



## Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



### Artigo de revisão

# Declínio cognitivo e perimenopausa: revisão sistemática



Carolina Soares Barros de Melo<sup>a,\*</sup>, Thaís Salles de Souza<sup>a</sup>, Laura Inácio Teodoro<sup>a</sup>, Sara Legramanti<sup>a</sup>, Stéfanie Venturini Fanton<sup>a</sup> e Sarah Rückl<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas), Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

#### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 6 de novembro de 2016

Aceito em 26 de novembro de 2016

On-line em 18 de março de 2017

Palavras-chave:

Cognição

Perimenopausa

Climatério

#### R E S U M O

A perimenopausa é caracterizada por diminuição dos hormônios sexuais e redução de sua atuação no sistema nervoso central, o que resulta em sintomas neurológicos, como alterações vasomotoras, do humor, do sono e da cognição. A literatura mostra-se controversa em relação ao momento e ao tipo de alteração cognitiva relacionada à perimenopausa. Portanto, o objetivo deste estudo é revisar a literatura científica para identificar o momento e as alterações cognitivas mais comuns desse período. Foi feita uma busca nas bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo com os descritores *menopause*, *perimenopause* e *cognition*. A partir dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados nove artigos. Os resultados demonstraram que existe uma relação direta entre redução dos hormônios sexuais e declínio cognitivo. As memórias episódica, visual e verbal, a fluência verbal, a atenção e a velocidade de processamento foram as funções mais afetadas. Entretanto, a maioria dos estudos demonstrou vieses de seleção e diagnóstico. Conclui-se que a perimenopausa está relacionada a alterações cognitivas. É importante ressaltar que com o envelhecimento da população e o consequente aumento do número de mulheres na perimenopausa, o desenvolvimento de mais estudos substanciais sobre o tema é imprescindível, de modo a não só investigar o declínio cognitivo, mas desenvolver abordagens clínicas e terapêuticas de sucesso.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Cognitive decline and perimenopause: systematic review

#### A B S T R A C T

Perimenopause is characterized by a decrease in sexual hormones and a reduction of their activities in the central nervous system, which results in neurological symptoms such as vasomotor dysregulation, mood alterations, sleep and cognition disorders. The literature is controversial about the timing and type of cognitive disorders related to perimenopause.

Keywords:

Cognition

Perimenopause

Climateric

\* Autor para correspondência.

E-mail: [carolsbmelo@yahoo.com.br](mailto:carolsbmelo@yahoo.com.br) (C.S. Melo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2016.11.001>

1413-2087/© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Therefore, the aim of this study was to review the scientific literature to identify the period and the most common cognitive disorders related to the perimenopause. The databases Pubmed, Lilacs and Scielo were searched with the descriptors menopause, perimenopause and cognition. Considering the inclusion and exclusion criteria, nine articles were selected. The results showed that there is a direct relation between sexual hormones reduction and cognitive decline. Episodic, visual and verbal memories, verbal fluency, attention and processing speed were the most affected functions. However, most of the studies showed selection and diagnoses biases. In conclusion, the perimenopause is related to cognitive decline. It is important to highlight that because of the population ageing and consequent increase in the number of women in the perimenopause, the development of more robust studies is necessary in order to not only investigate the cognitive decline, but to also develop clinical and therapeutic approaches of success.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

---

## Introdução

A perimenopausa é um período fisiológico no qual a mulher começa a apresentar sinais e sintomas sugestivos da perda da função ovariana. Esse fenômeno natural ocorre geralmente após os 43 anos e só cessa após a adaptação do organismo à ausência hormonal.<sup>1</sup> Já a menopausa é a última menstruação espontânea, é confirmada apenas depois de um ano desde o último evento menstrual.<sup>2</sup>

A perimenopausa pode ser considerada uma síndrome neurológica transicional por afetar a regulação da temperatura corporal, a cognição, o humor e o sono.<sup>3</sup> Cerca de 60% das mulheres apresentam alterações cognitivas, que englobam prejuízos na concentração, memória e função executiva.<sup>4</sup>

Cognição é definida como o processo de obter, organizar e usar o conhecimento intelectual<sup>5</sup> e caracterizada, também, como um processo mental que gera informação nova ou experiencial.<sup>6</sup> Por sua vez, ela envolve as fases do processo de informação, como a aprendizagem, memória, percepção, atenção, vigilância, o raciocínio e soluções de problemas; além de incluir o funcionamento psicomotor.<sup>7</sup>

O estrogênio é um hormônio sexual, que apresenta a capacidade de atuar nos sistemas de neurotransmissores, inclusive o catecolaminérgico, serotoninérgico, dopaminérgico e gabaérgico. Sua ação ocorre por meios dos receptores nucleares e de membrana presentes no corpo do neurônio e em terminais pré-sinápticos que, quando ativados, geram diversas cascatas de sinalização que modulam a cognição.<sup>8</sup> Além disso, a relação do estrogênio com a cognição também ocorre por sua atuação sobre a acetilcolina transferase, aumenta a produção de acetilcolina, que é um neurotransmissor fundamental nos processos de formação de memória e aprendizagem. Além do mais, ele estimula a liberação de fatores de crescimento neuronal e tem um efeito positivo sobre a densidade das espinhas dendríticas.<sup>9</sup>

As alterações cognitivas que surgem durante a perimenopausa e a menopausa diminuem a produtividade laboral e causam prejuízo na execução das atividades diárias, acarretam pioria da qualidade de vida e estresse.<sup>3</sup> Esses prejuízos geram grande impacto na vida das mulheres, principalmente porque elas têm permanecido por mais tempo no mercado de

trabalho e desempenham múltiplas funções na família, o que exige um aparelho cognitivo intacto.

A literatura científica existente mostra-se controversa em relação ao momento e ao tipo de alteração cognitiva relacionada à perimenopausa. Portanto, o objetivo deste estudo é revisar a literatura científica de forma sistemática para identificar o momento e as alterações cognitivas mais prevalentes em mulheres durante a perimenopausa.

---

## Metodologia

Revisão sistemática de literatura. Foram feitas buscas nas bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo com os descritores *menopause*, *perimenopause* e *cognition*. Foram aceitos artigos publicados nos últimos 11 anos, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, de qualquer desenho epidemiológico, exceto metanálises e revisões sistemáticas.

Esta revisão sistemática foi elaborada de acordo com *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Prisma).<sup>10</sup>

---

## Resultados

No Pubmed foram encontrados 24 artigos. Desses, nove foram excluídos por ser metanálise e/ou revisão sistemática e seis foram excluídos pelo título. Na base de dados Lilacs, foram encontrados 18 artigos, dos quais 16 foram excluídos por ser idênticos a artigos já selecionados no Pubmed e os dois restantes por ser do tipo metanálise e/ou revisão sistemática. Não foram encontrados artigos na base de dados Scielo. Foram examinados nove artigos (fig. 1 e tabela 1).

---

## Discussão

Diversas teorias têm sido propostas na tentativa de explicar a relação entre a falência ovariana na perimenopausa e o declínio cognitivo. Todos os artigos analisados nesta revisão sistemática afirmam existir relação direta entre o declínio cognitivo e a redução dos hormônios sexuais nas mulheres durante o envelhecimento fisiológico. As

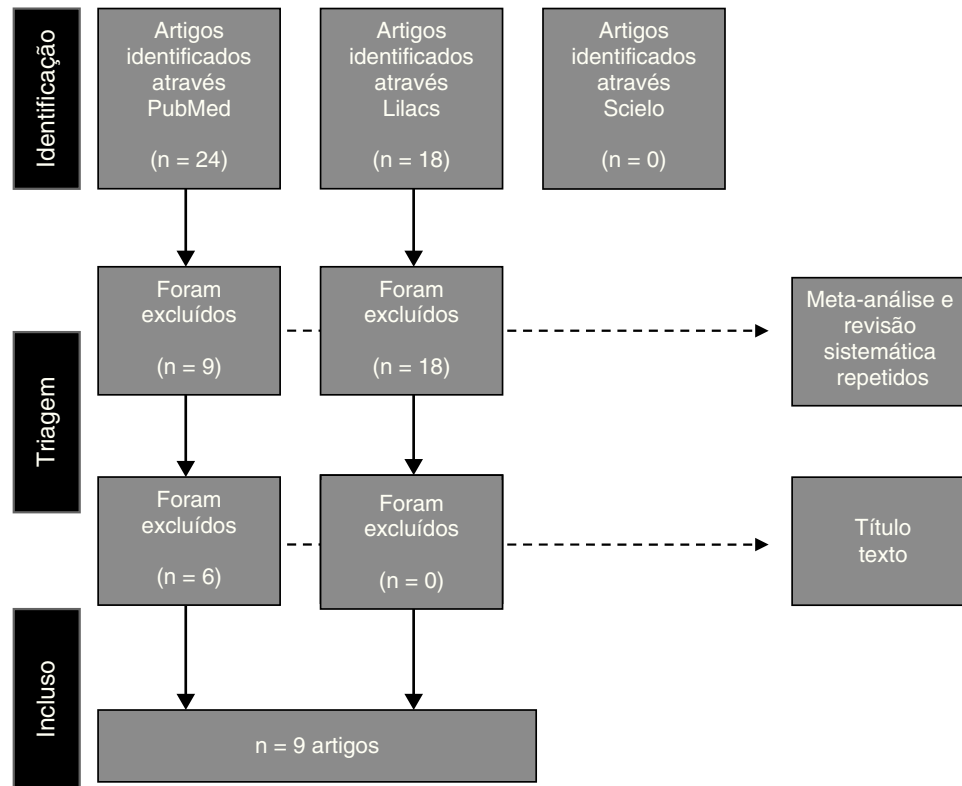


Figura 1 – Fluxograma das fases de seleção dos artigos.

alterações cognitivas mais prevalentes são na memória episódica,<sup>11,13-15,18,19</sup> visual<sup>12,13,16,18,19</sup> e verbal,<sup>11,12,14-16,19</sup> na fluência verbal,<sup>12,13,16,18,19</sup> na atenção<sup>11,13,18,19</sup> e na velocidade de processamento.<sup>12,14,15,18</sup>

Berent-Spillson *et al.*<sup>12</sup> verificaram efeitos da perimenopausa na função verbal, tanto na avaliação neuropsicológica quanto na avaliação funcional por imagem, mesmo após controle por idade. Encontraram, também, influências hormonais correlacionadas às avaliações neuropsicológica e por imagem sobre a função cognitiva verbal. Entretanto, a amostra analisada era pequena e foi recrutada a partir de outro estudo em andamento, com base populacional.

Pimenta *et al.*<sup>17</sup> observaram que os sintomas são notadamente mais exacerbados no período da perimenopausa quando comparados com os da pós-menopausa e menopausa, exceto os vasomotores. Pacientes que consomem bebidas alcoólicas têm mais dificuldades cognitivas quando comparadas com as que bebem menos ou não fazem uso. Fumar está associado à disfunção cognitiva mais grave quando comparado com não fumantes. No estudo feito a maioria das mulheres avaliadas foi selecionada em ambientes escolares por meio de contato com os alunos, em ambientes empresariais e hospitalar. A variação de idade das mulheres que preencheram os critérios exigidos foi de 18 anos, o que dificulta análise dos dados.

Tuomisto *et al.*<sup>18</sup> observaram melhor desempenho cognitivo das mulheres na perimenopausa quando comparadas com as mulheres na menopausa. A perda parece ser gradativa e níveis mais elevados de instrução conferem melhores resultados nos testes cognitivos. Entretanto, a amostra

analisada foi pequena e escolhida aleatoriamente por anúncio em jornal, sem representatividade populacional.

Weber *et al.*<sup>19</sup> demonstraram que o declínio das funções cognitivas no climatério ocorre de forma progressiva e não se correlaciona com sintomas de ansiedade, depressão e alterações de sono. O declínio gradual é explicado pela flutuação dos níveis de estrogênio. Neste estudo, foram acrescentadas novas participantes. Além disso, em algumas participantes o estadiamento não foi baseado nos critérios de sangramento e hormonais, mas apenas nos relatos das pacientes.

Para Fuh *et al.*,<sup>13</sup> a perimenopausa está relacionada apenas com a perda da função executiva, não existem diferenças significativas nas funções de atenção e memória visual analisadas. Entretanto, o estudo não descreve como as amostras foram selecionadas e o período entre a pré-menopausa e a perimenopausa variou em até sete anos entre as participantes, o que dificultou as análises estatísticas.

Greendale *et al.*<sup>14</sup> observaram que as alterações cognitivas se limitam à perimenopausa e que o uso hormonal prévio ao período menstrual final foi benéfico à velocidade de processamento e à memória episódica verbal, porém prejudicial se feito durante a pós-menopausa. O estudo avaliou mulheres de diversos locais e diferentes etnias por meio de uma bateria cognitiva breve. Entretanto, os autores não avaliaram se as alterações cognitivas foram influenciadas pelos sintomas da perimenopausa ou se os esteroides sexuais estão relacionados à cognição durante o período de transição.

Em outro estudo feito por Greendale *et al.*,<sup>15</sup> observou-se uma relação entre o declínio hormonal e a velocidade

**Tabela 1 – Característica geral dos estudos selecionados**

Referência/País	Tipo de estudo	Amostra (n)	Função cognitiva/Instrumento usado	Resultado	Pontuação segundo checklist Downs and Black
Andreeva VA et al., <sup>11</sup> 2013/França	Experimental duplo cego	n = 3.932	Memória episódica/R48; Memória semântica/PFT; Função executiva/TMT; Atenção/Digit Span.	Relação inversa entre níveis de ferritina sérica e escores do TMT ( $p < 0,01$ ); e relação inversa entre níveis de ferritina séria e escores PFT, Digit spam durante a perimenopausa ( $p < 0,05$ ).	17/27
Berent-Spillson A et al., <sup>12</sup> 2012/EUA	Estudo transversal	n = 56	Função executiva/TMT; Raciocínio perceptual e velocidade de processamento/LPCT; Memória visual/BVMT; Memória verbal/WMS; Fluência verbal fonêmica e semântica/COWA; Inteligência geral/SILS; Memória verbal episódica (superficial e profunda) e memória de trabalho visual/fMRI.	Diferenças nos escores de TMT-A ( $p = 0,012$ ), COWA fonêmica ( $p = 0,014$ ) e semântica ( $p = 0,044$ ), BVMT de recordação ( $p = 0,050$ ) comparando-se pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa; persistiu apenas em TMT-A ( $p = 0,023$ ) e COWA fonêmica ( $p = 0,019$ ) após controle por idade. Diferenças na ativação cerebral (fMRI) entre os grupos durante tarefas verbais, persistiu após controle por idade em: córtex frontal inferior direito (ACI, $p = 0,000$ /PCI, $p = 0,000$ ) e esquerdo (ACI, $p = 0,022$ /PCI, $p = 0,036$ ), córtex pré-frontal esquerdo (ACI, $p = 0,005$ /PCI, $p = 0,012$ ) e polo temporal esquerdo (ACI, $p = 0,000$ /PCI, $p = 0,001$ ). Nenhum hormônio correlacionou ao TMT/LPCT. Estradiol correlacionou positivamente com COWA fonêmica ( $p = 0,047$ ) e semântica ( $p = 0,011$ ) e BVMT de retenção ( $p = 0,033$ ), mas negativamente com regiões verbais na fMRI: córtex frontal inferior esquerdo ( $p = 0,001$ ), polo temporal esquerdo ( $p = 0,024$ ), giro para-hipocampal esquerdo ( $p = 0,044$ ) e córtex parietal esquerdo ( $p = 0,017$ ). FSH mostrou relação negativa com COWA fonêmica ( $p = 0,029$ ) e semântica ( $p = 0,010$ ), mas positiva com regiões verbais na fMRI: córtex frontal inferior direito ( $p = 0,008$ ), córtex pré-frontal esquerdo ( $p = 0,045$ ) e polo temporal esquerdo ( $p = 0,001$ ).	13/27
Fuh JL et al. <sup>13</sup> 2005/Taiwan	Coorte prospectivo	n = 495	Memória visual/CRP; Fluência verbal; Memória episódica/RAVLT; Função executiva/TMT; Atenção/Digit Span.	Declínio nos escores do TMT durante a perimenopausa ( $p < 0,001$ ), Sem diferença estatísticas das outras variáveis.	18/27
Greendale GA et al. <sup>14</sup> 2009/EUA	Coorte prospectivo	n = 2.362	Velocidade de processamento/SDMT; Memória episódica verbal/EBMT; Memória de trabalho/DSB.	Aumento dos escores com repetidas SDMT na pré-menopausa ( $p = 0,0008$ ), perimenopausa precoce ( $p < 0,0001$ ) e pós-menopausa ( $p < 0,0001$ ) e sem melhoria na perimenopausa tardia ( $p = 0,02$ ). Aumento nos escores EBMT de atraso na pré-menopausa ( $p = 0,01$ ) e pós-menopausa ( $p < 0,0001$ ) e sem melhoria na perimenopausa precoce ( $p = 0,13$ ) ou tardia ( $p = 0,8$ ). SDMT inicial e EBMT maiores em usuárias hormonais prévias ( $p \leq 0,001$ ). Menor SDMT (0,96) e EDMT ( $p = 0,02$ ) em usuárias de hormônios atuais, na pós-menopausa. DSB não foi afetada.	17/27

Tabela 1 – (Continuação)

Referência/País	Tipo de estudo	Amostra (n)	Função cognitiva/Instrumento usado	Resultado	Pontuação segundo checklist Downs and Black
Greendale GA et al. <sup>15</sup> 2010/EUA	Coorte prospectivo	n = 1,903	Velocidade de processamento/SDMT; Memória episódica e verbal/EBMT; Memória de trabalho/DSB.	Declínio dos escores EBMT ( $p < 0,001$ ) e SDMT ( $p < 0,01$ ).	11/27
Joffe H et al. <sup>16</sup> 2006/EUA	Experimental duplo cego	n = 52	Aprendizagem verbal/CVLT; Memória visual e verbal/WMS-R; Execução de funções/Rey-Osterreith Complex Figure Test.	Melhoria na CVLT e WMSR ( $p = 0,07$ ) tendo relação direta com níveis de estrógeno.	16/27
Pimenta et al. <sup>17</sup> 2012/Portugal	Estudo transversal	n = 992	Comprometimento cognitivo/MSSI-38.	Declínio da MSSI-38 ( $p < 0,05$ )	12/27
Tuomisto H et al. <sup>18</sup> 2012/Finlândia	Estudo transversal	n = 48	Atenção/Digit Span e PASAT; Visuomotora/block design e Digit symbol; Memória episódica/RAVL; Memória visual/BVR; Fluência verbal/The test of similarities; Velocidade de raciocínio/SRT, 2-CRT,10-CRT.	Melhor desempenho cognitivo do grupo perimenopausa em relação ao menopausa ( $p < 0,05$ ). Maiores escores no SRT, 2-CRT, 10-CTR ( $p < 0,01$ ) e piores escores no RAVL e Digit Span ( $p < 0,001$ ) durante a perimenopausa. Declínio nos escores block design, digit symbol, Digit Span, RAVL, PASAT ( $p < 0,01$ ) com relação direta entre os níveis de estrogênio endógeno e o grau de escolaridade da mulher antes da menopausa.	16/27
Weber MT et al. <sup>19</sup> 2013/EUA	Estudo transversal	n = 117	Atenção/Digit Span; Memória de trabalho/LNS; Fluência verbal/Test20; Motor/Test21; Visuoespacial/HVOT; Memória geral/RAVALT.	Declínio do Test20 ( $p = 0,02$ ), RAVALT ( $p = 0,02$ ) e Test21 ( $p = 0,03$ ) no início da perimenopausa. Declínio do Test20 ( $p < 0,01$ ), RAVAL ( $p = 0,01$ ), Test21 ( $p = 0,03$ ) e Digit Span, LNS ( $p = 0,04$ ) nas fases mais tardias da perimenopausa.	15/27

ACI, anterior ao controle por idade; BVMT, Brief Visual Memory Test-Revised; BVR, Benton Visual Retention Test; BWT, Bourdon-Wiersma Test; COWA, Controlled Oral Word Association; CRP, Continuous Recognition Paradigm of Kimura; CVLT, California Verbal Learning Test; Digit Span, Wechsler Adult Intelligence Scale Revised; DSB, Digit Span Backward; EBMT, East Boston Memory Test; fMRI, Functional magnetic resonance imaging; HVOT, Hooper Visual Organization Test; LNS, Letter-Number Sequencing Subtest of the WMS-III; LPCT, Letter and Pattern Comparison Task; MSSI-38, Menopause Symptoms Severity Inventory; PASAT, The Paced Auditory Serial Addition Test; PCL, posterior ao controle por idade; PST, Phonemic Fluency Task; RAVALT, Rey Auditory Verbal Learning Test; R-48, RI-48 Cued Recall Test; SDMT, Processing Speed Was Assessed with the Symbol Digit Modalities Test; SILS, Shipley Institute of Living Scale; SRT, The Simple Reaction Time; Test 20, The Controlled Oral Word Association Test20; Test 21, Grooved Pegboard Test21; TMT, Trail Making Test, parts A and B; WMS, Word List Learning Subtest from the Wechsler Memory Scale-Third Edition; WMS-R, Wechsler Memory Scale-Revised; 2-CRT, Two-Choice Reaction Time; 10-CRT, Ten-Choice Reaction Time.

de processamento e memória de trabalho nas mulheres na pós-menopausa. Ao relacionar as alterações cognitivas com sintomas depressivos e de ansiedade, verificou-se que são independentes, porém sinérgicos. Neste estudo, mulheres com menor nível educacional foram excluídas e com doenças neurológicas e psiquiátricas, incluídas. Além disso, alguns testes cognitivos não foram aplicados em algumas visitas, o que interferiu na análise dos resultados.

Andreeva et al.<sup>11</sup> evidenciaram alterações na memória, declínio cognitivo e velocidade de processamento. A redução da reserva de ferro prevaleceu nas mulheres pré/perimenopausa comparadas com as da pós-menopausa, porém a ferritina foi medida uma única vez e não foi estimada na avaliação cognitiva. No estudo não foi possível descartar a diferença na cognição apenas de acordo com o estoque

pré-existente de ferro, o que limita o potencial de inferência causal e impede a avaliação do declínio cognitivo.

Joffe et al.<sup>16</sup> analisaram o desempenho cognitivo e compararam mulheres que fizeram uso de placebo e de terapia hormonal com estrógeno. Não houve diferenças no desempenho de tarefas cognitivas entre os dois grupos, porém aquelas que fizeram uso de estrógeno apresentaram maior eficiência no processamento de informação verbal, o que reduziu a probabilidade de esquecer uma resposta já dada, e obtiveram melhoria na capacidade de reter novas informações. Entretanto, as mulheres selecionadas para o estudo têm uma variação de idade de 20 anos. Além disso, se enquadram em situações diferentes: transição da menopausa precoce, em menopausa tardia ou pós-menopausa precoce, o que dificulta a análise dos dados colhidos.

Conclui-se, a partir dos estudos analisados, que existe uma relação entre perimenopausa e declínio cognitivo. As alterações parecem ser mais proeminentes no período perimenopausa. Os domínios cognitivos mais afetados foram função verbal, função executiva e velocidade de processamento. Essas alterações parecem ser independentes de sintomas depressivos, ansiosos e alterações do sono. Entretanto, os estudos apresentam limitações, como formas heterogêneas de coleta de dados, falta de padronização nos questionários e testes aplicados e tamanho da amostra.

É importante ressaltar que a população mundial tem envelhecido, o que aumenta significativamente o número de mulheres no climatério com declínio cognitivo. Portanto, estudos mais substanciais são necessários para detectar as alterações cognitivas mais proeminentes nesse período. Além disso, os clínicos devem estar atentos a essa população, de modo a propor terapêuticas que possam restaurar a cognição e com isso melhorar a qualidade de vida das mulheres na perimenopausa.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### Agradecimentos

A pesquisadora Sarah Rückl agradece ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro por meio de bolsa de pós-doutorado júnior, processo 157721/2015-9.

### REFERÊNCIAS

- Soares CN, Almeida OP. Associação entre depressão na perimenopausa e níveis séricos de estradiol e hormônio foliculo-estimulante. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22:17-21.
- Ferreira ICC, Almeida RS, Silva SS. Menopausa, sinais e sintomas e seus aspectos psicológicos em mulheres sem uso de reposição hormonal. *Rev Ensaios Cienc Biol Agrar Saúde.* 2015;19:60-4.
- Brinton RD, Yao J, Yin F, Mack WJ, Cadenas E. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:393-405.
- Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38:519-35.
- Sadock BJ, Sadock VA. Contribuições das ciências psicossociais. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica.* 9ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. p. 160-204.
- Gemelli RJ. Desenvolvimento normal da criança e do adolescente. In: Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO, editors. *Tratado de psiquiatria clínica.* 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2012. p. 262-322.
- Antunes HKM, Santos RF, Cassilhas R, Santos RVT, Bueno OFA, Mello MT. Exercício físico e função cognitiva: uma revisão. *Rev Bras Med Esporte.* 2006;12:108-14.
- Sellers K, Raval P, Srivastava DP. Molecular signature of rapid estrogen regulation of synaptic connectivity and cognition. *Front Neuroendocrinol.* 2015;36:72-89.
- Luine VN. Estradiol and cognitive function: past, present and future. *Horm Behav.* 2014;66:602-18.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6:e1000100.
- Andreeva VA, Galan P, Arnaud J, Julia C, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Midlife iron status is inversely associated with subsequent cognitive performance, particularly in perimenopausal women. *J Nutr.* 2013;143:1974-81.
- Berent-Spillson A, Persad CC, Love T, Sowers M, Randolph JF, Zubieta LK, et al. Hormonal environment affects cognition independent of age during the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1686-94.
- Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, Lu SR, Juang KD. A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas.* 2005;53:447-53.
- Greendale GA, Huang MH, Wight RG, Seeman T, Luetters C, Avis NE, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology.* 2009;72:1850-7.
- Greendale GA, Wight RG, Huang MH, Avis N, Gold EB, Joffe H, et al. Menopause-associated symptoms and cognitive performance: results from the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol.* 2010;171:1214-24.
- Joffe H, Hall JE, Gruber S, Sarmiento IA, Cohen LS, Todd-Yurgelun D, et al. Estrogen therapy selectively enhances prefrontal cognitive processes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with functional magnetic resonance imaging in perimenopausal and recently postmenopausal women. *Menopause.* 2006;13:411-22.
- Pimenta F, Leal I, Maroco J, Ramos C. Menopausal symptoms: do life events predict severity of symptoms in peri- and post-menopause? *Maturitas.* 2012;72:324-31.
- Tuomisto H, Salo P, Saarinen R, Kalleinen N, Polo-Kantola P. The association of serum oestradiol level, age, and education with cognitive performance in peri- and late postmenopausal women. *Maturitas.* 2012;71:173-9.
- Weber MT, Rubin LH, Maki PM. Cognition in perimenopause: the effect of transition stage. *Menopause.* 2013;20:1-14.