Does menopause elevate the risk for developing depression and anxiety? Results from a systematic review. **Australasian Psychiatry**, v. 31, n. 2, p. 165-173, 2023.
- AMBIKAIRAJAH, A. et al. Age, menstruation history, and the brain. **Menopause**, v. 28, n. 2, p. 167-174, 2020.
- CAVANNA, A. E.; TRIMBLE, M. R. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. **Brain**, v. 129, n. 3, p. 564-583, 2006.
- GIZEWSKI, E. R. et al. There are differences in cerebral activation between females in distinct menstrual phases during viewing of erotic stimuli: a fMRI study. **Experimental Brain Research**, v. 174, n. 1, p. 101-108, 2006.
- GRACIA, C. R. et al. Predictors of decreased libido in women during the late reproductive years. **Menopause**, v. 11, n. 2, p. 144-150, 2004.
- HOEKZEMA, E. et al. Pregnancy leads to long-lasting changes in human brain structure. **Nature Neuroscience**, v. 20, n. 2, p. 287-296, 2017.
- JAYACHANDRAN, M. et al. Menopausal hormone therapy, blood thrombogenicity, and development of white matter hyperintensities in women of the Kronos Early Estrogen Prevention Study. **Menopause**, v. 27, n. 3, p. 305-310, 2020.
- JETT, S. et al. Sex and menopause impact 31P-Magnetic Resonance Spectroscopy brain mitochondrial function in association with 11C-PiB PET amyloid-beta load. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 22087, 2022.
- KANTARCI, K. et al. Brain structure and cognition 3 years after the end of an early menopausal hormone therapy trial. **Neurology**, v. 90, n. 16, p. e1404-e1412, 2018.
- KIM, G.-W. et al. Altered brain morphology and functional connectivity in postmenopausal women: automatic segmentation of whole-brain and thalamic subnuclei and resting-state fMRI. **Aging (Albany NY)**, v. 16, n. 6, p. 4965, 2024.
- KIM, G.-W.; PARK, K.; JEONG, G.-W. Effects of sex hormones and age on brain volume in post-menopausal women. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 15, n. 5, p. 662-670, 2018.
- KIM, T.-H. et al. Gray matter differences associated with menopausal hormone therapy in menopausal women: a DARTEL-based VBM study. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 1401, 2023.

KLING, J. M. et al. Associations of pituitary-ovarian hormones and white matter hyperintensities in recently menopausal women using hormone therapy. **Menopause**, v. 27, n. 8, p. 872-878, 2020.

LU, W. et al. Effect of sex hormones on brain connectivity related to sexual function in perimenopausal women: a resting-state fMRI functional connectivity study. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 16, n. 5, p. 711-720, 2019.

MAIOLI, S. et al. Estrogen receptors and the aging brain. **Essays in biochemistry**, v. 65, n. 6, p. 913-925, 2021.

MELO, C. S. B. et al. Declínio cognitivo e perimenopausa: revisão sistemática. **Reprodução & Climatério**, v. 32, n. 2, p. 132-137, 2017.

MOIR, M. E. et al. Age at natural menopause impacts cerebrovascular reactivity and brain structure. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 324, n. 2, p. R207-R215, 2023.

MOSCONI, L. et al. Menopause impacts human brain structure, connectivity, energy metabolism, and amyloid-beta deposition. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 10867, 2021.

NELSON, H.D. Menopausa. **The Lancet**, v. 371, p. 760-770, 2008.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Menopausa**, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>. Acesso em: 06 ago. 2025.

OVBIAGELE, B.; SAVER, J. L. Cerebral white matter hyperintensities on MRI: current concepts and therapeutic implications. **Cerebrovascular Diseases**, v. 22, n. 2-3, p. 83-90, 2006.

SALEH, R. N. M. et al. Hormone replacement therapy is associated with improved cognition and larger brain volumes in at-risk APOE4 women: results from the European Prevention of Alzheimer's Disease (EPAD) cohort. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 15, n. 1, p. 10, 2023.

SCAVELLO, I. et al. Sexual health in menopause. **Medicina**, v. 55, n. 9, p. 559, 2019.

SCHNEIDER-MATYKA, D. et al. The effect of tryptophan and serotonin levels on the severity of depressive and climacteric symptoms in perimenopausal women. **European Review for Medical & Pharmacological Sciences**, v. 25, n. 9, p. xx-xx, 2021.

SEOK, J.-W.; SOHN, J.-H.; CHEONG, C. Neural substrates of sexual arousal in heterosexual males: event-related fMRI investigation. **Journal of Physiological Anthropology**, v. 35, n. 1, p. 8, 2016.

SHARMA R. et al. **White Matter Lesions**. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

STEVENTON, J. J. et al. Menopause age, reproductive span and hormone therapy duration predict the volume of medial temporal lobe brain structures in postmenopausal women. **Psychoneuroendocrinology**, v. 158, p. 106393, 2023.

THAN, S. et al. Interactions between age, sex, menopause, and brain structure at midlife: a UK Biobank study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 106, n. 2, p. 410-420, 2021.

TÖRE, F. K.; NACAR, G.; AĞRALI, C. The relationship between anxiety, depression, and menopausal symptoms in postmenopausal women. **Menopause**, p. 10.1097, 2025.

ZHANG, T. et al. Effects of hormone therapy on brain volumes changes of postmenopausal women revealed by optimally-discriminative voxel-based morphometry. **PLoS One**, v. 11, n. 3, p. e0150834, 2016.

ZHANG, X.-X. et al. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. **The Journal of Prevention of Alzheimer's disease**, v. 8, n. 3, p. 313-321, 2021.