

MENNO

Das teorias evolucionárias
aos mecanismos cerebrais

APARTIR DE FOTO DE JOSÉ GREGÓRIO SÁNCHEZ DUARTE / FREEIMAGES

PAUSA

Universal na espécie humana, a menopausa é mencionada em relatos já na Grécia Antiga. Apesar de bastante investigada, essa fase de vida da mulher – seus sintomas e danos, bem como a sua origem – é ainda pouco compreendida. Estudos recentes mostram que a redução na produção de hormônios nesse período provoca alterações celulares com implicações cerebrais importantes. A busca pela elucidação desses mecanismos pode ajudar a encontrar alternativas terapêuticas eficazes.

Angela Wyse

*Departamento de Bioquímica,
Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS),
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)*

O desenvolvimento da espécie humana ocorre de forma muito diferenciada entre os gêneros, dadas as suas diferenças anatômicas, bioquímicas e fisiológicas. Homens e mulheres não envelhecem da mesma maneira. Na mulher, o organismo desenvolveu uma estratégia de interrupção reprodutiva, que a leva a viver mais de um terço de sua vida na condição de infertilidade – a chamada menopausa.

A palavra tem origem grega (*mens*=mês e *pausis*=parada). Mas, segundo alguns autores, como os sociólogos britânicos Mike Hepworth e Mike Featherstone, essa denominação foi adotada por médicos franceses a partir do século 18. Antes disso, essa condição era conhecida popularmente por ‘período de mundança de vida’. Na espécie humana, a menopausa é universal. >>>

TEORIAS EVOLUCIONÁRIAS Há relatos sobre a menopausa já na Grécia Antiga – é mencionada, por exemplo, em textos de Aristóteles (384-322 a.C.). Essa fase de vida da mulher – seus sintomas e danos, principalmente cerebrais, bem como a sua origem – é bastante investigada, mas, ao mesmo tempo, pouco compreendida.

A maioria dos animais se reproduz até a morte. Na espécie humana, entretanto, ocorre essa interrupção: as fêmeas podem sobreviver por muito tempo depois de cessar a fase reprodutiva, e esse longo período de vida pós-menopausa distingue os humanos de outros primatas.

O significado adaptativo da menopausa em mulheres de meia-idade há muito tempo tem chamado a atenção dos antropólogos evolutivos. Esses pesquisadores vêm questionando os motivos pelos quais a natureza desenvolveu essa estratégia não reprodutiva tão precocemente para as mulheres, uma vez que a interrupção da menstruação costuma ocorrer por volta da metade de suas vidas.

Existem algumas teorias que tentam explicar esse longo período de infertilidade. Uma delas, a teoria da avó – sustentada pela antropóloga britânica Ruth Mace, a norte-americana Kristen Hawkes e pela psicóloga norte-americana Barry Kuhle –, sugere que a menopausa teria surgido evolutivamente para evitar ‘competir’ em termos reprodutivos com a geração seguinte. As adversidades ambientais, marcadas pela escassez de alimentos, teriam feito com que as mulheres mais novas preferissem apostar em seus próprios filhos, que carregavam seus genes, do que ajudar as mulheres mais velhas a criarem os seus. Esse comportamento, com o passar do tempo, teria levado as avós a perderem a capacidade de procriar em

favor de gerações mais novas. Essa adaptação, decorrente da seleção natural, teria beneficiado o fenômeno da menopausa.

Segundo a teoria da avó, a seleção natural teria beneficiado as crias das mulheres mais novas, que tinham mais chance de sobreviver e de serem cuidadas, pois, se as mulheres de meia-idade ancestrais engravidassem na mesma época em que suas filhas ou noras, elas enfrentariam maiores riscos de morte na gravidez e na infância de seus filhos do que as mulheres mais jovens. Outro resultado evolutivo dessa teoria é permitir que as avós, com mais conhecimentos sobre as adversidades da vida, se dediquem aos seus netos, protegendo-os. Assim, as mulheres maduras, auxiliando a criar os filhos de seus filhos, cuidariam da sobrevivência da família.

A teoria da avó é muito criticada por alguns pesquisadores. A finlandesa Mirkka Lahdenperä e colegas publicaram, em 2011, artigo em que defendem que, embora as mães sejam obrigadas a garantir a sobrevivência da prole, a perda materna poderia ser compensada por outros membros da família. Os autores sugerem ainda que os efeitos maternos na prole dependente não são suficientes para explicar a manutenção da menopausa ou a vida útil pós-reprodutiva prolongada na mulher. Os pesquisadores argumentam que o período não reprodutivo pode ser um fenômeno potencialmente adaptativo, porque o investimento em uma nova concepção na maturidade poderia arriscar a própria sobrevivência.

O biólogo canadense Richard A. Morton e colegas também criticaram a teoria da avó em artigo de 2013, na *PloS Computational Biology*. Eles sugerem que, em vez de a idade levar à infertilidade, seriam os homens os responsáveis pela menopausa – ou seja, a preferência masculina pelas mulheres mais jovens teria levado à falta de acasalamento e reprodução nas mulheres maduras, provocando mutações genéticas que resultariam na menopausa. Segundo esse grupo de pesquisadores, se não houvesse uma preferência dos homens pelas mulheres mais jovens, as mulheres maduras se reproduziriam como os homens, por toda a vida.

Alguns cientistas também discordam dessa última teoria, destacando que outros primatas que passam pelo fenômeno da menopausa têm uma vida curta após o surgimento da fase não reprodutiva. Por que a primata fêmea não vive por um longo período após a fase reprodutiva, como as mulheres? Segundo esses pesquisadores, a interrupção da vida reprodutiva em primatas superiores sempre chegou antes do término do tempo de vida, e os avanços da sociedade moderna seriam os responsáveis pelas mulheres viverem mais tempo após a menopausa. Mas isso não explica, por exemplo, por que os homens continuam férteis por toda a vida.

Enfim, o quebra-cabeça das razões evolucionárias para explicar por que as mulheres têm uma vida pós-reprodutiva tão longa continua a ser estudado e debatido.

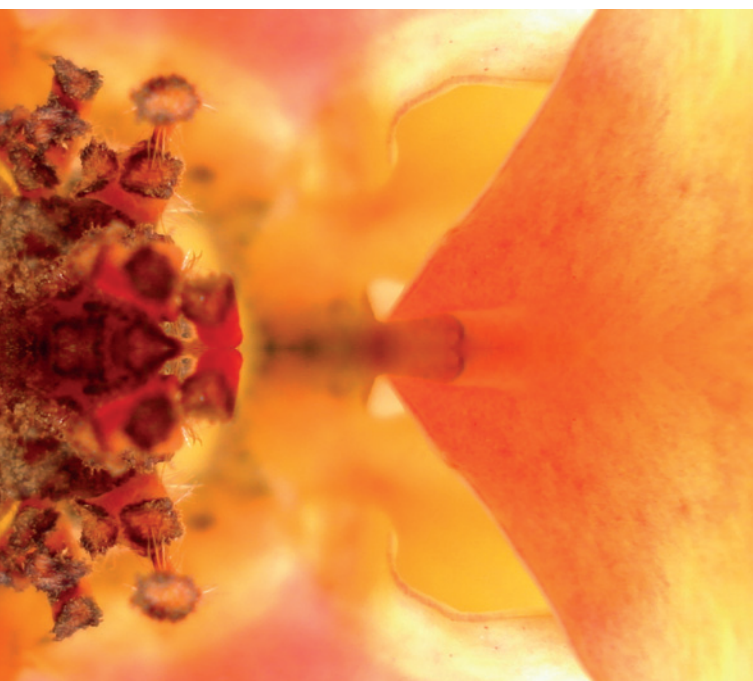
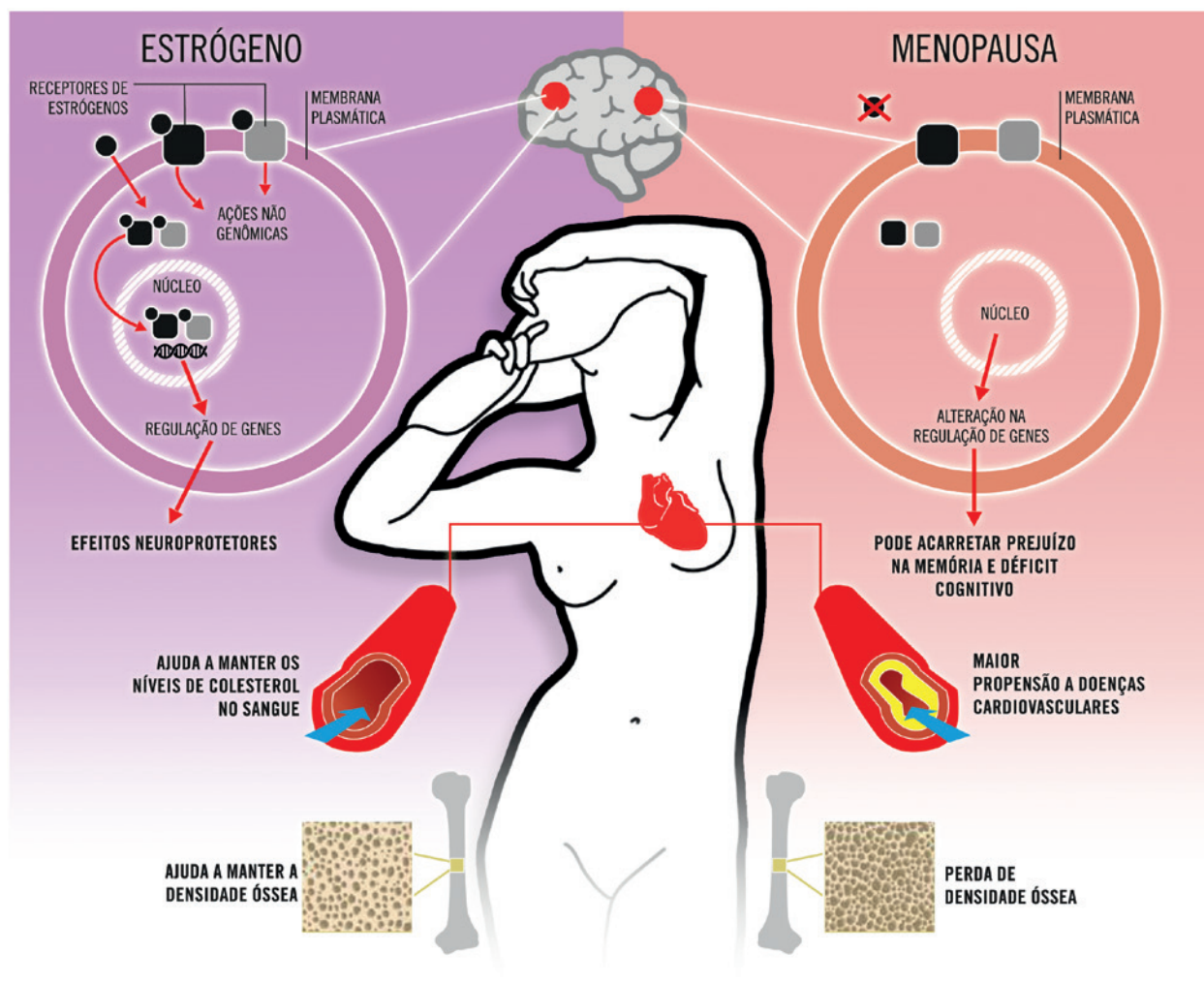


FOTO: JOSÉ GREGORIO SANCHEZ DIARTE / FREEMARKS



Com a menopausa, os níveis de estrogênio caem abruptamente, desencadeando problemas, como perda óssea, prejuízo na memória e na cognição

MECANISMOS CEREBRAIS Devido ao aumento da expectativa de vida e ao período constante em que as mulheres entram na menopausa, estima-se que elas vão passar mais de três décadas de suas vidas no período pós-reprodutivo. Assim, a saúde e o bem-estar dessas mulheres passaram a se tornar um problema de saúde pública em todo o mundo, razão pela qual tem crescido o número de estudos que buscam entender a neurobiologia da menopausa e os mecanismos envolvidos.

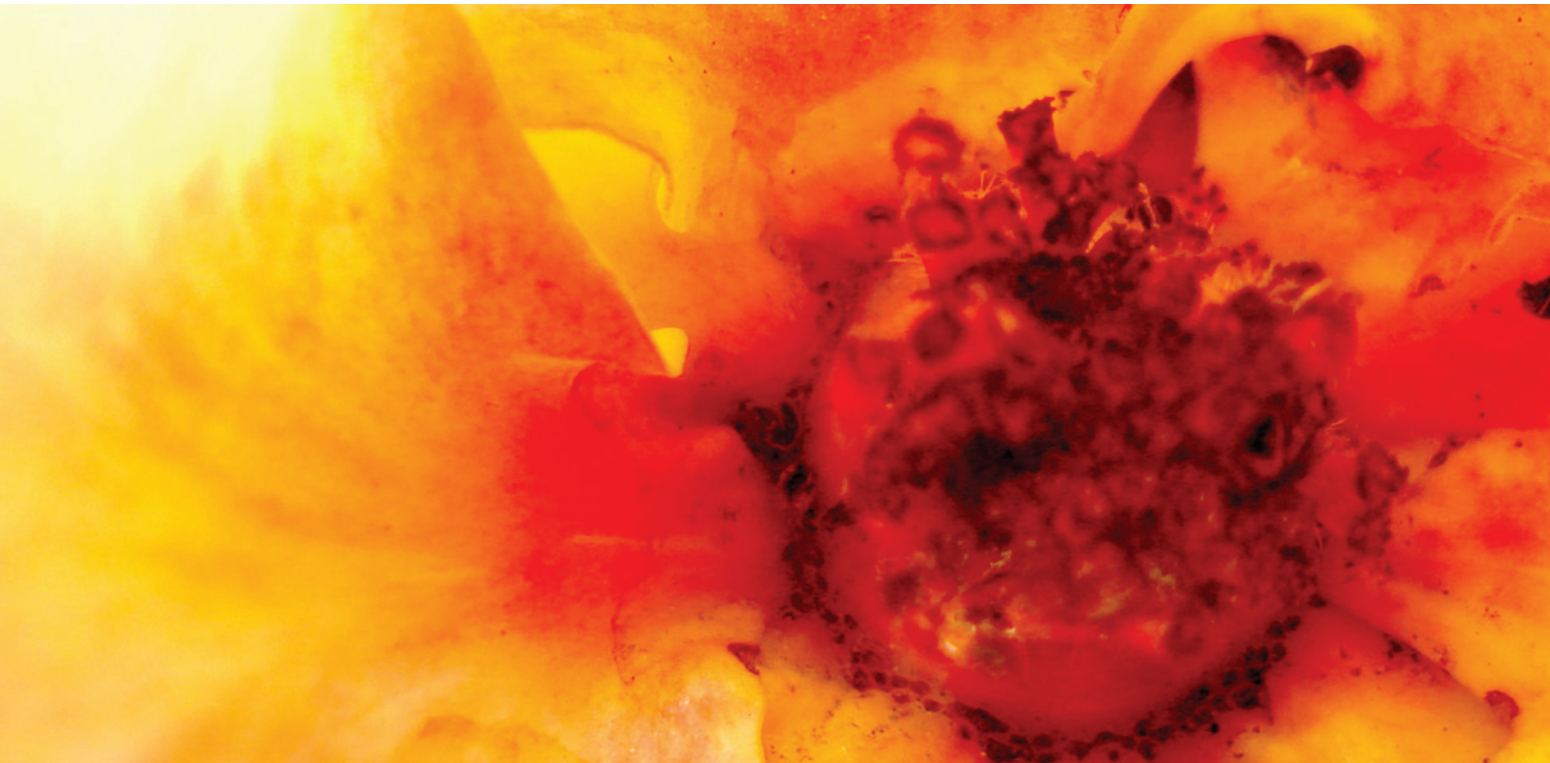
Apesar de a menopausa ser um processo biológico natural na espécie humana, que ocorre pela redução da secreção de hormônios ovarianos, principalmente o estrogênio, essa condição fisiológica pode ser um fator de risco para a saúde feminina, uma vez que o estradiol, o mais abundante e potente dos estrogênios, tem ações não reprodutivas em diversos sistemas fisiológicos, incluindo efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. Evidências acumuladas ao longo dos últimos 25 anos mostram que o estradiol afeta processos como a diferenciação sexual, o humor e a memória em animais e humanos. Com a me-

nopausa, os níveis de estrogênio circulantes despencam, e isso faz com que algumas mulheres sintam que seus cérebros não estão cooperando com a formação de suas memórias, incluindo as memórias espacial e verbal (figura).

Nesse contexto, foi estabelecido recentemente que o estradiol pode agir em receptores da membrana das células para ativar mecanismos de sinalização intracelulares que alteram a função celular em regiões cerebrais importantes envolvidas nos mecanismos de memória, como o hipocampo. Outro fato interessante foi a descoberta de que os hormônios sexuais são neuroesteroides, isto é, tanto os estrogênios quanto os androgênios podem ser sintetizados em áreas do cérebro e, assim, rapidamente alterar a cognição e outras funções neurais.

As funções fisiológicas e as implicações desse mecanismo de ação dos estrogênios são ainda pouco conhecidas, mas constituem uma nova área de investigação. Assim, o estradiol, em particular, tem um rico repertório de possíveis mecanismos que podem influenciar a cognição.

>>>



Algumas mulheres na menopausa podem apresentar sintomas com implicações graves e prejudiciais para sua qualidade de vida. Entre esses sinais, podemos citar: calorões, aumento do peso corporal, redução da massa muscular e óssea, déficit cognitivo, depressão e aparecimento de distúrbios cardio e cerebrovasculares, bem como doenças neurodegenerativas e neoplasias, cujos mecanismos ainda não estão completamente esclarecidos. Acredita-se que o déficit na produção dos hormônios sexuais, principalmente estrogênios, seja um dos principais responsáveis por tais sintomas.

Estima-se que 15% a 50% das mulheres nessa fase da vida manifestem sintomas depressivos, sendo que a maior tendência à depressão tem sido atribuída ao medo de envelhecer e à carência afetiva, já que esse período coincide com a independência dos filhos, a morte de familiares e a aposentadoria – situações que requerem ajustes emocionais. Estudos recentes mostram que o estradiol previne os efeitos deletérios do cortisol, conhecido como o hormônio do estresse. Portanto, na menopausa, com a diminuição do estradiol, o hormônio do estresse ficaria livre para causar mudanças cerebrais, incluindo prejuízos na memória.

BIOLOGIAS LOCAIS Foi sugerido que os sintomas associados à menopausa variam culturalmente. Em vez de universalidade, deveria-se pensar em termos de ‘biologias locais’, que refletem as diferentes condições sociais e físicas da vida das mulheres de uma sociedade para

outra. Asiáticas, por exemplo, apresentam menor prevalência de sintomas na menopausa do que as mulheres de países ocidentais.

Nosso grupo de pesquisa ‘Neuroproteção e doenças neurometabólicas’, do Departamento de Bioquímica do ICBS da UFRGS, investiga os mecanismos da homocisteína – aminoácido não proteico que pode ser neurotóxico. Níveis elevados de homocisteína estão associados a uma dieta pobre em ácido fólico, vitamina B6 e B12. Acreditamos que um dos fatores que podem interferir, pelo menos em parte, na melhor qualidade de vida das mulheres asiáticas seja o fato de elas terem uma dieta à base de legumes, soja e peixes, rica naqueles nutrientes.

A soja tem baixa concentração de metionina, um aminoácido que contém enxofre e está altamente presente na proteína animal, incluindo a carne vermelha. O metabolismo da metionina tem importantes funções celulares, mas, quando em excesso, pode ser prejudicial, porque sua degradação aumenta a concentração de homocisteína – fator de risco para a depressão, doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e outras.

Na dieta asiática, estão presentes legumes e frutas que são muito importantes por conterem vitaminas, como o ácido fólico, encontrado em brócolis, lentilhas, alface, abacate etc. Os peixes, incluindo o salmão, ricos em vitamina B12, também são amplamente consumidos pelos asiáticos. Essa vitamina e o ácido fólico são fundamentais para o metabolismo da metionina, reduzindo os níveis de homocisteína.



Estudos mostram que os teores de homocisteína estão elevados no sangue de mulheres na menopausa. A vitamina B12 também é encontrada em outras proteínas de origem animal, incluindo a carne vermelha, a qual também é rica em metionina que, conseqüentemente, pode aumentar os níveis de homocisteína.

TRATAMENTOS Independentemente da hipótese acima, acredita-se que a dieta (carboidratos de baixo teor glicêmico, frutas e legumes), atividade física, vida social e sexualidade, bem como uma maior compreensão da neurobiologia da menopausa, são importantes para a qualidade de vida da mulher. No entanto, embora a menopausa não seja considerada uma doença, muitas vezes é necessário lançar mão de tratamento para aliviar os sintomas e evitar o desenvolvimento de doenças associadas.

A terapêutica de substituição hormonal, conhecida por ser eficaz na melhora dos sintomas, pode ter efeitos secundários indesejáveis, como câncer e doenças cardiovasculares. Estudos clínicos e pré-clínicos vêm investigando os mecanismos das alterações teciduais da menopausa de modo a abrir possibilidades de tratamentos alternativos.

Nesse contexto, nosso grupo vem observando há uma década alterações bioquímicas e comportamentais em animais submetidos ao modelo experimental de menopausa, incluindo a indução do estresse oxidativo, mudanças nas atividades de enzimas (catalisadores biológicos de grande importância para as funções celulares), bem como déficits de memória.

Mais recentemente, temos verificado uma mudança na bioenergética cerebral, com diminuição de 20% a 30% nos níveis de adenosina trifosfato (ATP), a moeda energética de todas as células do organismo. Portanto, por ser o ATP essencial às células, sua diminuição provoca um prejuízo nas funções celulares, incluindo as neuronais.

Esses resultados, somados a outros já encontrados por diferentes grupos de pesquisa no mundo, sugerem que nossos achados podem estar relacionados, pelo menos em parte, com o prejuízo na memória e a maior incidência de depressão e outras doenças cerebrais, como a doença de Alzheimer, em mulheres na menopausa.

No entanto, salientamos que o prejuízo na moeda energética cerebral encontrada na menopausa experimental – se confirmada em estudos clínicos – poderia ser amenizada se fatores ambientais como estresse, fumo, álcool, sedentarismo e dieta inadequada fossem evitados, uma vez que esses hábitos também contribuem para a diminuição da produção de ATP.

Além disso, nosso grupo de pesquisa tem buscado novas estratégias de terapia que possam, no futuro, ser utilizadas como alternativas adjuvantes para amenizar os sintomas da menopausa e, portanto, aprimorar a qualidade de vida da mulher.

Recentemente, fomos convidados por pesquisadores do Instituto de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital Nacional de Londres a escrever um capítulo de um livro que se intitula 'Menopausa e disfunção mitocondrial: o valor da coenzima Q10', o qual faz uma revisão da literatura sobre novas perspectivas para estratégias com potencial terapêutico, enfatizando o uso da coenzima Q10 como substância protetora de danos relacionados à menopausa. **CH**

Sugestões para leitura

FEATHERSTONE M., HEPWORTH M. 'The history of the male menopause 1848-1936', *Maturitas*, 7(3):249-57, 1985.

FONSECA, C. R. 'Os segredos evolutivos do orgasmo feminino', *Ciência Hoje* n° 273, pp. 20-27, 2010. (<http://cienciahoje.uol.com.br/revista-ch/2010/273/os-segredos-evolutivos-do-orgasmo-feminino/?searchterm=orgasmo>)

HAWKES K. 'Human longevity: the grandmother effect', *Nature*, 428:128-129, 2004.

SIEBERT C., KOLLING J., SCHERER E.B., SCHMITZ F., DA CUNHA M.J.,

MACKEDANZ V., DE ANDRADE R.B., WANNMACHER C.M., WYSE A.T. 'Effect of physical exercise on changes in activities of creatine kinase, cytochrome C oxidase and ATP levels caused by ovariectomy', *Metabolic Brain Disease*, 29:825-835, 2014.

MORTON R.A., STONE J.R., SINGH R.S. 'Mate choice and the origin of menopause', *PLoS Comput Biol.*, 9(6):e1003092, 2013.