

DEFICIÊNCIA ESTROGÊNICA PÓS-OVARIETOMIA E ATIVAÇÃO DE VIAS NEUROINFLAMATÓRIAS NA FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Costa LL1, Barcelos GF1, Vilela LM1, Oliveira ALC1, Silva LF1, Reis ST2

1 Acadêmicos do curso de Medicina da faculdade Atenas Passos; 2 Docente da faculdade Atenas Passos

Lavinialaracosta12@gmail.com

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva caracterizada por declínio cognitivo e constitui a forma mais comum de demência em idosos (1). Neuropatologicamente, apresenta acúmulo de beta amiloide (BA) e proteína tau hiperfosforilada, contribuindo para degeneração neuronal e disfunção sináptica (1). Evidências indicam que disfunção mitocondrial e ativação inflamatória participam da progressão da DA (2). O estrogênio, especialmente o dezessete beta estradiol (E2), exerce efeitos neuroprotetores associados à sobrevivência neuronal (1,2). A deficiência estrogênica induzida por ovariectomia é modelo experimental para investigar deposição amiloide e inflamação (1,2). **Objetivos:** Analisar evidências experimentais sobre como a deficiência estrogênica pós-ovariectomia influencia a ativação de vias neuroinflamatórias na DA, avaliando efeitos sobre BA, proteína tau, inflamação e neurodegeneração. **Método:** Revisão conduzida segundo diretrizes PRISMA e estratégia PICO. A busca foi realizada nas bases PubMed, BVS e LILACS, com descritores combinados por operadores booleanos. Foram incluídos estudos experimentais in vivo e in vitro dos últimos dez anos que avaliassem deposição amiloide, proteína tau, inflamação, apoptose ou disfunção mitocondrial. Foram identificados 21079 registros e selecionados 10 estudos após triagem no software Rayyan. **Discussão:** A modulação de receptores estrogênicos regula vias ligadas à sobrevivência neuronal e resposta inflamatória (3). A deficiência hormonal aumenta a deposição de beta amiloide e acúmulo proteico associado à neurodegeneração (4,5). O uso de estradiol reduz apoptose e melhora a função mitocondrial (6). A privação estrogênica eleva citocinas inflamatórias e ativa células gliais (7,8). Agonistas do receptor GPR quarenta demonstram potencial neuroprotetor (9) e favorecem regulação proteica neuronal (10). **Conclusão:** A deficiência estrogênica pós ovariectomia contribui para a ativação de vias neuroinflamatórias na DA, favorecendo acúmulo proteico e degeneração neuronal. A modulação dos receptores estrogênicos mostrou efeitos neuroprotetores relevantes, sugerindo potencial terapêutico baseado no controle inflamatório cerebral.

Palavras chave: “Doença de Alzheimer”, “estrogênio”, “ovariectomia”, “neuroinflamação”

Referências bibliográficas :

1. Sarvari M, Kallo I, Hrabovszky E, Solymosi N, Liposits Z. Ovariectomy and subsequent treatment with estrogen receptor agonists tune the innate immune system of the hippocampus in middle-aged female rats. *PLoS One*. 2014;9(2):e8854.
2. Li YZ, Liu YJ, Zhang W, Luo SF, Zhou X, He GQ. Combined treatment with valproic acid and estrogen has neuroprotective effects in ovariectomized mice with Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2021;16(10):2078–2085. doi:10.4103/1673-5374.308103.
3. Tian Z, Fan J, Zhao Y, Bi S, Si LH, Liu Q. Estrogen receptor beta treats Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2013;8(5):420-426.
4. Yun J, Jeon JH, Hwang CJ, Choi DY, Im HS, Kim JY, et al. Estrogen deficiency exacerbates A β -induced memory impairment through enhancement of neuroinflammation, amyloidogenesis and NF- κ B activation in ovariectomized mice. *Brain Behav Immun*. 2018;73:282–293. doi:10.1016/j.bbi.2018.05.013.
5. Petanceska SS, Nagy V, Frail D, Gandy S. Ovariectomy and 17 β -estradiol modulate the levels of Alzheimer's amyloid β peptides in brain. *Exp Gerontol*. 2000;35(9-10):1317-1325.
6. Mishra P, Esfahani EK, Fernyhough P, Albensi BC. Estradiol prevents amyloid beta-induced Mitochondrial dysfunction and neurotoxicity in Alzheimer's disease via AMPK-dependent Suppression of NF- κ B signaling. *Int J Mol Sci*. 2025;26:6203. Doi:10.3390/ijms26136203.
7. Benedusi V, Meda C, Della Torre S, Monteleone G, Vegeto E, Maggi A. A lack of ovarian function increases neuroinflammation in aged mice. *Endocrinology*. 2012;153(6):2777–2788. doi:10.1210/en.2011-1925.
8. Vegeto E, Belcredito S, Ghisletti S, Meda C, Etteri S, Maggi A. The endogenous estrogen status regulates microglia reactivity in animal models of neuroinflammation. *Endocrinology*. 2006;147(5):2263–2272. doi:10.1210/en.2005-1330.
9. Lyu J, Zhu D, Wang Z, Fang J, Zhao Y, Ma L, et al. Vincamine as a GPR40 agonist shows Potential in treating female Alzheimer's disease. *Phytomedicine*. 2026;152:157855. Doi:10.1016/J.phymed.2026.157855.
10. Costa AJ, Oliveira RB, Wachilewski P, Nishino S, Bassani SB, Stilhano RS, et al. Membrane estrogen receptor ER α activation improves tau clearance via autophagy induction in a tauopathy cell model. *Brain Res*. 2022;1795:148079. doi:10.1016/j.brainres.2022.148079.