

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Instituto de Ciências Básicas da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Sintomas de Ansiedade e sua Influência no Desempenho Neuropsicológico, nas Queixas  
Subjetivas de Perda Cognitiva e no Funcionamento Eletrofisiológico Cerebral em Mulheres  
na Perimenopausa

Camila Schorr Miná

Porto Alegre

2020

Camila Schorr Miná

Sintomas de Ansiedade e sua Influência no Desempenho Neuropsicológico, nas Queixas  
Subjetivas de Perda Cognitiva e no Funcionamento Eletrofisiológico Cerebral em Mulheres  
na Perimenopausa

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Básicas da Saúde como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Neurociências.

Orientadora

Profa. Dra. Gisele Gus Manfro

Coorientadora

Profa. Dra. Jerusa Fumagalli de Salles

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre

2020

*“We are on a rock travelling around 1 of 100 billion stars. Our species is 1 of over half a billion that have ever existed. Our chances of being born are about 1 in 400 trillion. You're not special, but you are fucking lucky. Enjoy your amazing life. You'll never exist again.”*

*Ricky Gervais*

*Fonte: Twitter*

## **Agradecimentos**

Nunca imaginei que esse período de mestrado iria ser tão intenso. Chegando agora em seu fim, me deparo com um turbilhão de emoções. A sensação é que agradecer é pouco àqueles que me auxiliaram nessa caminhada. Foi uma experiência com muitos altos e baixos, aprendizados, estudo e preocupações. Somado a isso, a vida se encarrega de nos dar lições que nunca imaginamos que teríamos com tão pouca idade. Sou imensamente grata a minha família, especialmente meu marido, Pedro, por me auxiliar a passar pelas etapas e desafios dessa jornada, enfrentando momentos de muito medo, e até, muitas vezes, aguentando o meu pior. Ter passado por um câncer no meio de todo esse processo não foi tarefa fácil, mas você me ensinou que com muito amor, paciência, resiliência e determinação a gente consegue tudo nessa vida.

Sou muito grata também as minhas professoras orientadoras, Gisele e Jerusa, que foram compreensivas, amigas, sensíveis ao momento que passei e me guiaram para chegar na realização desse trabalho, que por muitas vezes, devido todas as circunstâncias, pensei em desistir. Mas, suas orientações, sensibilidade e sabedoria me levaram a esse momento de finalização e de mais uma conquista. Tenho muito orgulho de tê-las como professoras, e mais que isso, de ter a amizade de vocês. Meu sincero agradecimento.

Aos meus amigos, que tanto me apoiaram nessa jornada de três anos. Só tenho a agradecer a todos por terem me levantado a cada momento em que eu caía, me apoiando e ajudando a continuar a escrever, estudar, realizar as coletas e as análises dos dados. Na verdade, me faltam as palavras para resumir o quanto eu sou grata a todos vocês: Daiane Souza (minha ex-pra- sempre-sócia), muito obrigada por estar sempre do meu lado; Mailton Vasconcelos, meu exemplo de profissional, obrigada pela amizade; Marianna Jaeger, sem você esse trabalho não existiria, você que idealizou o projeto, mas mais que isso, me auxiliou em toda a caminhada, muito obrigada; Alexandre Nobre, obrigada de coração por me auxiliar nas coletas do EEG, em todas as análises e escrita dessa parte; Juliana Sbicigo, sou muito grata por toda a tua paciência em me auxiliar nas análises dos dados, a me explicar e a sentar comigo diversas vezes para que eu pudesse escrever essa dissertação, muito obrigada; a todos os amigos do grupo de pesquisa PROTAN UFRGS, em especial as alunas de iniciação científica Sofia Alves e Flávia de Moraes, muito obrigada por me auxiliarem nas coletas de dados, e a todos por me dar suporte no momento mais delicado da minha vida; ao grupo NEUROCOG, que já faço parte há 10 anos, tudo o que aprendi dentro da pesquisa foi dentro

desse grupo, meus sinceros agradecimentos, em especial ao colega Paulo Roberto, que me auxiliou no banco de dados e a todos que já fizeram parte desse grupo e que me auxiliaram a chegar até aqui; ao CAP e a sua coordenadora, Denise Yates, muito obrigada pelo auxílio, aprendizado e amizade de sempre;

Muito obrigada a todos os professores e profissionais do Programa de Pós-Graduação em Neurociências, por todo o conhecimento, auxílio e compreensão que tiveram comigo nesta etapa. E, por fim, mas não menos importante, a todas as participantes dessa pesquisa, muito obrigada por contribuírem com a evolução da ciência brasileira, com tanta disposição e afeto, sem a ajuda de vocês nada disso seria possível.

## Resumo

A perimenopausa é considerada uma etapa da vida da mulher com muitas mudanças do ciclo menstrual, gerando flutuações hormonais constantes, e por isso, surgem sintomas que podem se tornar disfuncionais, como alterações emocionais, especificamente ansiedade, e sintomas cognitivos. O objetivo geral do presente estudo foi investigar a presença de sintomas ansiosos em mulheres na perimenopausa e estudar a relação desses sintomas no desempenho em tarefas neuropsicológicas (atenção, memória e funções executivas), nas queixas subjetivas de perda cognitiva (em relação à performance da memória no dia-a-dia) e no funcionamento cerebral (através de medidas eletrofisiológicas). Participaram do estudo 83 mulheres, com idades entre 45 e 55 anos ( $M=49,87$ ;  $DP=2,80$ ), que estavam no período da perimenopausa. Elas foram recrutadas pela mídia para realizar uma avaliação psiquiátrica e neuropsicológica e para responderem a questionários de autorrelato sobre queixas de memória e metamemória (Fase 1). Uma sub-amostra ( $N=39$ ) foi convidada a participar novamente, em torno de seis meses após a primeira fase do estudo, para realizar uma tarefa atencional computadorizada enquanto era conduzido o eletroencefalograma (EEG; Fase 2). Foram realizadas as seguintes análises: 1) correlações de *Pearson* entre os escores brutos da Escala Hamilton de Ansiedade (HAM-A) e os escores brutos dos testes neuropsicológicos, dos questionários de autorrelato sobre queixas de perda cognitiva (MAC-Q, questões subjetivas de perda de memória e PRMQ-10), e sobre metamemória (MIAr); 2) regressões lineares múltiplas, em que os escores da HAM-A foram testados como preditores dos escores dos testes neuropsicológicos e dos escores dos questionários de autorrelato; e 3) correlação de *Spearman* entre os escores da HAM-A e a média de amplitude da onda analisada no EEG (*Error-Related Negativity* - ERN). Foi possível observar que 57% da amostra apresentou sintomas ansiosos leves a graves, e 34,9% apresentou transtorno de ansiedade generalizada. Em geral, as correlações foram negativas e fracas entre os escores brutos da HAM-A e os escores brutos das variáveis neuropsicológicas das tarefas de Fluência Verbal Ortográfica (FVO) e Semântica (FVS) e para o número de *trials* corretos após erros na tarefa de atenção computadorizada (fase 2; correlação marginalmente negativa e fraca). Com relação às queixas subjetivas de perda cognitiva, destacam-se as correlações negativas e moderadas entre os escores brutos das variáveis da HAM-A e os escores brutos das subescalas do MIAr (Capacidade, Mudança e Ansiedade). Destacam-se também correlações positivas leve à moderadas entre os escores brutos da HAM-A e os escores brutos das subescalas do MIAr (Estratégia e Meta), da MAC-Q, do PRMQ-10, e das questões subjetivas de perda de memória números 1, 2, 3 e 4. As análises de

correlação de *Spearman* não foram significativas, provavelmente pelo baixo número de participantes e baixa variabilidade de escores (foi necessário a exclusão de 27 participantes da sub-amostra devido a problemas com o experimento). Com relação às regressões lineares múltiplas realizadas, com os escores brutos da HAM-A como preditores, dentre as variáveis neuropsicológicas preditas, a variável da tarefa de Fluência Verbal Ortográfica – Letra A (46 a 60s) apresentou uma associação mais forte ( $\beta=-0,233$ ;  $p=0,034$ ), explicando 4,2% da variância. Dentre as variáveis do MIAR preditas, a subescala Ansiedade apresentou uma associação mais forte ( $\beta=-0,577$ ;  $p=0,001$ ), explicando 32,4% da variância. Dentre as variáveis dos questionários de queixas subjetivas de perda cognitiva preditas, o PRMQ-10 apresentou uma associação mais forte ( $\beta=0,441$ ;  $p=0,001$ ), explicando 18,3% da variância. Foi possível analisar que quanto mais sintomas ansiosos, menor foi o desempenho em fluência verbal e houve mais queixas subjetivas de perda de memória. Além disso, quanto mais sintomas ansiosos menor é a percepção da capacidade de memória, maior é a percepção de mudança da memória ao longo do tempo e maior é a ansiedade frente à memorização. Em tarefas que recrutam processos atencionais, o fator tempo envolvido para realizá-la pode ter contribuído para o aumento da ansiedade e conseqüente queda de desempenho em algumas das tarefas neuropsicológicas avaliadas nessa amostra. O valor atribuído aos processos de memória pelas mulheres do estudo pode estar por trás da percepção de perda cognitiva que relatam ter. Além de intervenções medicamentosas, poderiam ser conduzidos outros tipos de tratamentos para melhorar aspectos relacionados a esse período, como psicoterapia voltada à diminuição de sintomas ansiosos e adaptação de crenças metacognitivas relacionadas ao desempenho de memória.

**Palavras-chave:** perimenopausa; sintomas ansiosos; declínio cognitivo; queixas subjetivas de memória; neuropsicologia, metamemória.

## Abstract

Perimenopause is considered a stage in a woman's life with many changes in the menstrual cycle, generating constant hormonal fluctuations, and therefore, symptoms appear that can become dysfunctional, such as emotional changes, specifically anxiety, and cognitive symptoms. The aim of the present study was to investigate the presence of anxious symptoms in women in perimenopause and to study the relationship of these symptoms in their performance in neuropsychological tasks (attention, memory and executive functions), in their subjective complaints of cognitive loss (about performance of memory in daily life) and in their brain function (electrophysiological measurements). The study included 83 women, aged between 45 and 55 years old ( $M=49.87$ ;  $SD=2.80$ ), who were in the perimenopause period. They were recruited by the media to perform a psychiatric and neuropsychological assessment and to answer self-report questionnaires about complaints of memory and metamemory (Phase 1). A smaller sample ( $N = 39$ ) was invited to participate again, about six months after the first phase of the study, to perform a computerized attention task while the electroencephalogram was conducted (EEG; Phase 2). The following analyzes were performed: 1) Pearson's correlations between total scores of the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) and the total scores of the neuropsychological tests, self-report questionnaires about complaints of cognitive loss (MAC-Q, subjective questions of memory loss and PRMQ-10), and metamemory (MIAr); 2) multiple linear regressions, in which the HAM-A scores were tested as predictors of the scores of the neuropsychological tests and the scores of the self-report questionnaires; and 3) Spearman's correlation between the HAM-A scores and the mean wave amplitude analyzed in the EEG (Error-Related Negativity - ERN). It was observed that 57% of the sample had mild to severe anxiety symptoms, and 34.9% had generalized anxiety disorder. In general, the correlations were negative and weak between HAM-A scores and the scores of neuropsychological variables, such as tasks of Phonological Verbal Fluency (FVF) and Semantic Verbal Fluency (SVF) and for the number of correct trials after errors in computerized attention task (phase 2; marginally negative and weak correlation). Regarding the subjective complaints of cognitive loss, the negative and moderate correlations between the scores of the HAM-A and the scores of the MIAr subscales (Capacity, Change and Anxiety) stand out. There are also positive mild to moderate correlations between HAM-A scores and the MIAr (Strategy and Goal) subscales, MAC-Q, PRMQ-10 and the subjective questions of memory loss numbers 1, 2, 3 and 4. Spearman's correlation analyzes were not significant, probably due to the low number of participants and low score variability (it was



necessary to exclude 27 participants from the smaller sample due to problems with the experiment). Regarding the multiple linear regressions performed, with the HAM-A scores as predictors, among the predicted neuropsychological variables, the Orthographic Verbal Fluency task – Letter A (46 to 60s) scores presented a stronger association ( $\beta=-0.233$ ;  $p=0,034$ ), explaining 4.2% of the variance. Among the predicted MIAr variables, the Anxiety subscale showed a stronger association ( $\beta=-0.577$ ;  $p=0,001$ ), explaining 32.4% of the variance. About the predicted subjective complaints of cognitive loss questionnaires variables, the PRMQ-10 showed a stronger association ( $\beta=0.441$ ;  $p=0,001$ ), explaining 18.3% of the variance. It was possible to analyze that the more anxious symptoms, the lower the verbal fluency performance and there were more subjective complaints of memory loss. Besides, the more anxious symptoms, the lower the perception of memory capacity, the greater the perception of memory change over time and the greater the anxiety about memorization. In tasks that are recruited attentional processes, the time factor involved to perform it may have contributed to increased anxiety and consequent decrease in performance in some of the neuropsychological tasks evaluated in this sample. The value attributed to the memory processes by the women in this study may be behind the perception of cognitive loss that they are reporting. In addition to drug interventions, other types of treatments could be conducted to improve aspects related to this period, such as psychotherapy aimed at reducing anxious symptoms and adapting metacognitive beliefs related to memory performance.

**Keywords:** perimenopause; anxious symptoms; cognitive decline; subjective memory complaints; neuropsychology; metamemory;

## Lista de Figuras

- Figura 1. Esquema da variabilidade dos sintomas recorrentes da fase da perimenopausa..... 19
- Figura 2. Exemplo da touca com os eletrodos..... 35
- Figura 3. Exemplo de apresentação dos estímulos da tarefa computadorizada de *Flanker*.... 49
- Figura 4. *Grand averages* dos ERPs para as condições de resposta correta e incorreta..... 53

## Lista de Tabelas

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 - Estágios das Fases Reprodutivas da Mulher a partir dos Critérios da STRAW + 10 .....  | 18 |
| Tabela 2 - Definição das Dimensões do Questionário MIA.....  | 26 |
| Tabela 3 - Dados Sociodemográficos e de Saúde (ansiedade e depressão) da Amostra.....  | 36 |
| Tabela 4 - Dados Descritivos e de Frequência dos Hormônios, dos Escores Total e Domínios da Escala de Avaliação da Menopausa (MRS).....                            | 37 |
| Tabela 5 - Dados Descritivos das Escalas de Ansiedade, Depressão e Frequência de Sintomas para a Amostra Total do Estudo.....                                      | 54 |
| Tabela 6 - Dados Descritivos dos Escores Brutos dos Testes Neuropsicológicos.....  | 55 |
| Tabela 7 - Frequência de Escore $Z \leq -1,5$ em Cada Subteste.....  | 57 |
| Tabela 8 - Dados Descritivos dos Escores Brutos nos Questionários de Autorrelato.....  | 58 |
| Tabela 9 - Frequência de Respostas Para as Perguntas Subjetivas Conforme Intensidade de Sintomas da HAM-A.....   | 59 |
| Tabela 10 - Matriz de Correlações entre os Escores das Variáveis HAM-A e Neuropsicológicas para a Amostra Total.....   | 62 |
| Tabela 11 - Matriz de Correlações Entre os Escores das Variáveis HAM-A e Questionários Autoaplicáveis para a Amostra Total.....                                    | 62 |
| Tabela 12 - Valores da Regressão Linear para HAM-A na Predição dos Escores das Variáveis dos Testes Neuropsicológicos.....   | 64 |
| Tabela 13 - Valores da Regressão Linear para HAM-A na Predição dos Escores das Variáveis do Questionário de Metamemória em Adultos Revisado (MIAR).....            | 65 |
| Tabela 14 - Valores da Regressão Linear para HAM-A na Predição dos Escores das Variáveis dos Questionários de Memória (queixas subjetivas de perda cognitiva)..... | 66 |
| Tabela 15 - Dados Descritivos dos Escores Brutos da Tarefa Computadorizada de Flanker e da HAM-A.....  | 67 |

## Sumário

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 1   | Introdução   | 17 |
| 1.1 | Perimenopausa  | 17 |
| 1.2 | Sintomas Ansiosos na Perimenopausa                   | 19 |
| 1.3 | Cognição na Perimenopausa                            | 22 |
| 1.4 | Avaliação da Cognição em Adultos                     | 24 |
| 1.5 | Avaliação das Queixas Subjetivas de Perda de Memória | 25 |
| 2   | Justificativa  | 27 |
| 3   | Objetivos  | 28 |
| 3.1 | Objetivo geral                                       | 28 |
| 3.2 | Objetivos específicos                                | 28 |
| 4   | Hipóteses  | 29 |
| 5   | Considerações Éticas                                 | 30 |
| 6   | Materiais e Métodos                                  | 30 |
| 6.1 | Logística do estudo                                  | 30 |
| 6.2 | Critérios de inclusão e exclusão                     | 32 |
| 6.3 | Medidas biológicas                                   | 33 |
| 6.4 | Participantes  | 35 |
| 6.5 | Instrumentos   | 38 |
| 6.6 | Delineamento   | 50 |
| 6.7 | Análise dos dados                                    | 51 |
| 7   | Resultados   | 53 |
| 7.1 | Fase 1   | 53 |
| 7.2 | Fase 2   | 67 |
| 8   | Discussão  | 68 |

|   |    |
|---|----|
| 8.1 Sintomas de ansiedade e depressão na amostra estudada   | 69 |
| 8.2 Desempenho medido e percebido (por autorrelato) de mulheres na perimenopausa  | 71 |
| 8.3 Correlações e modelos de regressão entre sintomas de ansiedade e variáveis cognitivas (avaliadas de forma direta e por autorrelato) | 74 |
| 9 Considerações Finais  | 80 |
| 10 Referências  | 82 |
| 11 Apêndices  | 91 |
| 11.1 Apêndice A - TCLE (Fase 1)   | 91 |
| 11.2 Apêndice B - TCLE (Fase 2)   | 93 |
| 11.3 Apêndice C - Questionário Sociodemográfico   | 95 |

## Lista de Abreviaturas

**ABEP** - Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa

**Ag e Ag/Cl** - Prata e Cloreto de Prata

**AMH** - Hormônio Antimulleriano

**APA** - *American Psychological Association*

**CID-10** - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde

**DSM-IV** - Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais - Quarta Edição

**DSM 5** - Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais - Quinta Edição

**D-W** - *Durbin-Watson*

**EEG** - Eletroencefalograma

**ERN** - *Error-Related Negativity* (Negatividade Relacionada ao Erro)

**$\Delta$ ERN** - Somatório da Amplitude do ERN da amostra

**ERP** - *Event-Related Brain Potential* (Potencial Cerebral Relacionado ao Evento)

**FIPE** - Fundo de Incentivo à Pesquisa

**FVO** - Fluência Verbal Ortográfica

**FVS** - Fluência Verbal Semântica

**FSH** - Hormônio Folículo Estimulante

**HAM-A** - Escala Hamilton de Ansiedade

**HAM-D** - Escala Hamilton de Depressão

**HCPA** - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Hz** - Hertz

**IC** - Intervalo de Confiança

**ITR** - Interferência Retroativa

**ITP** - Interferência Proativa

**MAC-Q** - Questionário sobre Percepção Subjetiva de Perda de Memória

**MIA** - Questionário de Metamemória em Adultos

**MIAr** - Questionário de Metamemória em Adultos Revisado

**M.I.N.I.** - *Mini-International Neuropsychiatric Interview*

**MP** - Memória Prospectiva

**MR** - Memória Retrospectiva

**MRS** - Escala de Avaliação da Menopausa

**PRMQ-10** - *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire*

**Q.S** - Questão Subjetiva (adicionada pelos avaliadores)

**RAVLT** - Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey

**SPSS** - *Statistical Package for the Social Sciences* (software estatístico)

**STRAW + 10** - *Stage of Reproductive Aging Workshop*

**SWAN** - *Study of Women's Health Across the Nation*

**TCLE** - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**TR** - Tempo de Reação

**TSH** - Hormônio Tireotrofina

**TMT** - *Trail Making Test* (Teste de Trilhas)

**USA** - Estados Unidos da América

**WAIS-III** - Escala de Inteligência Wechsler para Adultos

## 1 Introdução

### 1.1 Perimenopausa

A perimenopausa, ou o período do climatério, é um momento da vida da mulher em que há implicações distintas para a saúde e bem-estar (Gyllstrom, Schreiner, & Harlow, 2007). Estudos têm destacado a transição da menopausa como um processo biopsicossocial e cultural (Hunter & Rendall, 2007; Muslić & Jokić-Begić, 2016). Essa fase é classificada pela Organização Mundial da Saúde como o período de tempo que varia de dois a oito anos que antecede a menopausa, até um ano após esta (Soares, Poitras, & Prouty, 2003). Clinicamente, seu início é definido como um período de transição, no qual os ciclos menstruais são irregulares e/ou há amenorreia por menos de 12 meses (Gyllstrom et al., 2007). Essas mudanças do ciclo menstrual podem acontecer em torno de quatro a oito anos antes da menopausa, que é caracterizado pelo período de 12 meses consecutivos de amenorreia (Weber, Maki, & McDermott, 2014).

O *Stage of Reproductive Aging Workshop* (STRAW + 10; Harlow et al., 2012) criou critérios para os períodos reprodutivos da mulher. As fases são representadas por estágios que são numerados, e estão alocados em uma linha de tempo, no qual o marco zero representa o período da menstruação final, assim caracterizando os estágios anteriores com numeração negativa. O período da pré-menopausa compreende os estágios -5 a -3. Já a perimenopausa engloba os estágios -2 ao + 1. A Tabela 1 abaixo mostra como os estágios são divididos. A fase inicial da transição da menopausa é caracterizada por uma diferença igual ou superior a sete dias consecutivos na duração do ciclo, quando comparada com a duração usual dele até então. Já a fase final da transição é caracterizada pela falta de dois ou mais períodos menstruais e por, no mínimo, um intervalo entre as menstruações de 60 dias ou mais.



Tabela 1.

*Estágios das Fases Reprodutivas da Mulher a partir dos Critérios da STRAW + 10*

| <b>Estágio</b>      | <b>-5 a -3</b>      | <b>-2</b>              | <b>-1</b> | <b>0</b>   | <b>+1</b>               | <b>+2</b>             |
|---------------------|---------------------|------------------------|-----------|------------|-------------------------|-----------------------|
| <b>Terminologia</b> | Período reprodutivo | Transição da menopausa |           | Menopausa  | Pós - menopausa Inicial | Pós - menopausa Final |
|                     |                     | Inicial                | Final     |            |                         |                       |
|                     |                     | Perimenopausa          |           | Marco Zero | Perimenopausa           |                       |

*Nota.* Está em evidência (marcado em cinza) a fase da perimenopausa

O envelhecimento reprodutivo nas mulheres está associado a uma diminuição dos hormônios ovarianos, estradiol e progesterona, e um aumento do hormônio folículo estimulante (FSH; Weber et al., 2014). A perimenopausa é caracterizada por níveis flutuantes de estrogênio, principalmente, e esse hormônio atua em vários outros tecidos, além das gônadas, como fígado, coração, músculo, osso e cérebro (Cui, Shen, & Li, 2013).

Entretanto, outros hormônios, como o hormônio antimulleriano (AMH) e a inibina B, também realizam um papel importante nessa fase. Esses dois hormônios citados inibem a produção de FSH pela hipófise em condições normais. Quando a mulher está passando pelo estágio -2, decai a síntese de AMH e inibina B pelos ovários, assim aumentando os níveis de FSH. Esse aumento do FSH causa também o aumento da velocidade da foliculogênese, ou seja, é encurtada a fase folicular do ciclo menstrual. Essas mudanças contribuem para que ocorram as irregularidades do ciclo menstrual nesta fase (Santoro, 2016).

Quando a mulher está passando pelo o estágio -1 (transição final), os ciclos menstruais já estão bem irregulares e a menstruação, mais escassa. O estrogênio ovariano já está reduzido e esses ciclos de amenorreia são acompanhados pelo aumento dos sintomas da menopausa. Em média, a transição inicial da menopausa inicia seu curso aos 47 anos de idade, a transição final aos 49 anos e o período menstrual final aos 51 anos, podendo haver variações no surgimento destes marcos entre as mulheres (Santoro, 2016).

Com as flutuações hormonais, surgem outros sintomas clínicos, característicos dessa fase, como os sintomas vasomotores (ondas de calor ou fogachos e sudorese noturna; Muslić et al., 2016), acompanhados de insônia, alterações emocionais, como ansiedade, irritabilidade e depressão (Bromberger et al., 2013), sintomas cognitivos, como falta de atenção e perda de memória (Weber et al., 2014), decréscimo de libido, distúrbios urinários, assim como a longo prazo, osteoporose e aumento do risco cardiovascular (Santoro, 2016). A Figura 1, retirada do estudo de Brinton, Yao, Yin, Mack e Cadenas (2015), mostra um esquema ilustrativo com a variabilidade dos sintomas mais recorrentes da fase do climatério.

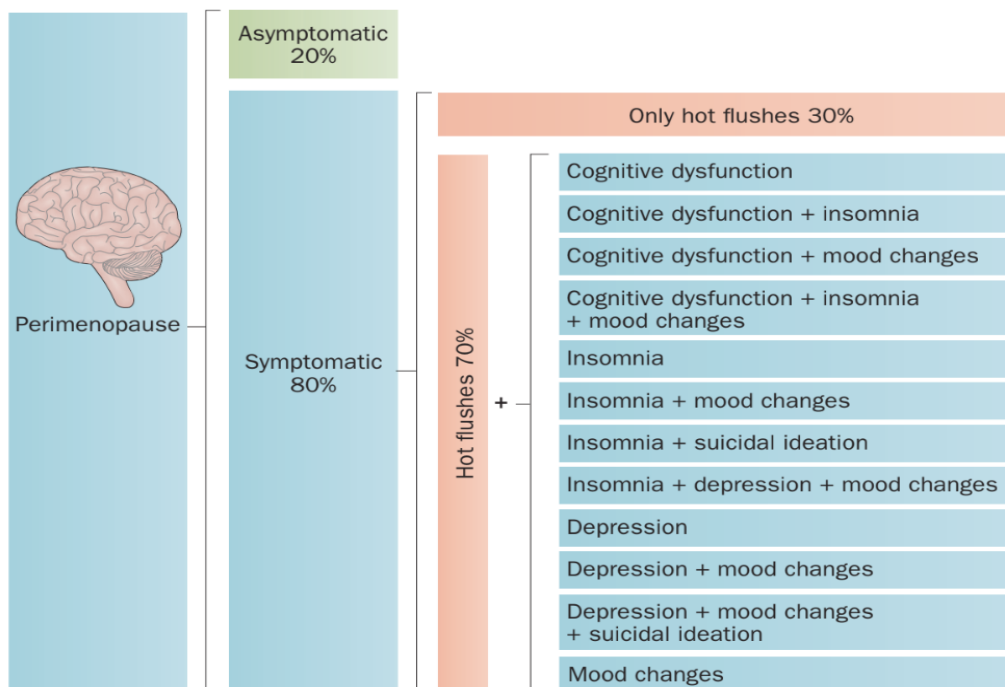


Figura 1. Esquema da variabilidade dos sintomas recorrentes da fase da perimenopausa

## 1.2 Sintomas Ansiosos na Perimenopausa

Os transtornos de ansiedade estão entre os transtornos de maior taxa de prevalência entre os diagnósticos psiquiátricos na população como um todo, e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (5ª edição; APA, 2014) relata que os transtornos de ansiedade ocorrem com frequência maior em mulheres, em uma proporção de

aproximadamente 2:1 em relação aos homens. As razões para tais diferenças ainda não foram completamente elucidadas, mas há em alguns estudos a discussão sobre as diferenças em relação ao estresse crônico associado aos tradicionais papéis femininos e diferenças nos hormônios sexuais (Vesco, Haney, Humphrey, Fu, & Nelson, 2007).

A prevalência de sintomas ansiosos em mulheres na meia idade (entre 40 e 55 anos) está em torno de 51% (Avis et al., 2001). Na literatura, há menos estudos objetivando compreender melhor o papel da ansiedade na sintomatologia dessa fase (como problemas cognitivos) em comparação com estudos envolvendo pessoas com depressão (Bromberger et al., 2013), e os que focam nos sintomas de ansiedade, usualmente investigam a associação existente com os sintomas vasomotores (Juang, Wang, Lu, Lee, & Fuh, 2005; Lerner et al., 2011).

Ansiedade é um termo geral que se refere a vários sintomas que podem desencadear respostas de medo. Ela pode ser definida como uma preocupação de não conseguir controlar ou prever situações aversivas, sensações corporais de tensão, assim como ocorre o desvio do foco atencional para essas situações indesejadas ou para as respostas corporais eliciadas por estes eventos, denominada viés atencional (DeSousa, Moreno, Gauer, Manfro, & Koller, 2013). Os sintomas decorrentes dos processos ansiogênicos caracterizam diferentes transtornos, como transtorno do pânico, que se caracteriza por um aumento súbito de ansiedade e medo nas manifestações somáticas ou ansiedade generalizada, que se refere ao excesso de preocupação acerca das dificuldades do cotidiano de forma incontrolável. Essa heterogeneidade nos sintomas de ansiedade se reflete na literatura, e a grande maioria inclui medidas diversas de sintomas individuais de ansiedade, como "irritabilidade" ou "sentimentos de pânico" (Bromberger et al., 2013).

O traço ansioso é uma tendência relativamente estável de experimentar ansiedade,

como por exemplo em situações que provocam medo, inquietação ou preocupação com aumento da frequência cardíaca e hiperventilação, sendo uma resposta a uma situação percebida como ameaçadora (Muslić et al., 2016). Pessoas com um traço ansioso maior, tem a tendência de experienciar sintomas de ansiedade com mais intensidade em resposta a uma maior variedade de situações; porém, não é considerado necessariamente um indicativo clínico de transtorno de ansiedade. Além disso, alguns estudos indicaram que sintomas relacionados a alterações hormonais na transição da menopausa foram parcialmente associadas ao traço de ansiedade (Thurston et al., 2008).

Já a sensibilidade à ansiedade é também um temperamento associado ao aumento da sensibilidade de sensações corporais e a tendência de reagir com medo a sintomas físicos relacionados à ansiedade. Resulta de crenças desadaptativas de que esses sintomas e sensações podem ter consequências somáticas, sociais ou psicológicas maléficas (Otto et al., 2016). Empiricamente, foi demonstrado que a sensibilidade à ansiedade é diferente do traço ansioso, e hoje tem sido estabelecida como um índice de intolerância à aflição (Sigmon, Dorhofer, Rohan, & Boulard, 2000). Nas mulheres em transição menopausal, o aumento no foco das sensações corporais estaria associado a uma experiência mais intensa de desconforto com os sintomas menstruais (Muslić et al., 2016).

Alguns estudos ainda reportam outras variáveis associadas com os sintomas ansiosos em mulheres na perimenopausa. Estes estudos sugerem que a presença de história prévia de depressão e estresse percebido foram preditores fortes de ansiedade nessas mulheres (Freeman et al., 2005). Outro estudo relata o papel de fatores relacionados à ansiedade e ao estilo de vida, como sobrepeso, sedentarismo e alto consumo de álcool (Moilanen et al., 2010).

Com relação aos sintomas cognitivos, muitas mulheres relatam que durante o período da perimenopausa, ocorre um declínio e prejuízo na memória (Weber, Rubin, & Maki, 2013;

Weber et al., 2014). Em alguns estudos, a ansiedade e a depressão foram consideradas fatores significativos na previsão do grau de dificuldades subjetivas de memória relatadas pelas mulheres (Ford, Slade, & Butler, 2004).

### **1.3 Cognição na Perimenopausa**

O estrogênio atua no sistema colinérgico, que está intimamente ligado ao funcionamento cognitivo, particularmente à memória, e é responsável também pelo crescimento neuronal e pela regulação da formação de sinapses (Dumas, Hancur-Bucci, Naylor, Sites, & Newhouse, 2008; Woods, Mitchell, & Adams, 2000, Weber et al., 2014). Na pós-menopausa, outros locais de biossíntese de estrogênio como o tecido adiposo, a pele, os ossos e o cérebro se tornam a principal fonte de produção deste hormônio. A enzima aromatase realiza a síntese de estrogênio no cérebro, a partir do hormônio testosterona, em neurônios hipotalâmicos e límbicos, no hipocampo, no mesencéfalo e em diferentes regiões neocorticais (Cui et al., 2013).

Há uma abundância de receptores de estrogênio no núcleo pré-óptico hipotalâmico, no córtex pré-frontal e em cada um dos subcampos do hipocampo, da amígdala, do córtex cingulado e do córtex retrosplenial (Brinton et al., 2015). Os domínios cognitivos específicos afetados na transição da menopausa são aqueles suportados pelo hipocampo e o córtex pré-frontal (Keenan, Ezzat, Ginsburg, & Moore, 2001; Maki & Dumas, 2009). O hipocampo desempenha um papel crítico na memória episódica verbal, incluindo a codificação de memória e armazenamento. O córtex pré-frontal também desempenha um papel importante no processamento de memória imediata e é ativado em tarefas de codificação de memória (Fletcher & Henson, 2001) e memória de trabalho (D'Esposito, Postle, & Rypma, 2000). As funções executivas também são mediadas pelo córtex pré-frontal, que incluem resolução de

problemas, atenção seletiva, planejamento, iniciação, inibição e monitoramento, assim como fluência verbal (Henderson & Popat, 2011).

Existe uma forte razão biológica para se considerar os efeitos do estrogênio sobre as funções cognitivas que envolvem essas duas estruturas. Em estudos com animais, por exemplo, o estradiol influenciou a plasticidade sináptica no hipocampo e no córtex pré-frontal e melhorou aspectos da função cognitiva associadas a estas regiões corticais (Mukai et al., 2006; Liu et al., 2008; Foy, 2011).

Em muitas mulheres, o cérebro acaba compensando as mudanças nos níveis de estrogênio e seus receptores durante a perimenopausa. No entanto, para algumas delas, essa compensação adaptativa é menor, não acontece ou apenas é expressa em algumas redes neurais reguladas pelo estrogênio, o que dá origem ao fenótipo complexo de sintomas neurológicos dessa fase (Brinton et al., 2015). Poucos estudos examinaram objetivamente o funcionamento cognitivo em mulheres na transição da menopausa, e a relação entre essas mudanças hormonais e cognição ainda não foi completamente elucidado (Santoro, Brown, Adel, & Skurnik, 1996; Weber et al., 2013).

A compreensão da relação entre o estágio da menopausa e a cognição tem sido ampliada com a publicação de dados longitudinais do *Study of Women's Health Across the Nation* - SWAN (Mitchell, Woods, & Mariella, 2000; Greendale et al., 2009). Weber et al. (2014) relataram que as mulheres na perimenopausa não apresentaram as melhorias esperadas na memória verbal e na velocidade de processamento com a administração repetida de testes em comparação com as mulheres na pré e pós-menopausa. Apesar dos pontos fortes do estudo do SWAN, uma de suas limitações foi a pequena bateria de testes neuropsicológicos utilizada. Ao todo, seis estudos transversais e três longitudinais examinaram se a função cognitiva varia de acordo com os estágios da transição da menopausa. Desses nove estudos, dois estudos

transversais e um estudo longitudinal não relataram diferenças entre as etapas, enquanto quatro estudos transversais e dois estudos longitudinais relataram diferenças pequenas, mas significativas. Nesses estudos, a perimenopausa foi associada a um decréscimo no desempenho cognitivo, caracterizado pelas mulheres não serem capazes de aprender tão bem quanto na pré-menopausa (Weber et al., 2014). Além disso, o estágio da pós-menopausa está associado a reduções na fluência verbal fonêmica em comparação à perimenopausa.

Entretanto, alguns estudos têm discutido porque os declínios cognitivos na transição da menopausa, apesar de modestos, estariam associados a alta prevalência de queixas subjetivas de perda de memória e atenção entre essas mulheres na perimenopausa (Woods et al., 2000; Schaafsma, Homewood, & Taylor, 2009), sugerindo que um declínio sutil é ainda bastante incômodo e clinicamente significativo (Weber et al., 2014).

#### **1.4 Avaliação da Cognição em Adultos**

Para uma melhor compreensão das queixas subjetivas de memória das mulheres nessa fase, é importante analisar também a cognição através de testes normatizados ou com grupos de referência para a população estudada. A avaliação neuropsicológica das mulheres na perimenopausa deve se propor a investigar as funções cognitivas que estão envolvidas com as regiões afetadas pelas flutuações hormonais, como memória verbal, memória de trabalho, atenção e funções executivas (Weber, Mapstone, Staskiewicz, & Maki, 2012; Weber et al., 2013). Apesar de alguns estudos não demonstrarem evidências de declínio cognitivo significativo em testes objetivos, muitos desses estudos não consideram fatores psicológicos, como a ansiedade, que pode contribuir para um rebaixamento no desempenho cognitivo e o aumento das queixas subjetivas de perda cognitiva (Weber & Mapstone, 2009; Weber et al., 2012).

Como medida de funcionamento cerebral, a negatividade relacionada a erros (*Error-Related Negativity* - ERN), vem sendo um índice eletrofisiológico investigado do processamento de erro cortical (Wessel, 2012). Consiste em uma deflexão negativa no Potencial Cerebral Relacionado ao Evento (*Event-Related Brain Potential* - ERP), que corresponde à amplitude máxima fronto central observada nos primeiros 100 ms depois de um erro em tarefas simples (como em tarefas atencionais que requerem rapidez de resposta). Pensa-se que esta onda reflita a atividade precoce de processamento em relação a um erro no córtex cingulado anterior (Moser, Moran, Schroder, Donnellan, & Yeung, 2013). Estudos demonstram um aumento na amplitude dessa onda em pacientes ansiosos (Olvet & Hajcak, 2008). Em uma metanálise, Moser et al. (2013) encontraram uma relação entre apreensão ansiosa e aumento do ERN de tamanho de efeito pequeno a médio.

### **1.5 Avaliação das Queixas Subjetivas de Perda de Memória**

Para acessar as queixas, além de entrevistas, são utilizados questionários de autorrelato, que podem ser elucidativos com relação ao declínio cognitivo percebido (Ford et al., 2004; Weber et al., 2009; Weber et al., 2012). Uma importante medida que pode ser acessada para auxiliar no entendimento dessas queixas é a metamemória. Ela se refere ao conhecimento, ao monitoramento e ao controle que uma pessoa tem sobre o próprio processo de memória e de aprendizagem (Dunlosky & Bjork, 2008; Miná, Zortea, Rodrigues, & Salles, 2017). A compreensão que uma pessoa tem sobre como sua mente funciona afeta diretamente seus julgamentos metacognitivos (Overschelde, 2008), e a metamemória nos permite entender como a memória opera em nossas atividades diárias e como lidamos com o fluxo de informações através do tempo (Miná et al., 2017).

O Questionário de Metamemória em Adultos (MIA; Dixon & Hultsch, 1983a; 1983b),



adaptado no Brasil por Yassuda, Lasca e Neri (2005), é um instrumento que pode auxiliar no entendimento de como as mulheres nessa fase da vida compreendem seus processos de memória. Ele é dividido em subescalas (dimensões), que visam a compreensão dos fatores conhecimento e autoeficácia de memória. A Tabela 2, retirada do estudo de Miná et al. (2017), mostra os conceitos de cada subescala do questionário MIA.

Tabela 2.

*Definição das Dimensões do Questionário MIA*

| <b>Fatores</b>                     | <b>Dimensões</b> | <b>Definição</b>   |
|------------------------------------|------------------|--|
| <b>Conhecimento</b>                | Estratégia       | Conhecimento sobre estratégias e seus usos para melhorar o desempenho de memória |
|                                    | Tarefa           | Conhecimento sobre como a memória em geral das pessoas opera                     |
|                                    | Meta             | Percepção da importância de ter uma boa performance mnemônica                    |
| <b>Autoeficácia</b>                | Capacidade       | Crenças sobre o quanto o indivíduo consegue memorizar                            |
|                                    | Controle         | Percepção de como a pessoa regula seu próprio processo mnemônico                 |
|                                    | Mudança          | Crenças sobre as mudanças na capacidade de memorizar ao longo dos anos           |
| <b>Conhecimento e Autoeficácia</b> | Ansiedade        | Sentimentos de estresse gerados por situações de memorização                     |

*Nota.* A definição das subescalas foi baseada nos estudos de Yassuda et al. (2005) e Dunlosky & Metcalfe (2009).

A necessidade de uma análise mais profunda sobre as queixas de perda cognitiva, com uma avaliação neuropsicológica aliada a medidas clínicas e de funcionamento cerebral da população em questão, seria de grande benefício para entender melhor essa difícil fase para as mulheres, que é a transição para a menopausa. A delimitação de sintomas decorrentes desse período da vida, como sintomas ansiosos e declínio cognitivo percebido, que causam muito desconforto para essas mulheres, podem elucidar melhor como essa fase é caracterizada e

auxiliar na proposição de quais linhas de tratamentos podem ser possíveis.

## **2 Justificativa**

As mulheres que estão passando pelo processo de envelhecimento reprodutivo ainda estão em fase ativa em sua vida pessoal e social, e relatam sofrer com o declínio cognitivo causado pela flutuação hormonal (Woods et al., 2000). Pouco se sabe sobre o perfil cognitivo e cerebral das mulheres brasileiras nessa etapa da vida, e se os sintomas ansiosos (fatores psicológicos) atuam para o desenvolvimento ou aumento das queixas cognitivas. Esse entendimento, por exemplo, pode auxiliar na tomada de decisão do melhor tratamento a ser adotado. Em geral, essas mulheres recorrem somente a tratamentos hormonais, que podem trazer efeitos colaterais a longo prazo, como o aumento do risco de câncer de mama e doença tromboembólica (Pardini, 2014). Há também muitas mulheres que não podem recorrer ao uso da terapia hormonal por ser contra indicado, e, assim, outras alternativas são de extrema necessidade.

Tratamentos específicos aos sintomas psicológicos que as mulheres apresentam nessa fase da vida poderiam ser conduzidos, como exemplo: psicoterapia, psicoeducação e tratamento com fármacos adequados para o alívio de sintomas ansiosos e depressivos como antidepressivos. Essas mulheres acabam relatando muitas queixas de perda cognitiva sem saber de fato se está com algum déficit de memória, se tratando apenas de uma percepção de um suposto déficit. Essas terapias poderiam estar aliadas ou serem utilizadas como uma alternativa aos tratamentos convencionais (terapia de reposição hormonal). A delimitação do que está influenciando mais na sintomatologia nesse período pode levar a uma melhor compreensão e, futuramente, resultados mais eficazes ao combate das queixas das mulheres já na primeira fase do climatério.

### 3 Objetivos

#### 3.1 Objetivo geral

Investigar a presença de sintomas ansiosos em mulheres na perimenopausa e estudar a relação desses sintomas no desempenho em tarefas neuropsicológicas (atenção, memória e funções executivas), nas queixas subjetivas de perda cognitiva (em relação à performance da memória no dia-a-dia) e no funcionamento cerebral (através de medidas eletrofisiológicas).

#### 3.2 Objetivos específicos

1. Investigar a frequência e intensidade dos sintomas de ansiedade nas mulheres em perimenopausa
2. Investigar a relação entre sintomas ansiosos e escores nas tarefas de memória episódica e de trabalho, atenção concentrada e funções executivas (velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva, inibição e fluência verbal), através de testes neuropsicológicos validados para a população brasileira nas mulheres em perimenopausa.
3. Investigar a relação entre sintomas de ansiedade e queixas subjetivas de perda cognitiva (metamemória e percepção de desempenho em memória) nessa amostra.
4. Investigar a relação entre o funcionamento cerebral no eletroencefalograma (com a medida do *Error-Related Negativity* - ERN) durante uma tarefa atencional, com o paradigma de *Flanker*, e os sintomas ansiosos nessa amostra.

#### 4 Hipóteses

Com relação ao que foi exposto nos objetivos, acredita-se que:

- as mulheres na perimenopausa vão apresentar sintomatologia ansiosa e/ou transtornos de ansiedade, como transtorno de ansiedade generalizada (Bryant, Judd, & Hickey, 2012).
- as mulheres na perimenopausa vão apresentar déficits na atenção, memória e/ou funções executivas (Weber et al., 2013), assim como vão apresentar queixas subjetivas relacionadas a perda cognitiva (Weber et al., 2009).
- quanto mais sintomas de ansiedade, menores serão os desempenhos na avaliação neuropsicológica (Greendale et al., 2010) das mulheres dessa amostra.
- quanto mais sintomas de ansiedade, mais queixas subjetivas relacionadas à perda cognitiva (Weber et al., 2009), e mais queixas relacionadas a aspectos do conhecimento e autoeficácia de memória serão percebidas para as mulheres dessa amostra (metamemória; Varkal et al., 2013).
- quanto mais sintomas de ansiedade, maior será a amplitude da onda do  $\Delta$ ERN (Weinberg, Klein & Hajcak, 2012) para as mulheres da amostra.
- os sintomas ansiosos (escores da escala de ansiedade) vão predizer os escores nas variáveis neuropsicológicas, nas variáveis de queixas subjetivas de perda cognitiva e nas subescalas do questionário de metamemória para essa amostra.

## **5 Considerações Éticas**

O estudo está de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS Nº 466, de 12 de dezembro de 2012). A amostra é proveniente de uma pesquisa mais abrangente denominada “Avaliação do afeto negativo e de sua associação com sintomas vasomotores em mulheres na perimenopausa”, aprovada pelo Comitê de Ética do GPPG do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA, número 16-0550). O orçamento foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do HCPA. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi apresentado para todas as participantes, tanto na fase 1 do presente estudo (Apêndice A), quanto na fase 2 (recrutamento de uma sub-amostra; Apêndice B). As fases do estudo mencionadas estão melhor descritas a seguir, na parte de “Logística do estudo”, na seção de materiais e métodos.

## **6 Materiais e Métodos**

### **6.1 Logística do estudo**

As participantes da pesquisa, tanto para o projeto maior quanto para esse estudo, foram chamadas pela mídia entre março e setembro de 2017. Foi fornecido um e-mail de contato e, assim, realizado uma triagem por telefone, seguindo os critérios de inclusão da pesquisa (descritos na seção “Critérios de inclusão e exclusão”).

#### *Fase 1*

Nessa primeira fase foram chamadas 89 mulheres já triadas pelo telefone (seguindo os critérios de inclusão da amostra), que realizaram uma avaliação psiquiátrica, através de entrevista clínica e aplicação de uma entrevista diagnóstica estruturada (M.I.N.I.) e uma

avaliação neuropsicológica, através de uma bateria de testes neuropsicológicos. As voluntárias da pesquisa foram atendidas primeiro por uma Psiquiatra, que realizou o questionário sociodemográfico e de saúde, assim como a Escala Hamilton de Ansiedade (HAM-A), a Escala Hamilton de Depressão (HAM-D) e o M.I.N.I. Após, as participantes foram atendidas por uma Psicóloga, treinada para a aplicação dos instrumentos do estudo, que conduziu a avaliação neuropsicológica. A ordem de aplicação dos testes neuropsicológicos foi a seguinte: teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey - RAVLT, para avaliar a memória episódica; subteste dígitos do WAIS-III, para avaliar atenção e memória de trabalho; Teste D2: Atenção Concentrada, para avaliar atenção; Teste de Trilhas, para avaliar velocidade de processamento, inibição e flexibilidade cognitiva, que são habilidades essenciais das funções executivas; RAVLT (memória tardia) e tarefas de Fluência Verbal Ortográfica (letras F, A e S) e Semântica (categoria animais) para avaliar fluência verbal (funções executivas).

Seguida das testagens, foi realizada uma coleta de sangue, no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA. Para as avaliações, foi realizado um encontro com cada participante, com duração média de uma hora e meia. Após, as participantes foram convidadas a preencherem questionários autoaplicáveis (de autorrelato). Estes poderiam ser preenchidos na hora ou levados para serem preenchidos e entregues em outro momento.

### *Fase 2*

Na segunda fase do estudo, foi rechamada uma subamostra composta de 39 mulheres da primeira fase que concordaram a vir novamente ao Centro de Pesquisa Clínica do hospital, após entono de 6 meses a 1 ano da primeira etapa da pesquisa, para realizar uma tarefa atencional, enquanto era conduzido o Eletroencefalograma (EEG). Além disso, após a tarefa, foi aplicada novamente a Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A). O encontro durou, com cada participante, em torno de duas horas. Esse segundo momento foi realizado ao longo do

ano de 2018.

## **6.2 Critérios de inclusão e exclusão**

### ***Critérios de inclusão para as duas fases do estudo***

As mulheres precisavam ter entre 45 e 55 anos de idade, serem falantes do português brasileiro, estar no período da perimenopausa, ou seja, ter menstruado nos últimos 12 meses, com uma diferença na duração do ciclo menstrual igual ou superior a sete dias consecutivos, quando comparado com a duração usual do ciclo menstrual até aquela altura, ou um intervalo de amenorreia de 60 dias ou mais, segundo critérios principais do *Stage of Reproductive Aging Workshop* (Harlow et al., 2012), ou seja, a definição do estágio de vida em que a mulher se encontra é realizado de forma clínica. Essas informações foram analisadas no momento da triagem por telefone, que foi realizada por alunos bolsistas de iniciação científica treinados, e as mulheres que não se enquadraram nos critérios, não foram chamadas até o centro de pesquisa para realizar as fases do estudo.

### ***Critérios de exclusão para as duas fases do estudo***

As mulheres com diagnóstico comórbido de abuso de substâncias, psicose atual ou prévia, doenças clínicas não tratadas, menopausa cirúrgica ou após quimioterapia, uso de terapia de reposição hormonal ou anticoncepcional, acometimentos neurológicos (como traumatismos e acidente vascular encefálico) e depressão grave, que foi avaliada pela Escala Hamilton de Depressão - HAM-D (Hamilton, 1967; pontuação maior que 25) e pelo *Mini-International Neuropsychiatric Interview* - M.I.N.I; Amorim, 2000) foram excluídas das análises do estudo. Essas informações foram coletadas no momento da aplicação do questionário sociodemográfico e de saúde e da avaliação psiquiátrica, na fase 1 do estudo.

Então, nas análises da pesquisa como um todo, constatou-se que para o presente estudo três participantes deveriam ser excluídas por apresentarem histórico de traumatismo cranioencefálico e aneurisma. Outras três participantes também precisaram ser excluídas por apresentarem depressão grave (atingiram escores iguais ou maiores que 25 pontos na Escala Hamilton de Depressão - HAM-D).

### ***Crítérios de exclusão somente para a fase 2 do estudo***

Não foram convidadas a participarem da fase 2 as voluntárias com dominância manual esquerda, para manter a amostra homogênea para esse fator, ou seja, todas deveriam ser destros. Também não foram incluídas as que fizessem uso de antipsicóticos e anticonvulsivantes, devido ao experimento com a utilização do EEG, já que o uso dessas medicações podem alterar a eletrofisiologia cerebral.

## **6.3 Medidas biológicas**

### *Fase 1*

Foi analisado, através de coleta de sangue, os níveis do hormônio tireotrofina (TSH) e do hormônio folículo estimulante (FSH) para caracterização da amostra. O TSH foi avaliado com o intuito de diferenciar as alterações dos níveis de hormônios tireoidianos daquelas alterações relacionadas ao declínio da função ovariana, já que anormalidades na tireóide podem causar sintomas parecidos aos da menopausa (Oi & Ohi, 2013). Foram considerados fora dos dados de referência os níveis de TSH acima ou abaixo do intervalo de 0,27 e 4,20 uUI/mL. Já o FSH foi analisado para compor os critérios do climatério, pois seu aumento está relacionado ao envelhecimento reprodutivo (Weber et al., 2014). O valor de referência para constatação de um aumento seria acima de 25,8 mIU/mL.



## *Fase 2*

Nessa fase, foi conduzido um experimento com o eletroencefalograma (EEG), utilizando-se o paradigma do *Error-Related Negativity* (ERN) para analisar a amplitude da onda entre as participantes. A coleta de EEG foi realizada individualmente, em uma sala climatizada, porém, sem temperatura constante, com redução de luz e ruído sonoro, mas sem controle de interferência elétrica.

O EEG foi gravado durante a realização da tarefa atencional computadorizada (tarefa de *Flanker*), utilizando uma touca elástica de neoprene (Figura 2) contendo oito eletrodos de prata e cloreto de prata (Ag e AgCl; *Neuroelectronics*®, Barcelona). Os eletrodos foram posicionados de acordo com o sistema internacional 10-20 (Jasper, 1958; Klem, Lüders, Jasper, & Elger, 1999) nas posições Fz, FPz, Cz, Pz, FC1, FC2, C1 e C2. Além disso, um eletrodo de referência foi fixado no lóbulo da orelha direita. Os eletrodos foram preparados com um gel (da marca *Electro-Cap International Inc., USA*) para diminuir a impedância. A gravação do EEG foi feita utilizando um amplificador Enobio de 8 canais (*Neuroelectronics*®, Barcelona), enviando sinais via *Bluetooth* para um computador, cujo sinais foram gravados no *software* NIC (*Neuroelectronics*®, Barcelona). Os dados foram digitalizados a uma taxa de amostragem de 500 Hz, referenciados ao mastóide direito.

Durante a gravação do EEG, as participantes foram solicitadas a não se movimentarem, exceto pelo dedo utilizado para resposta, a não falarem e a piscarem o mínimo possível durante os blocos da tarefa, uma vez que movimentos, mesmo que mínimos, são perceptíveis e poderiam interferir nos dados coletados. Também foi solicitado que retirassem brincos e outros objetos de metal na região da cabeça e pescoço. Por telefone, um dia antes do experimento, foi recomendado às participantes que não consumissem cafeína ou nicotina (cigarro) até quatro horas antes do experimento. No dia da realização do EEG, as

participantes deveriam estar utilizando seu óculos, não utilizar gel, cera ou fixador no cabelo, não utilizar maquiagem de qualquer tipo ou protetor solar na região da testa e estar em um bom estado de disposição.



Figura 2. Exemplo da touca com os eletrodos

Fonte: <http://neuroelectrics.com>

#### 6.4 Participantes

Foi realizado o cálculo do tamanho amostral para o projeto como um todo, levando em consideração sintomas ansiosos e vasomotores, que apresentou poder de 80% para um  $p < 0,05$ , com um total de 85 mulheres. Para o presente estudo, participaram 83 mulheres, que estavam no período da perimenopausa, provenientes da cidade de Porto Alegre-RS e região metropolitana. A amostra foi escolhida por conveniência. Os dados sociodemográficos e de saúde como idade, escolaridade, os dados da principal escala de ansiedade (HAM-A) e da escala também utilizada como critério de exclusão da amostra, que avalia depressão (HAM-D), assim como o nível socioeconômico, conforme a classificação da Associação Brasileira de

Empresas de Pesquisa (ABEP, 2015) estão descritos na Tabela 3.

Os estratos socioeconômicos da amostra também são apresentados nessa tabela, e estão divididos pelo número de participantes e porcentagem que representam. O estrato socioeconômico A representa uma renda média domiciliar de R\$ 20.272,56; o B1 representa uma renda média domiciliar de R\$ 8.695,88; o B2 representa uma renda média domiciliar de R\$ 4.427,36; o C1 representa uma renda média domiciliar de R\$ 2.409,01; o C2 representa uma renda média domiciliar de R\$ 1.446,24; e o D-E representa uma renda média domiciliar de R\$ 639,78 (ABEP, 2015).

Tabela 3.

*Dados Sociodemográficos e de Saúde (ansiedade e depressão) da Amostra*

| <b>Variáveis</b>                        | <b>N</b> | <b>Média</b> | <b>DP</b> | <b>Mediana</b> | <b>Mínimo</b> | <b>Máximo</b> |
|---|----------|--------------|-----------|----------------|---------------|---------------|
| Idade (anos)                            | 83       | 49,87        | 2,80      | 50             | 45            | 55            |
| Escolaridade (anos completos de estudo) | 83       | 13,52        | 3,74      | 13             | 5             | 24            |
| HAM-A                                   | 83       | 16,46        | 9,66      | 14             | 1             | 36            |
| HAM-D                                   | 83       | 9,66         | 6,11      | 8              | 1             | 23            |
| Nível socioeconômico (ABEP)             | 83       | 34,92        | 11,56     | 33             | 16            | 71            |
| <b>Nível socioeconômico (ABEP)</b>      |          |              |           |                |               |               |
| Estrato Socioeconômico                  | A        | B1           | B2        | C1             | C2            | D-E           |
| N                                       | 12       | 17           | 25        | 21             | 7             | 1             |
| %                                       | 14,50    | 20,50        | 30,10     | 25,30          | 8,40          | 1,20          |

*Nota.* N = Número total de participantes; DP = desvio-padrão; HAM-A = Escala Hamilton de Ansiedade; HAM-D = Escala Hamilton de Depressão; ABEP = Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa;

Em termos de escolaridade e situação profissional, 88% da amostra tinha o ensino médio completo ou mais, ou seja, 11 anos de estudo completos ou mais, e 73% delas ainda estava ativa profissionalmente, realizando uma atividade remunerada. Com relação a questões de saúde, 54% das mulheres da amostra apresentavam doenças crônicas em tratamento, como

hipertensão ou diabetes, e 93% delas eram não fumantes. Ainda, 21% da amostra fazia uso de psicotrópicos, como antidepressivos.

Com relação ao período da transição da menopausa, 34 mulheres (41,50%) da amostra (N=82) se encontravam na fase inicial da transição da menopausa (Estágio -2) e 48 mulheres (58,50%) estavam na fase final dela (Estágio -1). A Tabela 4 abaixo mostra os dados dos hormônios TSH e FSH e da escala de autorrelato sobre a gravidade dos sintomas da menopausa (Escala de Avaliação da Menopausa - MRS). Segundo os dados apresentados, mais da metade da amostra demonstra classificação dos sintomas moderados a severos com relação às consequências na qualidade de vida no climatério, como exemplo falta de sono, irritabilidade e problemas sexuais. O domínio com maior queixa foi o Urogenital, com 75,90% da amostra relatando problemas moderados a severos nessa área. A descrição mais detalhada deste questionário se encontra na seção de relato dos instrumentos.

Tabela 4.

*Dados Descritivos e de Frequência dos Hormônios, dos Escores Total e Domínios da Escala de Avaliação da Menopausa (MRS)*

| Variável                            | N  | Média | DP    | Mín. | Máx.   | %                  |
|-------------------------------------|----|-------|-------|------|--------|--------------------|
| TSH                                 | 83 | 2,12  | 1,03  | 0,30 | 5,30   | 3,60 <sup>a</sup>  |
| FSH                                 | 83 | 51,24 | 34,66 | 3,10 | 139,30 | 72,30 <sup>b</sup> |
| MRS Escore Total                    | 79 | 13,34 | 9,05  | 0    | 35     | 68,40 <sup>c</sup> |
| MRS Domínio Somato-vegetativo Total | 79 | 6,25  | 3,55  | 0    | 16     | 62,00 <sup>d</sup> |
| MRS Domínio Psicológico Total       | 79 | 5,70  | 4,19  | 0    | 16     | 63,30 <sup>e</sup> |
| MRS Domínio Urogenital Total        | 79 | 3,76  | 2,86  | 0    | 10     | 75,90 <sup>f</sup> |

*Nota.* N = Número de participantes; DP = Desvio-padrão; Mín. = Escore mínimo atingido; Máx. = Escore máximo atingido; % = porcentagem/frequência; TSH = Hormônio tireotrofina; FSH = Hormônio folículo estimulante; MRS = *Menopause Rating Scale* (Escala de Avaliação da Menopausa)

<sup>a</sup> Porcentagem da amostra que está acima do valor de referência (maior que 4,20 uUI/mL) para os níveis normais do hormônio

<sup>b</sup> Porcentagem da amostra que está acima do valor de referência (25,80 mIU/mL) do hormônio

<sup>c</sup> Soma das porcentagens das classificações dos sintomas moderado e severo do total dos domínios da MRS para essa amostra

<sup>d</sup> Soma das porcentagens das classificações dos sintomas moderado e severo do domínio Somato-vegetativo da MRS

<sup>e</sup> Soma das porcentagens das classificações dos sintomas moderado e severo do domínio Psicológico da MRS

<sup>f</sup> Soma das porcentagens das classificações dos sintomas moderado e severo do domínio Urogenital da MRS

## 6.5 Instrumentos

### 6.5.1 *Dados sociodemográficos e de saúde*

Foi realizado um questionário (Apêndice C) para a coleta dos dados sociodemográficos, aspectos clínicos e ginecológicos, como idade, escolaridade, histórico clínico, uso de medicamentos, assim como da renda familiar (ABEP, 2015). Esses dados foram coletados antes da avaliação psiquiátrica e neuropsicológica, no primeiro encontro com as participantes, juntamente com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### 6.5.2 *Avaliação psiquiátrica*

#### 6.5.2.1 *Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I)*

Consiste em uma entrevista diagnóstica estruturada, que foi traduzida e validada para o português brasileiro (Amorim, 2000), e que permite ao pesquisador fazer diagnósticos psiquiátricos baseados no DSM-IV e na CID-10 (Sheehan et al., 1998). Para esse estudo, a entrevista foi adaptada pelos pesquisadores com base no DSM 5 (APA, 2014). Este instrumento possibilita realizar os seguintes diagnósticos: transtornos depressivos (episódios tardios, atuais e transtorno distímico), transtorno bipolar, transtornos de ansiedade (agorafobia, fobia social, transtorno de pânico, transtorno de ansiedade generalizada), transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático, transtornos alimentares (anorexia e bulimia), dependência de substâncias, síndrome psicótica e transtorno de personalidade anti-social.

#### 6.5.2.2 Escala de classificação de ansiedade de Hamilton (HAM-A; Hamilton, 1959)

É uma escala amplamente utilizada, desenvolvida para quantificar a gravidade dos sintomas de ansiedade somática e psíquica (Shear et al., 2001) através de 14 itens, que são analisados pelo profissional em conjunto com o paciente, e os sintomas são classificados em graus. Se não há sintomas dentro daquela semana em que está sendo realizada a avaliação, não aplica-se pontuação; se os sintomas são leves, atribui-se 1 ponto; se são médios, 2 pontos; se são fortes, 3 pontos; e se são muito fortes, 4 pontos. Na literatura, não há referência aos pontos de corte determinados para a população brasileira. No uso clínico, os pontos de cortes são utilizados da seguinte maneira: o somatório da pontuação que ficar entre 14 e 17 pontos indica gravidade leve de ansiedade. Um escore de 18 a 24 pontos indica gravidade ligeiramente moderada de ansiedade. Por fim, uma pontuação de 25 a 30 pontos indica uma gravidade moderada a grave de ansiedade.

A confiabilidade entre avaliadores foi relatada com um coeficiente de correlação intraclasse de 0,74-0,96, e ela foi traduzida e validada para o Português e possui boas propriedades psicométricas (Shear et al., 2001). Para esse estudo ela foi aplicada tanto na fase 1, quanto na fase 2. Um exemplo de questão da escala é se a pessoa apresentou naquela semana sintomas de tensão, como sensações de tensão, fadiga, reação de sobressalto, comoveu-se facilmente, tremores, incapacidade para relaxar e agitação.

#### 6.5.2.3 Escala de classificação de depressão de Hamilton (HAM-D; Hamilton, 1967)

Essa escala de 21 itens mede a severidade dos sintomas depressivos e foi validada para o contexto brasileiro, apresentando boa confiabilidade (coeficientes variando de 0,71 a 0,85), bem como evidências de validade discriminante e convergente (Carneiro, Fernandes, &

Moreno, 2015). Na literatura, não há referência aos pontos de corte determinados pelo autor da escala. Assim, aceita-se, na prática clínica, escores entre 7 e 17 como indicativo de sintomas depressivos leves, 18 e 24 pontos, sintomas depressivos moderados e acima de 25 pontos sintomas depressivos graves (Moreno & Moreno, 1998). Para este estudo foram excluídas as mulheres que atingiram acima de 25 pontos nesta escala.

### *6.5.3 Avaliação neuropsicológica da atenção, memória e funções executivas*

#### *6.5.3.1 Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey - RAVLT (Malloy-Diniz, Da Cruz, Torres, & Cosenza, 2000)*

Este teste procura avaliar os processos de memória recente, aprendizagem, interferência, retenção e memória de reconhecimento da memória episódica verbal (Malloy-Diniz et al., 2000). O instrumento permite ainda a avaliação de outras variáveis, como o perfil de intrusões/perseverações ao longo de sua execução, o tipo de erro (falso positivo x falso negativo) cometido, a susceptibilidade a distratores e a memória de curto prazo. As comparações com os grupos normativos (análises do escore z) foram realizadas através do estudo de Malloy-Diniz et al. (2000), que encontrou dados semelhantes aos da normatização inglesa (Geffen, Moar, O'Hanlon, Clark, & Geffen, 1990). O teste consiste em duas listas de palavras, cuja primeira é repetida e recordada cinco vezes logo após sua leitura; a segunda lista é lida após as cinco repetições da primeira, e recordada imediatamente a sua leitura; e, decorridos 20 minutos, é feita a recordação da primeira lista e também seu reconhecimento dentre outras palavras distratoras.

Para realizar a correção do teste é feito a análise das palavras lembradas da seguinte forma:

- Escore total de palavras lembradas corretamente para as listas A1, A2, A3, A4, A5, B, A6 e A7.
- Interferência Retroativa (ITR): grau de influência da apresentação da lista B na aprendizagem da lista A = Lista A6/Lista A5.
- Interferência Proativa (ITP): grau de influência da apresentação da lista A na aprendizagem da lista B = Lista B/Lista A1.
- Esquecimento (ESC): perda ocorrida no intervalo entre essas duas apresentações = Lista A7/Lista A6.
- Reconhecimento (REQ): número de palavras da lista A assinaladas corretamente na lista de reconhecimento.

#### 6.5.3.2 Subteste Dígitos do WAIS-III (Nascimento, 2005):

O Dígitos é um dos mais investigados e utilizados das Escalas Wechsler de Inteligência, que é uma bateria utilizada para compreensão da inteligência fluida e cristalizada. Este subteste avalia atenção e memória de trabalho, dividido em duas tarefas: a Ordem Direta, com 16 sequências, que avalia atenção focada; e a Ordem Inversa, contando com 14 sequências de números, que exige uma participação maior da memória de trabalho (ou operacional). Em ambas, o examinando deverá repetir uma sequência numérica, sendo que em uma delas repete na mesma ordem em que foi apresentada (Ordem Direta) e na outra, repete na ordem contrária (Ordem Inversa).

Os escores são realizados a partir das sequências evocadas corretamente, atribuindo um ponto a cada uma delas. Na medida que duas sequências consecutivas são zeradas,



interrompe-se a tarefa. A amostra de comparação (análises do escore z) para nossa pesquisa foi retirada do estudo de Figueiredo e Nascimento (2007), utilizada nos estudos da adaptação, validação e normatização brasileira do WAIS-III (Nascimento, 2000), e a amostra foi comparada conforme o desempenho em relação a idade dos participantes.

#### 6.5.3.3 Teste D2: Atenção Concentrada (Brickenkamp, 1990)

Este teste consiste em uma discriminação de detalhes, independente da inteligência, para a avaliação da atenção concentrada visual e da capacidade de concentração. Para sua realização, é necessário que a pessoa procure três símbolos ao mesmo tempo (letra d com dois traços, diferenciados em três possibilidades: dois traços em cima da letra d, dois traços em baixo da letra d e um traço em cima e outro embaixo da letra d). A pessoa deverá assinalar o maior número de alvos que conseguir em 20s por linha, em 14 linhas, com vários outros distratores além dos estímulos-alvo, totalizando 4 minutos e 40s de tarefa.

Os escores do resultado bruto da tarefa são analisados através de um crivo de correção, analisando até onde, por linha, nos 20s, a participante conseguiu discriminar os estímulos-alvo corretamente. Os dados de comparação (análises do escore z) foram retirados do estudo de normatização brasileira do teste (Brickenkamp, 1990), e a amostra foi comparada conforme a idade e escolaridade dos participantes.

#### 6.5.3.4 Teste de Trilhas (*Trail Making Test* - TMT partes A e B; Campanholo et al., 2014) e tarefas de Fluência Verbal Ortográfica e Semântica (FVO e FVS)

O *Trail Making Test* se propõe a medir a atenção, a velocidade de processamento e a flexibilidade mental, essencial para a avaliação das funções executivas. Envolve uma busca

visual complexa, com o componente motor envolvido. Ele consiste em duas partes: na parte A, o sujeito deve traçar linhas conectando consecutivamente círculos numerados; na parte B, o sujeito deve traçar linhas conectando alternadamente círculos com números e círculos com letras em uma seqüência ordenada. É um dos testes mais utilizados mundialmente para a avaliação das funções executivas e há estudos já realizados com amostras brasileiras, cujo grupo de comparação (análises do escore z) foi retirado do estudo de Campanholo et al. (2014). Os escores são comparados através do tempo total (em segundos) para realização das tarefas (parte A e parte B), e a amostra do nosso estudo foi comparada conforme idade e escolaridade.

As tarefas de fluência verbal avaliam funções executivas através da produção espontânea de palavras. Na fluência verbal ortográfica (FVO), a participante deve falar palavras com uma letra fornecida pelo examinador (F, A e S), dentro do prazo de 1 minuto para cada letra, com algumas restrições: não pode dizer nomes próprios e falar a mesma palavra com diferentes terminações. Já a fluência verbal semântica (FVS) avalia a capacidade de exploração da memória léxico-semântica pela evocação de palavras a partir de um critério semântico categorial. No caso do presente estudo utilizou-se animais como critério (falar todos que lembrar também no prazo de 1 minuto; Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). Os escores são realizados através do número de palavras ditas, sem repetições, e considerando as instruções fornecidas. As produções espontâneas das palavras foram analisadas de 15 em 15s (dos 0 aos 15s, dos 16 aos 30s, dos 31 aos 45s e dos 46 aos 60s). Para a FVO, o grupo de comparação (análises dos escore z) foi retirado do estudo de Opasso, Barreto e Ortiz (2016). Para a FVS, foi utilizado o estudo de Brucki e Rocha (2004) e a amostra foi comparada pela escolaridade dos participantes.

#### 6.5.4 Instrumentos autoaplicáveis: questionários de autorrelato

##### 6.5.4.1 Questionário de Metamemória em Adultos Revisado (MIAr - versão reduzida) (Dixon, & Hultsch, 1983a; 1983b; Campelo et al., 2016)

Adaptado no Brasil por Yassuda, Lasca, e Neri (2005), o questionário original consiste em 108 questões em escala *likert* de cinco pontos que buscam avaliar conhecimentos, percepções e sentimentos das pessoas sobre sua memória (Yassuda et al., 2005). A sua versão reduzida, utilizada nesse estudo (Campelo et al., 2016), consiste em 39 questões, e avalia sete dimensões (subescalas) da metamemória, divididas em dois fatores: Conhecimento (subescalas Estratégia, Tarefa e Meta) e Autoeficácia (subescalas Capacidade, Controle e Mudança), com a subescala Ansiedade relacionada com ambos os fatores. Algumas questões são de concordância (a = concordo totalmente; b = concordo; c = não sei; d = discordo; e = discordo totalmente), e outras de frequência (a = nunca; b = raramente; c = algumas vezes; d = frequentemente; e = sempre). Os escores do Questionário MIAr são construídos a partir da soma de itens individuais para se alcançar os escores de cada subescala. Atribui-se valores de 1 a 5 às respostas e soma-se itens correspondentes às subescalas. É necessário reverter itens seguidos de “r” nas subescalas e, após, somá-los.

O estudo de validação indicou qualidades psicométricas adequadas, como boa consistência interna (alpha de Cronbach de 0,79 para o instrumento como um todo) e adequada estabilidade temporal (correlações moderadas a fortes entre teste e re-teste; Yassuda et al., 2005). Na sua versão reduzida, em que a estrutura fatorial é muito semelhante à composição original, a consistência interna foi semelhante à versão completa brasileira (Campelo et al., 2016). Exemplos de perguntas para cada subescala são mostradas a seguir:

- **Estratégia:** “Você pensa sobre as atividades do dia no começo da manhã para lembrar do que tem que fazer?”. As questões são de frequência. Quanto maior os escores, mais

estratégias são utilizadas no cotidiano.

- **Tarefa:** “A maioria das pessoas acha mais fácil lembrar de coisas concretas do que de coisas abstratas”. As questões são de concordância e é necessário reverter as respostas. Quanto maior os escores, mais as participantes conhecem sobre como a memória em geral das pessoas funciona.
- **Capacidade:** “Eu sou boa/bom em lembrar a ordem na qual os eventos ocorreram”. As questões são de concordância e é necessário reverter as respostas. Quanto maiores os escores, mais são as crenças sobre o quanto o indivíduo consegue memorizar.
- **Mudança:** “Minha memória para datas piorou muito nos últimos 10 anos”. As questões são de concordância. Quanto maiores são os escores, há mais crenças sobre as mudanças na capacidade de memorizar ao longo dos anos.
- **Ansiedade:** “Eu fico incomodada(o) quando tento resolver um problema que pede para eu usar minha memória”. As questões são de concordância. Quanto maiores são os escores, há mais sentimentos de estresse gerados por situações de memorização.
- **Meta:** “Ter uma boa memória é importante para mim”. As questões são de concordância e é necessário reverter as respostas. Quanto maiores são os escores, maior é a percepção da importância de ter uma boa performance mnemônica.
- **Controle:** “Eu tenho pouco controle sobre minha memória”. As questões são de concordância. Quanto maiores são os escores, maior é percepção de como a pessoa regula seu próprio processo mnemônico.

6.5.4.2 Questionário sobre Percepção Subjetiva de Perda de Memória (MAC-Q) (Crook, Feher, & Larrabee, 1992; Benites & Gomes, 2007)

Este é um breve questionário para acessar declínio de memória. Consta de seis itens que refletem situações abrangentes sobre o uso de memória atual, a serem comparadas com a memória aos 40 anos de idade. De acordo com os autores, a medida passou por exames de fidedignidade e confiabilidade, apresentando uma correlação significativa ( $r=0,41$ ,  $p<0,001$ ) com alguns questionários de memória já validados. Os itens são avaliados segundo uma escala *likert* de cinco pontos: muito melhor agora (1), um pouco melhor agora (2), sem mudança (3), um pouco pior agora (4) ou muito pior agora (5). O número máximo de pontos obtido no MAC-Q é 35 e reflete a percepção de muitas queixas; o mínimo de pontos é sete. Um item típico do MAC-Q é: “Lembrar o nome de pessoas que acabou de conhecer”. (Benites & Gomes, 2007).

De forma qualitativa, no final do questionário, foram acrescentadas quatro perguntas pelos avaliadores, que solicitaram às participantes a responder de acordo com uma escala *likert* de três pontos (não, um pouco e muito) sobre aspectos da memória. As quatro perguntas subjetivas eram: 1) A senhora tem dificuldade de memória?; 2) Precisa fazer um grande esforço para lembrar as coisas?; 3) Essa perda é suficiente para interferir na sua atividade? Ou a perda de memória está estorvando no dia-a-dia?; 4) Para a senhora, a perda de memória é um problema?.

6.5.4.3 *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* (PRMQ-10) (Smith, Sala, Logie, & Maylor, 2000; Benites & Gomes, 2007)

Este questionário avalia memória retrospectiva (MR), que é utilizada em situações

relacionadas a fatos passados, tais como reconhecer um rosto familiar, recordar o nome de alguém ou lembrar o caminho para chegar a algum lugar. Também avalia a memória prospectiva (MP), ou de intenção (Smith et al., 2000), que é aquela utilizada para realizar atividades no futuro e que estão associadas a intenções prévias. A escala original é composta por 16 itens (8 prospectivos e 8 retrospectivos). Já a PRMQ-10, utilizada neste estudo, é composta de por 10 itens (cinco itens prospectivos e cinco retrospectivos), e apresentou validade e confiabilidade ( $\alpha = 0,80$ ), com boas perspectivas para uso em pesquisa (Benites & Gomes, 2007).

As questões são em formato de escala *likert* de cinco pontos (1 = nunca; 2 = raramente; 3 = algumas vezes; 4 = frequentemente; 5 = quase sempre). Um exemplo de questão para a memória prospectiva é “Você falha em dar um recado ou um objeto que lhe pediram que desse a um visitante?”, e para a memória retrospectiva seria “Você esquece o que você viu na televisão no dia anterior?”. Quanto maior os escores, mais problemas com a MP e MR.

#### 6.5.4.4 Escala de Avaliação da Menopausa (*Menopause Rating Scale* - MRS; Heinemann et al., 2004)

A Escala de Avaliação da Menopausa é um instrumento que avalia a intensidade da sintomatologia do climatério. É uma escala validada para a população brasileira e possui 11 questões distribuídas em três domínios: sintomas somato-vegetativos, sintomas psicológicos e sintomas urogenitais (Freitas et al., 2017). É dada a instrução no cabeçalho da escala para as mulheres responderem quais dos seguintes sintomas listados e em que medida elas diriam que sentem atualmente.

A resposta de cada questão é classificada em uma escala *likert* de cinco pontos (ausência de sintomas: 0 pontos, até sintomas muito severos: 4 pontos). A pontuação de cada domínio é realizada pela soma dos escores obtidos e a classificação é feita da seguinte forma: 1) domínio somato-vegetativo = 0-2 pontos: sem sintomatologia; 3-4 pontos: sintomatologia leve; 5-8 pontos: sintomatologia moderada;  $\geq 9$  pontos: sintomatologia intensa; 2) domínio psicológico = 0-1 pontos: sem sintomatologia; 2-3 pontos: sintomatologia leve; 4-6 pontos: sintomatologia moderada;  $\geq 7$  pontos: sintomatologia intensa; e 3) domínio urogenital = 0 pontos: sem sintomatologia; 1 ponto: sintomatologia leve; 2-3 pontos: sintomatologia moderada;  $\geq 4$  pontos: sintomatologia intensa. O escore total é realizado pela soma da pontuação de cada domínio. Quanto maior a pontuação obtida, mais intensa é a sintomatologia, e a classificação é realizada como a seguir: 0-4 pontos: sem sintomatologia; 5-8 pontos: sintomatologia leve; 9-15 pontos: sintomatologia moderada;  $\geq 16$  pontos: sintomatologia intensa (Heinemann, Potthoff, & Schneider, 2003; Heinemann et al., 2004; Freitas et al., 2017). Uma questão típica da escala para classificar os sintomas do domínio somato-vegetativo é “falta de ar, suores, calores”; do domínio psicológico é “irritabilidade (sentir-se nervosa, tensa, agressiva)”; e, do domínio urogenital é “ressecamento vaginal (sensação de ressecamento, ardência e problemas durante a relação sexual)”.

#### 6.5.5 Tarefa de Flanker (Fase 2; Eriksen & Eriksen, 1974; Weinberg et al., 2012)

Uma versão em flecha da tarefa foi administrada (Figura 3), de performance contínua (Eriksen & Eriksen, 1974), em uma tela de um Notebook, utilizando o *software Psychopy* (versão 1.85), que controlou a apresentação dos estímulos. As participantes desempenharam essa tarefa, que é um indicador do controle executivo da atenção, para avaliar o monitoramento de erro. Os estímulos consistiram em cinco setas pretas apresentadas no centro

da tela sobre um fundo cinza, em um monitor de 14 polegadas e taxa de atualização de 60 Hz. Cada conjunto de setas ocupava aproximadamente 1,3° visual na vertical e 9,2° visuais na horizontal. Todos os estímulos foram apresentados por 200 ms, seguidos por um intervalo que variou aleatoriamente entre 2.300 e 2.800 ms.

A tarefa consistiu em 330 estímulos, divididos em 11 blocos de 30 *trials*. As participantes eram solicitadas a apertarem, em um teclado anexo, com o dedo médio da mão direita se a seta central (alvo) estaria apontando para a direita ou com o dedo indicador se a seta central estaria apontando para a esquerda, ignorando as setas laterais (“flanqueadores” neutros apresentados aleatoriamente). Metade de todos os ensaios foram congruentes (“<<<<<<” ou “>>>>>>”) e metade eram incongruentes (“<<<><<” ou “>><>>>”). As participantes foram posicionadas a uma distância de visualização de 57 cm da tela. As informações sobre cada resposta (por exemplo, tempo de reação e precisão) foram registradas.

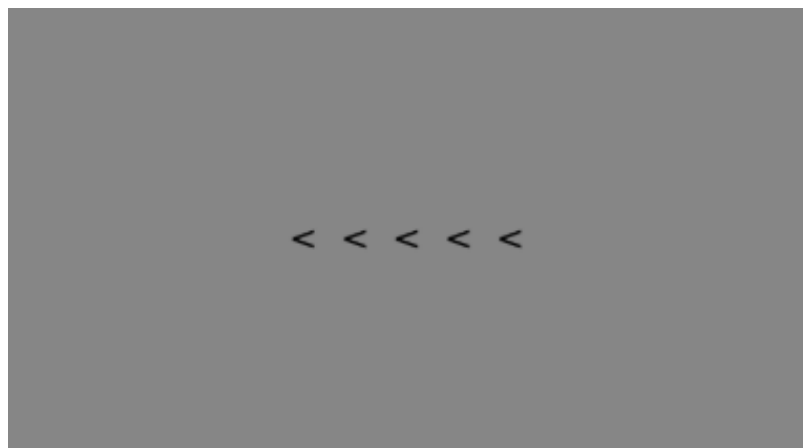


Figura 3. Exemplo de apresentação dos estímulos da tarefa computadorizada de *Flanker*

Para garantir que as participantes mantivessem um nível de precisão ideal durante todo o experimento, elas receberam *feedback* com base em seu desempenho no final de cada bloco. As participantes que responderam muito rapidamente a estímulos podem cometer vários erros sem atendê-los suficientemente. Portanto, se o desempenho estiver 75% correto ou inferior, a



mensagem "Por favor, tente ser mais preciso" era exibida. Por outro lado, algumas das participantes podem adotar um estilo de resposta cauteloso para limitar o número dos erros que elas cometem. Como é necessária a execução de pelo menos seis erros para a análise do ERN (Olvet & Hajcak, 2009c), o desempenho acima de 90% correto foi seguido por "Por favor, tente responder mais rápido". Se o desempenho estiver entre 75% e 90% correto, a mensagem "Você está fazendo um ótimo trabalho" foi exibida. As instruções para a tarefa foram lidas em voz alta juntamente com as participantes. Depois de posicionadas e com o equipamento montado, era realizado um treino antes de iniciar a tarefa.

## 6.6 Delineamento

Utilizou-se para esse estudo um delineamento transversal, correlacional e explicativo. No estudo correlacional, o escore bruto atingido na HAM-A (variável contínua) foi relacionada com os escores brutos nos testes neuropsicológicos e nos dados comportamentais (número de acertos após erros) da tarefa computadorizada de *Flanker*. Também foram relacionados os escores da HAM-A e os escores dos questionários autoaplicáveis: subescalas do MIAR, MAC-Q, Questões subjetivas e PRMQ-10. Ainda, o escore bruto atingido na HAM-A (variável contínua) foi relacionada com a amplitude média do  $\Delta$ ERN das participantes.

Foi investigado também se os escores na escala de ansiedade (HAM-A como variável independente) podem prever os resultados nas seguintes variáveis dependentes: testes neuropsicológicos e variável comportamental da tarefa de *Flanker*, MIAR e subescalas, e questionários de perda subjetiva de memória.

## 6.7 Análise dos dados

### *Fase 1*

Foram realizadas análises descritivas (frequências, médias e desvios-padrão) das variáveis e inspecionado os padrões de distribuição, utilizando o programa SPSS, versão 24. Como as variáveis apresentaram apenas uma leve assimetria e curtose (valores  $< 1$ ), foram utilizados testes paramétricos. Correlações de *Pearson* foram conduzidas entre os escores brutos da HAM-A (sintomas de ansiedade) e os escores brutos dos testes neuropsicológicos e do dado comportamental da tarefa computadorizada de *Flanker*, assim como entre os escores brutos da HAM-A e os escores brutos dos questionários autoaplicáveis. Posteriormente, foram conduzidas análises de regressão linear múltipla, em que os sintomas ansiosos (escores da HAM-A) foram testados como preditores dos escores nas variáveis dos testes neuropsicológicos, dado comportamental da tarefa de *Flanker* e dos escores nas variáveis das queixas de perda cognitiva e da metamemória (questionários autoaplicáveis). Foram avaliados os seguintes parâmetros nos modelos de regressão: independência dos resíduos, homocedasticidade e padrão de distribuição dos erros para verificar a adequação da análise. Para a interpretação dos modelos lineares, foram reportados pesos de regressão ( $\beta$ ) e porcentagem da variância explicada ( $R^2_{adj}$ ). O nível de significância adotado foi de 5%.

### *Fase 2*

Para pré-processamento do EEG contínuo, foi utilizado o software *Matlab* 2017, com a *toolbox* EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004) e o *plugin* ERPLAB (Lopez-Calderon & Luck, 2014). O EEG contínuo foi filtrado digitalmente *offline* com filtros IIR *butterworth* não-causais passa-alta e passa-baixa, com frequências de corte de 0.1 Hz e 30 Hz,

respectivamente, e *roll-off* de 12dB/oct. O ruído de linha foi removido com um filtro *notch* de 60 Hz. Em seguida, a taxa de amostragem foi reduzida para 250 Hz. O EEG foi inspecionado visualmente para detecção de eletrodos com excesso de ruído. Eletrodos detectados por essa análise foram excluídos. Em seguida, o EEG contínuo foi segmentado em *epochs* de -500 ms a 1000 ms relativos à emissão da resposta do participante na tarefa de *Flanker*, e corrigidos de acordo com uma linha de base de -500 a -300 ms.

*Epochs* correspondentes a ensaios em que o tempo de reação inferior ou superior a três desvios-padrão do tempo de reação médio de cada participante, ou em que o tempo de reação foi inferior a 100 ms, foram excluídos. As *epochs* remanescentes foram submetidas a um processo automático de detecção de artefatos em todos os eletrodos, utilizando os algoritmos *Moving Window Peak-to-Peak Threshold* e *Blocking and flatlining*, e *Sample-to-Sample Voltage Threshold* do ERPLAB. Além disso, o algoritmo *Step-like artifacts* foi utilizado para detecção de piscadas no eletrodo Fpz. Em média, 15.9% dos *epochs* foram excluídos com base nesses critérios. Após a rejeição de *epochs* contaminadas por artefatos, foram criados ERPs a partir das médias dos *epochs* em duas condições, de acordo com o tipo de resposta: correta ou incorreta. A Figura 3 mostra as *grand averages* para as condições correta e incorreta. É possível ver que a negatividade esperada após respostas incorretas foi observada, e, portanto, os dados das participantes mostram-se apropriados para realizar a análise estatística.

Para análise do ERN, eletrodos de interesse e janelas temporais foram selecionados a priori, com base na literatura sobre ERN (Gehring, Liu, Orr, & Carp, 2012; Riesel, 2019; Weinberg et al., 2012). O eletrodo Cz foi selecionado dentre os eletrodos disponíveis. O ERN foi definido como a amplitude média entre 0 e 100 ms em cada ERP. Calculou-se a média do valor extraído entre os dois eletrodos de interesse, separadamente para cada condição de resposta. Testou-se a presença de associações entre a magnitude do  $\Delta$ ERN e os sintomas de

ansiedade, de acordo com os escores da HAM-A (variável contínua), utilizando correlações de *Spearman*.

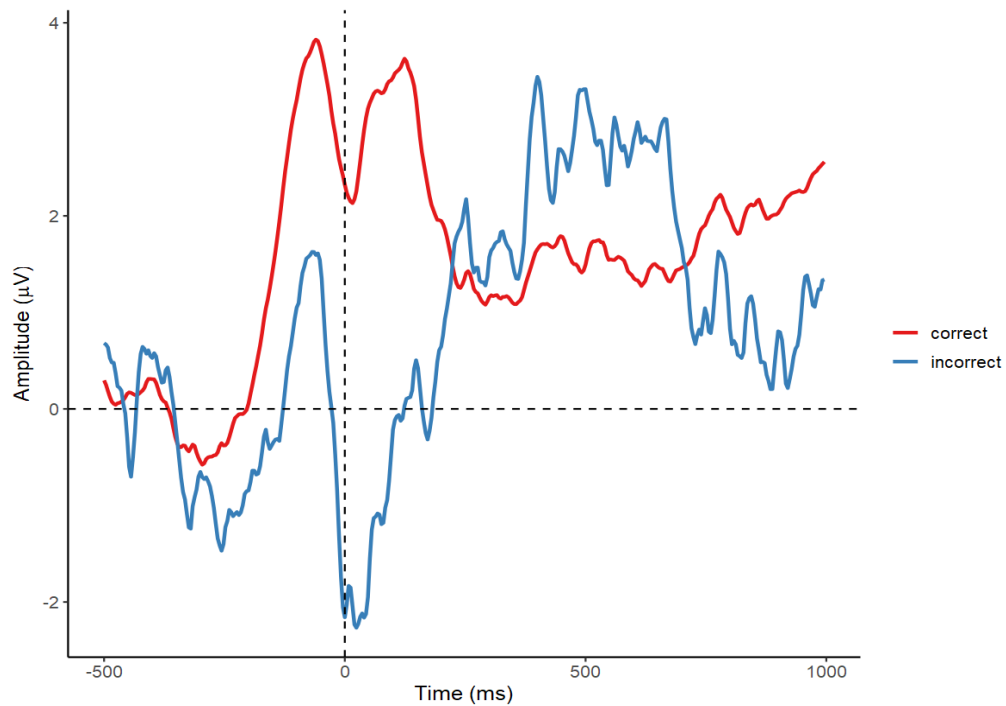


Figura 4. *Grand averages* dos ERPs para as condições de resposta correta e incorreta

## 7 Resultados

### 7.1 Fase 1

#### 7.1.1 *Sintomas de ansiedade, diagnósticos e fatores psicológicos em mulheres na perimenopausa*

A Tabela 5 mostra os dados dos escores brutos de forma descritiva (média, desvio-padrão, mínimo e máximo) para a Escala Hamilton de Ansiedade (HAM-A) e a Escala Hamilton de Depressão (HAM-D). Também são apresentados a frequência das intensidades dos sintomas analisados pelas HAM-A e HAM-D para essa amostra.

Tabela 5.

*Dados Descritivos das Escalas de Ansiedade e de Depressão e Frequência de Sintomas para a Amostra Total do Estudo*

| <b>Variável</b> | <b>N</b> | <b>Média</b> | <b>DP</b>     | <b>Mín.</b> | <b>Máx.</b> |
|-----------------|----------|--------------|---------------|-------------|-------------|
| HAM-A           | 83       | 16,46        | 9,66          | 1           | 36          |
| HAM-D           | 83       | 9,66         | 6,11          | 1           | 23          |
| <b>HAM-A</b>    |          |              | <b>HAM-D</b>  |             |             |
| Intensidade     | N        | %            | Intensidade   | N           | %           |
| Sem ansiedade   | 36       | 43,40        | Sem depressão | 33          | 39,80       |
| Leve            | 13       | 15,70        | Leve          | 38          | 45,80       |
| Moderada        | 14       | 16,90        | Moderada      | 12          | 14,50       |
| Grave           | 20       | 24,10        |               |             |             |

*Nota.* N = Número de participantes; DP = Desvio-padrão; Mín. = Escore mínimo atingido; Máx. = Escore máximo atingido; HAM-A = Escala de Ansiedade de Hamilton; HAM-D = Escala de Depressão de Hamilton;

Foi possível observar que 57% da amostra apresentou sintomas ansiosos leves a graves, assim como 60% da amostra apresentou sintomas depressivos leves a moderados. Com relação aos diagnósticos realizados pelo M.I.N.I observou-se que 21,7% da amostra (N = 83) apresentou episódio depressivo atual, 1,2% transtorno de estresse pós-traumático, 2,4% transtorno obsessivo-compulsivo, 3,6% transtorno do pânico, 13,3% agorafobia, 18,1% fobia social e 34,9% transtorno de ansiedade generalizada.

#### *7.1.2 Desempenho em atenção, memória e funções executivas em mulheres na perimenopausa*

A Tabela 6 apresenta os dados descritivos (média, desvio-padrão, mínimo e máximo) para os escores brutos das variáveis dos subtestes neuropsicológicos aplicados nessa amostra.

Tabela 6.

*Dados Descritivos dos Escores Brutos dos Testes Neuropsicológicos*

| <b>Variáveis</b>          | <b>N</b> | <b>Média</b> | <b>DP</b> | <b>Mín</b> | <b>Máx</b> |
|---------------------------|----------|--------------|-----------|------------|------------|
| RAVLT- Lista A1           | 82       | 5,41         | 1,50      | 3          | 9          |
| RAVLT- Lista A2           | 82       | 8,00         | 1,80      | 4          | 13         |
| RAVLT- Lista A3           | 82       | 9,56         | 2,01      | 6          | 14         |
| RAVLT- Lista A4           | 82       | 10,49        | 1,84      | 6          | 15         |
| RAVLT- Lista A5           | 82       | 11,43        | 2,01      | 7          | 14         |
| RAVLT- Lista B            | 82       | 5,28         | 1,78      | 2          | 11         |
| RAVLT- Lista A6           | 82       | 8,63         | 2,47      | 3          | 14         |
| RAVLT- Lista A7           | 82       | 8,89         | 2,53      | 3          | 14         |
| RAVLT- Interf. Retroativa | 82       | 0,75         | 0,16      | 0,38       | 1,13       |
| RAVLT- Interf. Proativa   | 82       | 1,00         | 0,30      | 0,40       | 2,50       |
| RAVLT- Esquecimento       | 82       | 1,05         | 0,21      | 0,67       | 2,00       |
| RAVLT- Reconhecimento     | 80       | 13,59        | 1,37      | 7          | 15         |
| Dígitos - Ordem Direta    | 83       | 7,54         | 1,68      | 5          | 11         |
| Dígitos - Ordem Inversa   | 82       | 5,05         | 1,64      | 2          | 10         |
| Dígitos - Total           | 82       | 12,57        | 2,85      | 8          | 21         |
| D2 - Resultado Bruto      | 79       | 334,84       | 83,77     | 122        | 122        |
| TMT - Parte A             | 83       | 42,58        | 13,92     | 19         | 80         |
| TMT - Parte B             | 83       | 103,24       | 39,79     | 39         | 233        |
| FVO - Letra F (0 a 15s)   | 83       | 6,31         | 1,40      | 2          | 11         |
| FVO - Letra F (16 a 30s)  | 83       | 3,28         | 1,39      | 0          | 6          |
| FVO - Letra F (31 a 45s)  | 83       | 2,53         | 1,37      | 0          | 6          |
| FVO - Letra F (46 a 60s)  | 83       | 2,22         | 1,28      | 0          | 5          |
| FVO - Letra F Total       | 83       | 14,34        | 3,44      | 8          | 24         |
| FVO - Letra A (0 a 15s)   | 83       | 4,84         | 1,74      | 0          | 9          |
| FVO - Letra A (16 a 30s)  | 83       | 2,60         | 1,39      | 0          | 6          |
| FVO - Letra A (31 a 45s)  | 83       | 2,20         | 1,38      | 0          | 5          |
| FVO - Letra A (46 a 60s)  | 83       | 1,92         | 1,37      | 0          | 5          |
| FVO - Letra A Total       | 83       | 11,57        | 3,83      | 1          | 21         |
| FVO - Letra S (0 a 15s)   | 83       | 5,18         | 1,52      | 1          | 8          |
| FVO - Letra S (16 a 30s)  | 83       | 2,66         | 1,19      | 0          | 6          |
| FVO - Letra S (31 a 45s)  | 83       | 2,11         | 1,16      | 0          | 5          |
| FVO - Letra S (46 a 60s)  | 83       | 1,92         | 1,26      | 0          | 5          |
| FVO - Letra S Total       | 83       | 11,87        | 3,32      | 4          | 19         |
| FVO - FAS Total           | 83       | 37,77        | 8,68      | 13         | 59         |
| FVS - Animais (0 a 15s)   | 82       | 8,11         | 1,55      | 4          | 11         |
| FVS - Animais (16 a 30s)  | 82       | 4,94         | 1,67      | 0          | 11         |
| FVS - Animais (31 a 45s)  | 82       | 3,17         | 1,53      | 0          | 8          |
| FVS - Animais (46 a 60s)  | 82       | 2,49         | 1,53      | 0          | 7          |

Tabela 6 continuação...

| <b>Variáveis</b>    | <b>N</b> | <b>Média</b> | <b>DP</b> | <b>Mín</b> | <b>Máx</b> |
|---------------------|----------|--------------|-----------|------------|------------|
| FVS - Animais Total | 82       | 18,71        | 3,57      | 12         | 28         |

*Nota.* N = Número de participantes; DP = Desvio-padrão; Mín. = Escore mínimo atingido; Máx. = Escore máximo atingido; RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; D2 = Teste D2: Atenção Concentrada; TMT = Teste de Trilhas; FVO = Fluência Verbal Ortográfica; FVS = Fluência Verbal Semântica; FAS = Letras F, A e S;

Foi realizado a análise do escore z do desempenho nos testes neuropsicológicos das mulheres em perimenopausa. O cálculo do escore z é feito da seguinte forma:

$$\text{Escore } z = \frac{\text{Resultado bruto do participante} - \text{Média do grupo normativo ou de referência}}{\text{Desvio-padrão do grupo normativo ou de referência}}$$

O ponto de corte de  $z \leq -1,5$  é considerado um índice representativo de déficit na clínica neuropsicológica (Fonseca, Salles, & Parente, 2009). Assim, todos os resultados iguais ou abaixo de -1,5 para esse estudo foram considerados como indicativo de déficit nas variáveis utilizadas e são apresentadas na Tabela 7 as frequências dos escores z menores ou iguais a -1,5.

Em comparação com a amostra normativa (ou grupo de referência) dos testes utilizados é possível observar que a maior frequência de escores  $z \leq -1,5$  foi no Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey (RAVLT), na lista A6, no qual mais da metade da amostra (51,20%) apresentou déficit ao necessitar evocar as palavras, que foram repetidas ao longo de cinco vezes, após a apresentação de uma nova lista (lista distratora). Porém, na lista A7 (evocação tardia das palavras, após 20 minutos), só 28% das mulheres apresentaram déficits segundo o grupo de comparação. Ou seja, quando distraídas, as mulheres dessa amostra acabaram se desempenhando mal, mas muitas ainda conseguiram recuperar as

informações após um tempo.

Tabela 7.

*Frequência de Escore Z  $\leq -1,5$  em Cada Subteste*

| <b>Variáveis</b>          | <b>N</b> | <b>% de Escore Z <math>\leq -1,5</math></b> |
|---------------------------|----------|---|
| RAVLT- Lista A1           | 23       | 28,10                                       |
| RAVLT- Lista A2           | 20       | 24,40                                       |
| RAVLT- Lista A3           | 14       | 17,00                                       |
| RAVLT- Lista A4           | 25       | 30,60                                       |
| RAVLT- Lista A5           | 23       | 28,10                                       |
| RAVLT- Lista B            | 12       | 14,60                                       |
| RAVLT- Lista A6           | 42       | 51,20                                       |
| RAVLT- Lista A7           | 23       | 28,00                                       |
| RAVLT- Interf. Retroativa | 19       | 23,00                                       |
| RAVLT- Interf. Proativa   | 11       | 13,30                                       |
| RAVLT- Esquecimento       | 3        | 3,60  |
| RAVLT- Reconhecimento     | 2        | 2,60  |
| Dígitos - Ordem Direta    | 0        | 0,00  |
| Dígitos - Ordem Inversa   | 0        | 0,00  |
| Dígitos - Total           | 0        | 0,00  |
| D2 - Resultado Bruto      | 36       | 46,60                                       |
| TMT - Parte A             | 1        | 1,20  |
| TMT - Parte B             | 1        | 1,20  |
| FVO - Letra F Total       | 6        | 7,20  |
| FVO - Letra A Total       | 12       | 16,80                                       |
| FVO - Letra S Total       | 16       | 19,20                                       |
| FVO - FAS Total           | 9        | 10,80                                       |
| FVS - Animais (0 a 15s)   | 0        | 0,00  |
| FVS - Animais (16 a 30s)  | 2        | 2,40  |
| FVS - Animais (31 a 45s)  | 4        | 4,90  |
| FVS - Animais (46 a 60s)  | 9        | 10,10                                       |
| FVS - Animais Total       | 0        | 0,00  |

*Nota.* N = Número de participantes; % = porcentagem; RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; D2 = Teste D2: Atenção Concentrada; TMT = Teste de Trilhas; FV = Fluência Verbal; FAS = Letras F, A e S;

A segunda maior frequência de escores  $z \leq -1,5$  foi no teste D2 - Atenção Concentrada, no qual quase metade da amostra (46,60%) apresentou déficit atencional nesse teste. Entretanto, pelos dados apresentados, é possível analisar que as mulheres na perimenopausa



dessa amostra, de uma forma geral, não apresentaram déficits acentuados nos testes avaliados.

### 7.1.3 Queixas subjetivas de perda cognitiva, metamemória e ansiedade em mulheres na perimenopausa

A Tabela 8 mostra as estatísticas descritivas (média, desvio padrão, máximo e mínimo) dos escores brutos para os questionários de autorrelato utilizados no estudo. Em relação ao questionário MIAr foi possível analisar que as dimensões com as médias mais altas foram a subescala Meta (pertencente ao domínio Conhecimento), seguida da subescala Controle (pertencente ao domínio Autoeficácia). Parece que essa amostra, dentre os outros fatores metacognitivos, de uma forma geral, acredita que ter uma boa performance mnemônica é importante, assim como controlar seus próprios processos mnemônicos são essenciais.

Tabela 8.

#### *Dados Descritivos dos Escores Brutos nos Questionários de Autorrelato*

| <b>Variáveis</b>   | <b>N</b> | <b>Média</b> | <b>DP</b> | <b>Mín</b> | <b>Máx</b> |
|--|----------|--------------|-----------|------------|------------|
| MIAr - Estratégia  | 75       | 19,60        | 3,89      | 10         | 29         |
| MIAr - Tarefa  | 75       | 18,31        | 2,90      | 11         | 24         |
| MIAr - Meta  | 75       | 32,79        | 1,07      | 22         | 39         |
| MIAr - Capacidade  | 76       | 14,53        | 1,03      | 7          | 23         |
| MIAr - Controle  | 76       | 21,24        | 3,19      | 15         | 30         |
| MIAr - Mudança   | 76       | 10,22        | 4,08      | 4          | 20         |
| MIAr - Ansiedade   | 76       | 14,80        | 4,73      | 6          | 25         |
| MAC-Q Total  | 79       | 25,84        | 4,26      | 16         | 36         |
| PRMQ-10  | 76       | 21,76        | 6,77      | 10         | 39         |
| Q.S. 1: A senhora tem problema de memória?                         | 79       | 2,10         | 0,57      | 0          | 2          |
| Q.S. 2: Precisa fazer um grande esforço para lembrar as coisas?    | 79       | 1,86         | 0,76      | 0          | 2          |
| Q.S. 3*: Essa perda é suficiente para interferir na sua atividade? | 79       | 1,48         | 0,68      | 0          | 2          |

Tabela 8 continuação...

| Variáveis  | N  | Média | DP   | Mín | Máx |
|--|----|-------|------|-----|-----|
| Q.S. 4: Para a senhora a perda de memória é um problema? | 79 | 2,24  | 0,72 | 0   | 2   |

*Nota.* N = Número de participantes; DP = Desvio-padrão; Mín. = Escore mínimo atingido; Máx. = Escore máximo atingido; Q.S. 3\* = Questão completa é: Essa perda é suficiente para interferir na sua atividade? Ou a perda de memória está estorvando no dia-a-dia?

A Tabela 9 apresenta a frequência de respostas das quatro questões subjetivas adicionadas pelos pesquisadores em função da intensidade dos sintomas ansiosos avaliados pela Escala Hamilton de Ansiedade (HAM-A).

Foi possível observar que 82% das mulheres sem sintomas de ansiedade relataram ter algum problema de memória. Dessas mulheres, 85% relatou que essa perda não é suficiente para atrapalhar o dia-a-dia, mas ainda 73% dessas mulheres que relataram não ter sintomas ansiosos acharam que essa perda é, de alguma forma, problemática.

Tabela 9.

*Frequência de Respostas Para as Perguntas Subjetivas Conforme Intensidade de Sintomas da HAM-A*

| Variáveis   | Intensidade | Sem Ansiedade |        | Ansiedade Leve |        | Ansiedade Moderada |        | Ansiedade Grave |        |
|---|-------------|---------------|--------|----------------|--------|--------------------|--------|-----------------|--------|
|   |             | N             | %      | N              | %      | N                  | %      | N               | %      |
| Q.S. 1: A senhora tem problema de memória?                      | Não         | 6             | 18,18  | 2              | 16,67  | 1                  | 7,14   | 0               | 0,00   |
|   | Um pouco    | 24            | 72,73  | 8              | 66,67  | 9                  | 64,29  | 12              | 60,00  |
|   | Muito       | 3             | 9,09   | 2              | 16,67  | 4                  | 28,57  | 8               | 40,00  |
|   | Total       | 33            | 100,00 | 12             | 100,00 | 14                 | 100,00 | 20              | 100,00 |
| Q.S. 2: Precisa fazer um grande esforço para lembrar as coisas? | Não         | 18            | 54,55  | 5              | 41,67  | 3                  | 21,43  | 3               | 15,00  |
|   | Um pouco    | 12            | 36,36  | 4              | 33,33  | 7                  | 50,00  | 9               | 45,00  |
|   | Muito       | 3             | 9,09   | 3              | 25,00  | 4                  | 28,57  | 8               | 40,00  |
|   | Total       | 33            | 100,00 | 12             | 100,00 | 14                 | 100,00 | 20              | 100,00 |
| Q.S. 3: Essa perda é suficiente para interferir                 | Não         | 28            | 84,85  | 7              | 58,33  | 6                  | 42,86  | 8               | 40,00  |

Tabela 9 continuação...

| Variáveis   | Intensidade | Sem       |        | Ansiedade |        | Ansiedade |        | Ansiedade |        |
|---|-------------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|
|   |             | Ansiedade |        | Leve      |        | Moderada  |        | Grave     |        |
|   |             | N         | %      | N         | %      | N         | %      | N         | %      |
| na sua atividade? Ou a perda de memória está estorvando no dia-a-dia? | Um pouco    | 5         | 15,15  | 4         | 33,33  | 5         | 35,71  | 8         | 40,00  |
|   | Muito       | 0         | 0,00   | 1         | 8,33   | 3         | 21,43  | 4         | 20,00  |
|   | Total       | 33        | 100,00 | 12        | 100,00 | 14        | 100,00 | 20        | 100,00 |
| Q.S. 4: Para a senhora a perda de memória é um problema?              | Não         | 9         | 27,27  | 3         | 25,00  | 0         | 0,00   | 1         | 5,00   |
|   | Um pouco    | 14        | 42,42  | 7         | 58,33  | 6         | 42,86  | 7         | 35,00  |
|   | Muito       | 10        | 30,30  | 2         | 16,67  | 8         | 57,14  | 12        | 60,00  |
|   | Total       | 33        | 100,00 | 12        | 100,00 | 14        | 100,00 | 20        | 100,00 |

Nota. N = número de respostas (número de participantes); % = porcentagem; Q.S. = Questão subjetiva;

Já para as mulheres com algum grau de sintomas ansiosos, a maioria delas (93%), da mesma forma que as que não apresentaram sintomas ansiosos, relatou ter algum problema de memória, e as que possuem sintomas de ansiedade moderada e grave, mais da metade delas (59%) relatou que essa perda é um problema muito intenso. Ou seja, a maioria das mulheres da presente amostra (87%, para um N = 79, com e sem sintomas ansiosos) acredita ter algum problema de memória; porém, parece que conforme mais sintomas de ansiedade, mais problemáticas essas perdas são sentidas pelas mulheres na perimenopausa.

#### 7.1.4 Correlações entre sintomas de ansiedade e variáveis cognitivas (avaliadas de forma direta e por autorrelato)

Todas as correlações encontradas entre os escores nos testes neuropsicológicos e os escores da Escala Hamilton de Ansiedade (HAM-A), e nos testes neuropsicológicos entre si são apresentadas na Tabela 10. Porém, para esse estudo será dado ênfase nas correlações entre as variáveis neuropsicológicas e a escala de ansiedade (HAM-A), que estão em negrito na tabela. Em geral, as correlações foram negativas e fracas entre a HAM-A e as variáveis de

funções executivas, nos subtestes Fluência Verbal Ortográfica - Letra A (de 46 a 60s;  $r = -0,233$ ;  $p < 0,05$ ), Fluência Verbal Ortográfica - Letra S ( $r = -0,231$ ;  $p < 0,05$ ), Fluência Verbal Ortográfica - Total (Letras F, A e S;  $r = -0,222$ ;  $p < 0,05$ ) e Fluência Verbal Semântica - Animais (de 0 a 15s;  $r = -0,229$ ;  $p < 0,05$ ). Quanto mais altos os escores na escala de ansiedade, mais baixos os escores nas tarefas neuropsicológicas descritas.

A Tabela 11 apresenta as correlações entre os escores das variáveis HAM-A e os escores dos questionários autoaplicáveis e dos questionários entre si. Destacam-se as correlações negativas e moderadas entre os escores das variáveis HAM-A e os escores do questionário de metamemória em adultos (MIAr), nas subescalas Capacidade ( $r = -0,482$ ;  $p < 0,001$ ), Mudança ( $r = -0,491$ ;  $p < 0,001$ ) e Ansiedade ( $r = -0,577$ ;  $p < 0,001$ ). Quanto mais sintomas ansiosos menor é a percepção da capacidade de memória, maior é a percepção de mudança da memória ao longo do tempo, e maior é a ansiedade frente à necessidade de memorização.

Destacam-se, ainda, as correlações positivas leve à moderadas entre os escores das variáveis HAM-A e os escores das subescalas do MIAr Estratégia ( $r = 0,273$ ;  $p < 0,05$ ) e Meta ( $r = 0,314$ ;  $p < 0,001$ ), do Questionário sobre Percepção Subjetiva de Perda de Memória (MAC-Q;  $r = 0,354$ ;  $p < 0,001$ ), das questões subjetivas números 1, 2, 3 e 4 ( $r = 0,395$ ,  $r = 0,384$ ,  $r = 0,406$  e  $r = 0,382$ , respectivamente;  $p < 0,001$ ) e do questionário *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* (PRMQ-10;  $r = 0,441$ ;  $p < 0,001$ ). Quanto mais sintomas de ansiedade maior é o conhecimento sobre estratégias e seus usos para melhorar o desempenho de memória, maior é a percepção da importância de ter uma boa performance mnemônica, maior é a sensação de perda subjetiva de memória, de que essa perda interfere no cotidiano e é um problema, e maior é a sensação de que a memória prospectiva e retrospectiva está se desempenhando pior para esta amostra.

Tabela 10. *Matriz de Correlações entre os Escores das Variáveis HAM-A e Neuropsicológicas para a Amostra Total*

| Variáveis                    | 1              | 2        | 3       | 4      | 5      | 6       | 7        | 8       | 9        | 10      | 11      | 12      | 13     | 14 |
|------------------------------|----------------|----------|---------|--------|--------|---------|----------|---------|----------|---------|---------|---------|--------|----|
| 1. HAM-A                     | 1              |          |         |        |        |         |          |         |          |         |         |         |        |    |
| 2. RAVLT- Interf. Retroativa | -0,047         | 1        |         |        |        |         |          |         |          |         |         |         |        |    |
| 3. RAVLT- Interf. Proativa   | 0,058          | -0,098   | 1       |        |        |         |          |         |          |         |         |         |        |    |
| 4. RAVLT- Esquecimento       | -0,048         | -0,400** | 0,094   | 1      |        |         |          |         |          |         |         |         |        |    |
| 5. RAVLT- Reconhecimento     | -0,186         | 0,338**  | -0,045  | 0,112  | 1      |         |          |         |          |         |         |         |        |    |
| 6. Dígitos - Total           | -0,139         | 0,047    | -0,07   | 0,104  | 0,260* | 1       |          |         |          |         |         |         |        |    |
| 7. D2 - Resultado Bruto      | -0,181         | 0,1      | 0,123   | 0,114  | 0,270* | 0,168   | 1        |         |          |         |         |         |        |    |
| 8. TMT - Parte A             | 0,129          | -0,038   | 0,15    | 0,016  | -0,193 | -0,211  | -0,300** | 1       |          |         |         |         |        |    |
| 9. TMT - Parte B             | 0,147          | -0,025   | 0,055   | -0,005 | -0,135 | -0,189  | -0,413** | 0,495** | 1        |         |         |         |        |    |
| 10. FVO - Letra F            | -0,141         | 0,088    | -0,227* | -0,108 | 0,164  | 0,350** | 0,219    | -0,208  | -0,326** | 1       |         |         |        |    |
| 11. FVO - Letra A (46 a 60s) | <b>-0,233*</b> | 0,096    | 0,018   | -0,111 | -0,058 | 0,125   | 0,096    | 0,156   | 0,101    | 0,218*  | 1       |         |        |    |
| 12. FVO - Letra S            | <b>-0,231*</b> | -0,033   | -0,280* | -0,048 | 0,198  | 0,380** | 0,075    | -0,104  | -0,198   | 0,502** | 0,190   | 1       |        |    |
| 13. FVO - Total              | <b>-0,222*</b> | 0,001    | -0,220* | -0,084 | 0,162  | 0,432** | 0,155    | -0,134  | -0,250*  | 0,796*  | 0,414** | 0,823** | 1      |    |
| 14. FVS - Animais (0 a 15s)  | <b>-0,229*</b> | -0,090   | -0,104  | -0,034 | 0,051  | 0,185   | 0,242*   | -0,190  | -0,387** | 0,196   | 0,184   | 0,179   | 0,217* | 1  |

Nota. \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$ ; HAM-A = Escala de Ansiedade de Hamilton; RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; D2 = Teste D2: Atenção Concentrada; TMT = Teste de Trilhas; FVO = Fluência Verbal Ortográfica; FVS = Fluência Verbal Semântica;

Tabela 11. *Matriz de Correlações Entre os Escores das Variáveis HAM-A e Questionários Autoaplicáveis para a Amostra Total*

| Variáveis   | 1               | 2        | 3       | 4       | 5        | 6        | 7        | 8        | 9       | 10      | 11      | 12      | 13      | 14 |
|---|-----------------|----------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|----|
| 1. HAM-A  | 1               |          |         |         |          |          |          |          |         |         |         |         |         |    |
| 2. MIAR - Estratégia  | <b>0,273*</b>   | 1        |         |         |          |          |          |          |         |         |         |         |         |    |
| 3. MIAR - Tarefa  | -0,026          | 0,094    | 1       |         |          |          |          |          |         |         |         |         |         |    |
| 4. MIAR - Meta  | <b>0,314**</b>  | 0,395**  | 0,470** | 1       |          |          |          |          |         |         |         |         |         |    |
| 5. MIAR - Capacidade  | <b>-0,482**</b> | -0,363** | 0,153   | -0,096  | 1        |          |          |          |         |         |         |         |         |    |
| 6. MIAR - Controle  | -0,033          | 0,155    | 0,123   | 0,256*  | 0,281*   | 1        |          |          |         |         |         |         |         |    |
| 7. MIAR - Mudança   | <b>-0,491**</b> | -0,346** | -0,131  | -0,124  | 0,612**  | 0,358**  | 1        |          |         |         |         |         |         |    |
| 8. MIAR - Ansiedade   | <b>-0,577**</b> | -0,318** | -0,223  | -0,287* | 0,579**  | 0,237*   | 0,737**  | 1        |         |         |         |         |         |    |
| 9. MAC-Q Total  | <b>0,354**</b>  | 0,361**  | 0,063   | 0,18    | -0,492** | -0,204   | -0,602** | -0,543** | 1       |         |         |         |         |    |
| 10. Q.S. 1: A senhora tem problema de memória?                        | <b>0,395**</b>  | 0,460**  | -0,037  | 0,075   | -0,596** | -0,327** | -0,602** | -0,591** | 0,457** | 1       |         |         |         |    |
| 11. Q.S. 2: Precisa fazer um grande esforço para lembrar as coisas?   | <b>0,384**</b>  | 0,322**  | 0,021   | 0,051   | -0,719** | -0,311** | -0,661** | -0,598** | 0,442** | 0,653** | 1       |         |         |    |
| 12. Q.S. 3: Essa perda é suficiente para interferir na sua atividade? | <b>0,406**</b>  | 0,345**  | -0,033  | 0,197   | -0,467** | -0,323** | -0,488** | -0,550** | 0,534** | 0,538** | 0,528** | 1       |         |    |
| 13. Q.S. 4: Para a senhora a perda de memória é um problema?          | <b>0,382**</b>  | 0,262*   | 0,105   | 0,314** | -0,211   | -0,036   | -0,13    | -0,250*  | 0,109   | 0,222*  | 0,225*  | 0,496** | 1       |    |
| 14. PRMQ-10   | <b>0,441**</b>  | 0,413**  | -0,126  | 0,056   | -0,632** | -0,368** | -0,654** | -0,596** | 0,620** | 0,590** | 0,738** | 0,712** | 0,321** | 1  |

Nota. \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$ ; HAM-A = Escala de Ansiedade de Hamilton; MIAR = Questionário de Metamemória em Adultos Revisado; MAC-Q = Questionário sobre Percepção Subjetiva de Perda de Memória; Q. S. 1, 2, 3 e 4 = Questão Subjetiva; PRMQ-10 = Prospective and Retrospective Memory Questionnaire

### *7.1.5 Modelos de regressão para sintomas de ansiedade na predição de variáveis cognitivas (avaliadas de forma direta ou por autorrelato)*

A partir das correlações observadas entre os escores da escala de ansiedade e os escores dos testes neuropsicológicos, decidiu-se investigar se os escores na escala de ansiedade (HAM-A como variável independente) podem predizer os resultados nos testes neuropsicológicos (variáveis dependentes). A Tabela 12 mostra os modelos de regressão linear múltipla para as variáveis dos testes neuropsicológicos.

Os escores da HAM-A foram preditores dos escores das seguintes variáveis: Fluência Verbal Ortográfica (FVO) - Letra A (dos 46 aos 60s), explicando 4,2% da variância; Fluência Verbal Ortográfica (FVO) - Letra S, explicando 4,2% da variância; Fluência Verbal Ortográfica Total, explicando 3,8% da variância; e Fluência Verbal Semântica (FVS) - categoria animais (dos 0 aos 15s), explicando 4,1% da variância. Dentre as variáveis preditas, a variável FVO - Letra A (dos 46 aos 60s) apresentou uma associação mais forte ( $\beta=-0,233$ ), seguida da variável FVO - Letra S ( $\beta= -0,231$ ).

Tabela 12.

*Valores da Regressão Linear para HAM-A na Predição dos Escores das Variáveis dos Testes Neuropsicológicos*

| Variável dependente        | N         | B      | 95% IC           | $\beta$       | t      | p     | R <sup>2</sup> <sub>adj</sub> | D-W  |
|----------------------------|-----------|--------|------------------|---------------|--------|-------|-------------------------------|------|
| RAVLT - Interf. Retroativa | Constante | 0,77   | [0,70, 0,84]     |               | 22,201 | 0,001 |                               |      |
|                            | HAM-A 82  | 0,00   | [-0,004, 0,003]  | -0,047        | -0,420 | 0,676 | -0,010                        | 2,17 |
| RAVLT - Interf. Proativa   | Constante | 0,97   | [0,84, 1,10]     |               | 14,575 | 0,001 |                               |      |
|                            | HAM-A 82  | 0,00   | [-0,005, 0,009]  | 0,058         | 0,518  | 0,606 | -0,009                        | 1,82 |
| RAVLT - Esquecimento       | Constante | 1,06   | [0,97, 1,16]     |               | 23,149 | 0,001 |                               |      |
|                            | HAM-A 82  | 0,00   | [-0,006, 0,004]  | -0,048        | -0,426 | 0,671 | -0,010                        | 1,87 |
| RAVLT - Reconhecimento     | Constante | 14,02  | [13,42, 14,62]   |               | 46,689 | 0,001 |                               |      |
|                            | HAM-A 80  | -0,03  | [-0,06, 0,005]   | -0,186        | -1,674 | 0,098 | 0,022                         | 2,02 |
| Dígitos - Total            | Constante | 13,24  | [12,01, 14,48]   |               | 21,356 | 0,001 |                               |      |
|                            | HAM-A 82  | -0,04  | [-0,11, 0,02]    | -0,139        | -1,253 | 0,214 | 0,007                         | 1,83 |
| D2 - Resultado Bruto       | Constante | 360,99 | [323,82, 398,17] |               | 19,335 | 0,001 |                               |      |
|                            | HAM-A 79  | -1,61  | [-3,58, 0,37]    | -0,181        | -1,618 | 0,110 | 0,020                         | 1,90 |
| TMT - Parte A              | Constante | 39,51  | [33,49, 45,53]   |               | 13,057 | 0,001 |                               |      |
|                            | HAM-A 83  | 0,19   | [-0,13, 0,50]    | 0,129         | 1,175  | 0,243 | 0,005                         | 2,36 |
| TMT - Parte B              | Constante | 93,30  | [76,14, 110,47]  |               | 10,818 | 0,001 |                               |      |
|                            | HAM-A 83  | 0,60   | [-0,30, 1,50]    | 0,147         | 1,334  | 0,186 | 0,009                         | 2,16 |
| FVO - Letra F              | Constante | 15,16  | [13,68, 16,65]   |               | 20,293 | 0,001 |                               |      |
|                            | HAM-A 83  | -0,05  | [-0,13, 0,03]    | -0,141        | -1,279 | 0,205 | 0,008                         | 1,53 |
| FVO - Letra A (46 a 60s)   | Constante | 2,46   | [1,88, 3,04]     |               | 8,409  | 0,001 |                               |      |
|                            | HAM-A 83  | -0,03  | [-0,06, -0,002]  | <b>-0,233</b> | -2,152 | 0,034 | 0,042                         | 2,28 |
| FVO - Letra S              | Constante | 13,17  | [11,76, 14,59]   |               | 18,573 | 0,001 |                               |      |
|                            | HAM-A 83  | -0,08  | [-0,15, -0,005]  | <b>-0,231</b> | -2,134 | 0,036 | 0,042                         | 1,87 |
| FVO - Total                | Constante | 41,06  | [37,37, 44,75]   |               | 22,142 | 0,001 |                               |      |
|                            | HAM-A 83  | -0,20  | [-0,39, -0,006]  | <b>-0,222</b> | -2,052 | 0,043 | 0,038                         | 1,74 |
| FVS - Animais (0 a 15s)    | Constante | 8,71   | [8,05, 9,37]     |               | 26,357 | 0,001 |                               |      |
|                            | HAM-A 82  | -0,04  | [-0,07, -0,002]  | <b>-0,229</b> | -2,104 | 0,039 | 0,041                         | 1,78 |

Nota. N = número de participantes; IC = intervalo de confiança; R<sup>2</sup><sub>adj</sub> = R ao quadrado ajustado; D-W = Durbin-Watson; RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; RAVLT - Interf. Retroativa e Proativa = Interferência Retroativa e Proativa do Teste de Aprendizagem Verbal de Rey; D2 = Teste D2: Atenção Concentrada; TMT = Teste de Trilhas; FVO = Fluência Verbal Ortográfica; FVS = Fluência Verbal Semântica;

A partir das correlações observadas entre os escores da escala de ansiedade e os escores das subescalas do MIAR, investigou-se se os escores na escala de ansiedade (HAM-A como variável independente) podem prever os resultados no MIAR (variável dependente). A

Tabela 13 mostra os modelos de regressão linear múltipla para as variáveis do MIAr.

Os escores da HAM-A foram preditores dos escores das seguintes variáveis: subescalas Estratégia, explicando 6,2% da variância; Meta, explicando 8,6% da variância; Capacidade, explicando 22,2% da variância; Mudança, explicando 23,1% da variância; e Ansiedade, explicando 32,4% da variância. Dentre as variáveis preditas, a subescala Ansiedade apresentou uma associação mais forte ( $\beta=-0,577$ ), seguida da subescala Mudança ( $\beta=-0,491$ ).

Tabela 13.

*Valores da Regressão Linear para HAM-A na Predição dos Escores das Variáveis do Questionário de Metamemória em Adultos Revisado (MIAr)*

| Variável dependente         |           | N  | B     | 95% IC         | $\beta$ | t      | p     | R <sup>2</sup> <sub>adj</sub> | D-W  |
|-----------------------------|-----------|----|-------|----------------|---------|--------|-------|-------------------------------|------|
| MIAr - subescala Estratégia | Constante |    | 17,75 | [16,00, 19,50] |         | 20,250 | 0,001 |                               |      |
|                             | HAM-A     | 75 | 0,11  | [0,02, 0,20]   | 0,273   | 2,430  | 0,018 | 0,062                         | 2,45 |
| MIAr - subescala Tarefa     | Constante |    | 18,44 | [17,08, 19,80] |         | 27,011 | 0,001 |                               |      |
|                             | HAM-A     | 75 | -0,01 | [-0,8, 0,6]    | -0,026  | -0,219 | 0,827 | -0,013                        | 1,95 |
| MIAr - subescala Meta       | Constante |    | 30,55 | [28,74, 32,36] |         | 33,618 | 0,001 |                               |      |
|                             | HAM-A     | 75 | 0,13  | [0,04, 0,23]   | 0,314   | 2,828  | 0,006 | 0,086                         | 1,67 |
| MIAr - subescala Capacidade | Constante |    | 17,87 | [16,24, 19,50] |         | 21,908 | 0,001 |                               |      |
|                             | HAM-A     | 76 | -0,20 | [-0,29, -0,12] | -0,482  | -4,732 | 0,001 | 0,222                         | 1,83 |
| MIAr - subescala Mudança    | Constante |    | 13,67 | [12,04, 15,30] |         | 16,676 | 0,001 |                               |      |
|                             | HAM-A     | 76 | -0,21 | [-0,30, -0,12] | -0,491  | -4,855 | 0,001 | 0,231                         | 1,62 |
| MIAr - subescala Controle   | Constante |    | 21,42 | [19,95, 22,89] |         | 29,045 | 0,001 |                               |      |
|                             | HAM-A     | 76 | -0,01 | [-0,09, 0,07]  | -0,033  | -0,285 | 0,776 | -0,012                        | 1,93 |
| MIAr - subescala Ansiedade  | Constante |    | 19,57 | [17,77, 21,36] |         | 21,708 | 0,001 |                               |      |
|                             | HAM-A     | 76 | -0,28 | [-0,38, -0,20] | -0,577  | -6,081 | 0,001 | 0,324                         | 1,57 |

*Nota.* N = número de participantes; IC = Intervalo de confiança; R<sup>2</sup><sub>adj</sub> = R ao quadrado ajustado; D-W = Durbin-Watson; MIAr = Questionário de Metamemória em Adultos Revisado; HAM-A = Escala de Ansiedade de Hamilton;

A partir das correlações observadas entre os escores da escala de ansiedade e os escores dos questionários de memória, que avaliam as queixas subjetivas de perda cognitiva,



decidiu-se investigar se os escores na escala de ansiedade (HAM-A como variável independente) podem prever os resultados nos questionários (variável dependente). A Tabela 14 mostra os modelos de regressão linear múltipla para as variáveis dos questionários de memória.

Tabela 14.

*Valores da Regressão Linear para HAM-A na Predição dos Escores das Variáveis dos Questionários de Memória (queixas subjetivas de perda cognitiva)*

| Variável dependente |           | N  | B     | 95% IC         | $\beta$ | t      | p     | R <sup>2</sup> <sub>adj</sub> | D-W  |
|---------------------|-----------|----|-------|----------------|---------|--------|-------|-------------------------------|------|
| PRMQ                | Constante |    | 16,60 | [13,80, 19,41] |         | 11,779 | 0,001 |                               |      |
|                     | HAM-A     | 76 | 0,30  | [0,16, 0,45]   | 0,441   | 4,222  | 0,001 | 0,183                         | 1,30 |
| MAC-Q               | Constante |    | 23,23 | [21,43, 25,04] |         | 25,666 | 0,001 |                               |      |
|                     | HAM-A     | 79 | 0,15  | [0,06, 0,25]   | 0,354   | 3,318  | 0,001 | 0,114                         | 1,72 |
| Questão Subjetiva 1 | Constante |    | 1,71  | [1,48, 1,95]   |         | 14,468 | 0,001 |                               |      |
|                     | HAM-A     | 79 | 0,02  | [0,01, 0,04]   | 0,395   | 3,777  | 0,001 | 0,145                         | 1,23 |
| Questão Subjetiva 2 | Constante |    | 1,35  | [1,04, 1,67]   |         | 8,469  | 0,001 |                               |      |
|                     | HAM-A     | 79 | 0,03  | [0,01, 0,05]   | 0,384   | 3,652  | 0,001 | 0,137                         | 0,86 |
| Questão Subjetiva 3 | Constante |    | 1,01  | [0,73, 1,29]   |         | 7,175  | 0,001 |                               |      |
|                     | HAM-A     | 79 | 0,03  | [0,01, 0,04]   | 0,406   | 3,900  | 0,001 | 0,154                         | 0,54 |
| Questão Subjetiva 4 | Constante |    | 1,77  | [1,47, 2,07]   |         | 11,697 | 0,001 |                               |      |
|                     | HAM-A     | 79 | 0,03  | [0,01, 0,04]   | 0,382   | 3,627  | 0,001 | 0,135                         | 0,27 |

*Nota.* N = número de participantes; IC = Intervalo de confiança; R<sup>2</sup><sub>adj</sub> = R ao quadrado ajustado; D-W = Durbin-Watson; HAM-A = Escala de Ansiedade de Hamilton; PRMQ-10 = Prospective and Retrospective Memory Questionnaire; MAC-Q = Questionário sobre Percepção Subjetiva de Perda de Memória;

Os escores da HAM-A foram preditores dos escores de todas as variáveis apresentadas na tabela: *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* (PRMQ-10), explicando 18,3% da variância; Questionário sobre Percepção Subjetiva de Perda de Memória (MAC-Q), explicando 11,4% da variância; Questão Subjetiva 1, explicando 14,5% da variância; Questão Subjetiva 2, explicando 13,7% da variância; Questão Subjetiva 3, explicando 15,4% da variância; e Questão Subjetiva 4, explicando 13,5% da variância. Dentre as variáveis preditas, o PRMQ-10 apresentou uma associação mais forte ( $\beta=0,441$ ), seguida da Questão subjetiva 3

( $\beta= 0,406$ ).

## 7.2 Fase 2

### 7.2.1 Resultados das análises comportamentais da tarefa computadorizada de Flanker

A Tabela 15 mostra os dados descritivos (média, desvio-padrão, máximo e mínimo) dos escores brutos para as variáveis da tarefa computadorizada de *Flanker* e para a Escala Hamilton de Ansiedade (HAM-A, dados da fase 2 do estudo).

Tabela 15.

*Dados Descritivos dos Escores Brutos da Tarefa Computadorizada de Flanker e da HAM-A*

| Variáveis                                      | N  | Média  | DP     | Mín    | Máx    |
|--|----|--------|--------|--------|--------|
| HAM-A (Fase 2)                                 | 38 | 15,92  | 11,52  | 0      | 38     |
| Flanker - Média TR Acertos                     | 38 | 602,46 | 60,04  | 482,90 | 743,54 |
| Flanker - Média TR Erros                       | 38 | 501,84 | 151,35 | 766,79 | 501,84 |
| Flanker - Média TR acertos após erros          | 38 | 591,94 | 163,36 | 0,00   | 797,26 |
| Flanker - Total de Trials                      | 38 | 301,29 | 24,87  | 230    | 330    |
| Flanker - Total de Trials corretos             | 38 | 292,47 | 25,83  | 223    | 329    |
| Flanker - Nº <i>trials</i> corretos após erros | 38 | 7,13   | 6,46   | 0      | 25     |

*Nota.* HAM-A = Escala Hamilton de Ansiedade; N = Número de participantes; DP = Desvio-padrão; Mín = escore mínimo; Máx = escore máximo; TR = Tempo de reação;

Com relação as correlações realizadas, destaca-se a correlação marginal, negativa e fraca entre os escores da variável HAM-A e o escores do número de *trials* corretos após erros da tarefa de *Flanker* ( $r=-0,313$ ;  $p=0,056$ ). Quanto mais sintomas de ansiedade há uma tendência a diminuir o número de acertos após um erro na tarefa de atenção. Foi investigado também se os escores na escala de ansiedade (HAM-A como variável independente) podem prever o resultado na tarefa de *Flanker* (variável dependente) para os *trials* corretos após

erros através de modelo de regressão linear múltipla. Os escores da HAM-A foram preditores do número de *trials* corretos após erros, explicando 7,3% da variância com um  $\beta=-0,313$ .

### 7.2.2 Resultados das análises eletrofisiológicas

Com relação aos resultados das análises eletrofisiológicas (EEG), 39 mulheres participaram dessa etapa. Entretanto, participantes com mais de 40% das *epochs* excluídas foram eliminadas da amostra, resultando na exclusão de 20 participantes. Mais três participantes foram excluídas por problemas durante a gravação do EEG, quatro participantes foram excluídas por não executarem pelo menos seis erros na tarefa de *Flanker*, impedindo a análise do ERN (Olvet & Hajcak, 2009c). Desta forma, somente 12 mulheres foram incluídas na análise.

As análises de correlação de *Spearman* entre os sintomas ansiosos (analisados pelos escores da HAM-A como variável contínua) e a média de amplitude da onda do  $\Delta$ ERN não foram significativas ( $r_s=377,31$ ;  $p=0,56$ ). Esses resultados podem ser explicados provavelmente pelo baixo número de participantes e a baixa variabilidade de escores.

## 8 Discussão

O objetivo geral do presente estudo foi investigar a presença de sintomas ansiosos em mulheres na perimenopausa e estudar a relação desses sintomas no desempenho em tarefas neuropsicológicas, nas queixas subjetivas de perda cognitiva e no funcionamento cerebral. Serão discutidos a seguir os principais resultados conforme foram apresentados na sessão anterior.

### **8.1 Sintomas de ansiedade e depressão na amostra estudada**

No presente estudo, com relação aos sintomas ansiosos avaliados pela Escala Hamilton de Ansiedade (HAM-A), mais da metade das mulheres em perimenopausa da amostra (57%) demonstraram algum grau de sintomatologia ansiosa. Diferente do nosso estudo, os dados encontrados da revisão sistemática de Bryant et al. (2011) revelaram, de uma forma geral, que as mulheres na fase da perimenopausa apresentaram poucos sintomas de ansiedade. Avis et al., (2001) reportou dados semelhantes com os do nosso estudo. Essa heterogeneidade de achados com relação aos sintomas ansiosos pode ser devido à flutuação hormonal característica da fase da perimenopausa. Alguns autores discutem que comparado com mulheres na pré-menopausa, as mulheres que estão na perimenopausa, correm o risco de desenvolver ainda mais sintomas e transtornos de ansiedade devido às flutuações hormonais (Bromberger et al., 2003; Bromberger et al., 2013; Tangen et al., 2008).

Em relação a intensidade dos sintomas, 24% das mulheres da presente pesquisa relataram sintomas graves de ansiedade, o que se assemelhou a dois estudos encontrados na revisão sistemática citada (Bromberger et al., 2001; Freeman et al., 2005). Em nosso estudo, 35% das mulheres foram diagnosticadas com transtorno de ansiedade generalizada. Levando isso em consideração, a discussão a ser realizada implica em analisar como os sintomas ansiosos em si, de alguma maneira, agem na sintomatologia clínica (possíveis declínios cognitivos medidos e percebidos) característica dessa fase da vida, que serão analisados mais adiante.

Por mais que a maioria das mulheres da nossa amostra não apresentaram critérios diagnósticos para transtornos de ansiedade, as diferentes intensidades de sintomas podem ser suficientes para causar disfunções na vida diária. As flutuações hormonais têm sido avaliadas e entendidas como sendo uma das principais causas dos problemas relatados pelas mulheres,

como por exemplo das queixas cognitivas (Weber et al., 2014). Com relação ao papel do estrogênio na fase da perimenopausa ou na fase da pós-menopausa, alguns estudos não demonstraram associações convincentes deste hormônio com a cognição (Henderson et al., 2011; Herlitz, Thilers, & Habib, 2007). Levando isso em consideração e analisando sobre os achados do nosso estudo, pode-se pensar que os sintomas de ansiedade podem ser um fator que também prejudique o desempenho neuropsicológico.

Essas flutuações podem aumentar o risco para desenvolver sintomas ansiosos, como visto no estudo de Bromberger et al. (2013), que reportaram que mulheres que apresentavam baixa ansiedade no início do estudo tinham probabilidade significativamente maior de atender aos critérios para sintomas de alta ansiedade na perimenopausa ou pós-menopausa em comparação quando estavam na pré-menopausa, independente dos múltiplos fatores de risco, como eventos de vida desagradáveis, problemas financeiros, percepção ruim da saúde e sintomas vasomotores. Outro estudo (Tangen et al., 2008) também discute a prevalência de sintomas ansiosos na perimenopausa, comparado aos da pós-menopausa. Esses estudos comparativos de fases de vida das mulheres, diferente do nosso estudo, podem trazer evidências mais claras sobre as ações das flutuações hormonais.

É importante também analisar que mais da metade (60%) da nossa amostra apresentou alguma sintomatologia depressiva, avaliada pela Escala Hamilton de Depressão (HAM-D), e 22% foi diagnosticada com depressão atual (no momento da coleta) pela avaliação psiquiátrica realizada. Estudos sugerem que há mais sintomatologia depressiva quando comparada com a sintomatologia ansiosa na fase da perimenopausa (Tangen et al., 2008; Schmidt, Haq, & Rubinow, 2004). Entretanto, para a amostra do presente estudo, houve uma prevalência semelhante de casos com sintomas de ansiedade e sintomas de depressão, mesmo levando em consideração as mulheres com sintomas de depressão grave que foram excluídas (três casos). É necessário levar em consideração que as escalas utilizadas para avaliar os

sintomas de ansiedade e de depressão (HAM-A e HAM-D) são altamente correlacionáveis, por isso a prevalência pode ter se apresentado de forma semelhante na nossa amostra.

Em termos de diagnóstico, houve uma prevalência maior de transtorno de ansiedade (analisando somente o transtorno de ansiedade generalizada, representando 35% do total) em comparação ao de episódio depressivo no momento da coleta de dados (22%). Portanto, é possível ainda pensar que os sintomas ansiosos podem auxiliar na compreensão sobre os dados coletados dessa amostra, assim como auxiliar a elucidar melhor o perfil cognitivo dessas mulheres em estágio de transição para a menopausa.

## **8.2 Desempenho medido e percebido (por autorrelato) de mulheres na perimenopausa**

Corroborando com os achados de alguns estudos (Fuh, Wang, Lee, Lu, & Juang, 2006; Weber et al., 2014), as mulheres da presente amostra não apresentaram, de uma forma geral, déficits cognitivos acentuados nos instrumentos utilizados para avaliar memória, funções executivas e atenção, quando comparados aos escores normativos (ou através de grupos de referência) dos instrumentos utilizados. Entretanto, somente em dois subtestes neuropsicológicos metade da amostra apresentou déficit: em uma das listas (Lista A6) do Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey (RAVLT) e no resultado bruto do Teste D2: Atenção Concentrada.

Nas duas variáveis, o componente atencional parece ter sido o que se mostrou prejudicado, já que na Lista A7 (evocação tardia das palavras após 20 minutos) decaiu a frequência de escores  $z \leq -1,5$  (indicativo de déficit). Ou seja, em função da lista distratora (Lista B), mais da metade da amostra (51,2%) acabou não se desempenhando (evocando as palavras) como estava nas tarefas anteriores (evocação imediata das palavras após

apresentação de cinco vezes seguidas da lista de palavras). Em comparação com o estudo de Weber et al. (2013), as mulheres na perimenopausa se desempenharam em termos de escore bruto nessas variáveis de uma forma semelhante ao do nosso estudo. Porém, quando comparadas com um grupo de referência (realizando o cálculo do escore z), metade das mulheres do nosso estudo acabaram demonstrando déficits nesses subtestes, ao contrário do estudo citado, onde não apresentaram déficits (segundo o escore z analisado pelo o estudo).

Alguns estudos consideram o período da perimenopausa como um estado de transição neurológico (Brinton et al., 2015). A atenção concentrada é uma habilidade que recruta predominantemente a atividade de regiões frontais e parietais do cérebro, com a região pré-frontal agindo como um mecanismo de supervisão atencional (Rossini & Galera, 2006). Essas regiões estão sendo alvos da flutuação do estrogênio (Keenan et al., 2001; Maki et al., 2009; Brinton et al., 2015), e considerando somente a relação entre o período da perimenopausa e o desempenho atencional, essas flutuações podem explicar essas variações no desempenho na parte atencional das tarefas neuropsicológicas aplicadas para essa amostra.

Com relação às queixas subjetivas de perda de memória foi possível analisar que 87% da amostra de mulheres na perimenopausa relatou ter problemas de memória. A porcentagem encontrada, embora semelhante, se mostrou maior do que a de outros estudos que também analisaram as queixas cognitivas em suas amostras. A pesquisa de Weber et al. (2009) encontrou que 79% das mulheres na perimenopausa apresentaram alguma queixa de perda de memória e o estudo de Weber et al. (2012) sugerem taxas de 67%.

Entre as mulheres que relataram ter problemas de memória do nosso estudo, 93% delas apresentou algum grau de ansiedade. Mas, 82% das mulheres sem sintomas de ansiedade também relataram problemas de memória. A prevalência de queixas subjetivas de perda de memória foi alta para as mulheres nesse período do climatério para nossa amostra e,

parece ocorrer também na ausência de sintomas psicológicos.

A questão a ser analisada é o quanto essa perda é um problema na vida diária dessas mulheres, levando em consideração a validade ecológica dessas análises. A amostra do nosso estudo, em geral, 38% (N = 79) reportou que essa perda está atrapalhando em sua rotina; porém, 84% (N = 79) relatou que essa perda é um problema. A indagação que fica é por que uma alta porcentagem de mulheres acabou ainda relatando que é um problema a perda de memória, mesmo que bem menos da metade delas relatou não interferir em suas atividades diárias?

Para tentar responder essa pergunta é interessante considerar os resultados do Questionário de Metamemória em Adultos Revisado (MIAr). Observando as respostas do MIAr, as mulheres dessa amostra apresentaram uma percepção de que ter uma boa performance mnemônica é importante (subescala Meta apresentou a maior média), além de que controlar seus próprios processos mnemônicos é essencial (subescala Controle apresentou segunda maior média), dentre os outros fatores metacognitivos analisados pelo questionário.

O valor atribuído aos processos de memória pode estar por trás desta percepção de perda cognitiva, já que é considerado por essas mulheres importante ter um boa memória. As falhas de memória, até as mínimas, às vezes inerentes ao processo de envelhecimento, podem ser sentidas como algo problemático, mesmo não interferindo no dia-a-dia dessas mulheres. O estudo de Paulo e Yassuda (2009) discute exatamente sobre esse processo, no qual as queixas de perda de memória estão principalmente associadas a fatores psicológicos, como ansiedade, depressão, metamemória e alta exigência pessoal. Há hipóteses de que o desempenho ou as queixas subjetivas de perda de memória também podem ser negativamente influenciadas por atitudes e crenças a respeito de sua capacidade de memorização (Yassuda, Batistoni, Fortes, & Neri, 2006).



### **8.3 Correlações e modelos de regressão entre sintomas de ansiedade e variáveis cognitivas (avaliadas de forma direta e por autorrelato)**

Com relação ao desempenho cognitivo e sintomas ansiosos nas mulheres da presente amostra houve correlações negativas e fracas entre os escores na escala de ansiedade (HAM-A) e o desempenho em algumas tarefas neuropsicológicas. Foi possível analisar que quanto mais sintomas ansiosos, menor foi o desempenho em fluência verbal (ortográfica e semântica) e atenção (tendência dos dados sugere que cometeram menos acertos depois de erros na tarefa computadorizada de atenção).

No estudo de Fuh et al. (2006) que traz dados longitudinais e compara mulheres em diferentes etapas foi observado que uma melhoria da fluência verbal no *follow-up* foi significativamente menor em mulheres que se tornaram perimenopausicas em comparação com mulheres que permaneceram na pré-menopausa. Esse estudo, diferente do nosso (cujo delineamento é transversal), fornece uma compreensão mais robusta das mudanças para cada indivíduo ao longo do tempo. Mas, foi possível observar também em nosso estudo que há uma queda no desempenho em fluência verbal em mulheres na perimenopausa; porém, quando associado a sintomas de ansiedade. Apesar das correlações se mostrarem fracas, assim como vistas nesses estudos (Fuh et al., 2006; Weber et al., 2014), elas indicam relações com o desempenho medido de uma forma modesta; porém, mesmo assim, esse desempenho é capaz de ser percebido pelas mulheres em seu cotidiano. Associações entre sintomas de ansiedade e déficits na fluência verbal também já foram descritos em amostras com crianças (Toazza et al., 2016) e adolescentes (Toazza et al., 2014), sugerindo uma interessante relação a ser melhor estudada.

Analisando mais a fundo, nas tarefas de fluência verbal do presente estudo, não foi observado correlações significativas com sintomas ansiosos e desempenho quando as

mulheres da amostra precisaram falar palavras com a letra F, que foi a primeira tarefa realizada de fluência verbal ortográfica. No entanto, apresentaram correlações significativas entre sintomas ansiosos e desempenho na letra A, aos 15s finais da tarefa (que foi realizada após a letra F). Apresentaram correlações significativas na terceira letra, a letra S (realizada após a letra A), e apresentaram também na próxima tarefa, nos primeiros 15s da fluência verbal semântica (falar em 1 minuto todos animais que conseguir lembrar). A tarefa de Fluência Verbal foi aplicada nessa ordem, e é interessante observar que a relação da ansiedade versus desempenho parece começar a surgir depois que a primeira tarefa é realizada.

Uma possível interpretação para esses dados envolve os conceitos de metamemória, estudados por essa pesquisa. Como Yassuda et al. (2006) discutem, o desempenho cognitivo pode ser influenciado negativamente pelas crenças e atitudes que a pessoa tem sobre sua capacidade cognitiva. Pensando nisso, o desempenho individual dessas mulheres já foi analisado por elas mesmas na hora de realizar a tarefa (julgamentos metacognitivos), depois da primeira tentativa de responder a tarefa de fluência verbal (com a letra F). Ou seja, elas sabem o que conseguiram produzir de respostas e como se sentiram realizando a tarefa. Na próxima letra (letra A), assim como na seguinte (letra S), parece que a ansiedade foi um fator que contribuiu para piorar o desempenho. Na tarefa de fluência verbal semântica subsequente, após 15s da tarefa, a ansiedade parece diminuir sua influência no desempenho, já que a tarefa parece ser mais simples, pois restringe o campo lexical e auxilia na estratégia de escolha das palavras.

Como discutido já anteriormente, as mulheres da amostra apresentaram mais crenças de que desempenhar-se bem em relação a fatos mnemônicos é importante. Por isso, pode-se pensar que essas mulheres, quando notaram suas performances decair ao longo dessas tarefas de fluência verbal, considerando que desempenhar-se bem é importante para elas, a ansiedade pode ter atrapalhado, contribuindo na piora do desempenho. Isso vai ao encontro do que foi

relatado no estudo de Greendale et al. (2010), no qual os autores observaram que maiores níveis de sintomas depressivos e de ansiedade afetaram negativamente o desempenho cognitivo.

Alguns autores discutem também que há funções importantes para o controle executivo, como a habilidade de manipular as informações relevantes, inibindo as informações irrelevantes (Heyder, Suchan & Daum, 2004; West, 1996; Heleno, 2006). Assim como descreve o estudo de Rodrigues, Yamashita e Chiappetta (2008), as tarefas de fluência verbal podem fornecer informações com relação à capacidade de armazenamento de componentes semânticos, da habilidade de recuperar a informação guardada na memória, e de funções executivas, através da capacidade de organizar o pensamento e as estratégias utilizadas para a busca de palavras.

Em relação às mulheres da nossa amostra, os sintomas de ansiedade podem ter influenciado na hora de organizar o pensamento para realizar a busca das palavras, pois conforme seu desempenho ia acontecendo, elas notaram que não estavam conseguindo realizar da maneira que gostariam a tarefa, assim, aumentando os níveis momentâneos de ansiedade. Mas, quando se depararam com a última tarefa, conseguiram realizar a busca de palavras semanticamente relacionadas mais facilmente (tarefa de fluência verbal semântica), pela restrição de palavras possíveis de serem evocadas.

Em outra tarefa do presente estudo foi observado como a ansiedade pode afetar no desempenho neuropsicológico. Mesmo que as correlações mostraram-se marginalmente negativas e fracas, possivelmente pela baixa variabilidade de escores (pequena quantidade de participantes), é possível entender que há uma tendência das mulheres com mais sintomas ansiosos cometeram menos acertos depois de erros na tarefa computadorizada de atenção (da fase 2 deste estudo). A percepção de um erro no desempenho da tarefa por essas mulheres

pode ter auxiliado a errarem mais, pois conforme já descrito na literatura comportamentos ruminativos estão associados com sintomas de ansiedade (Fresco, Frankel, Mennin, Turk, & Heimberg, 2002; Muris, Roelofs, Meesters, & Boomsma, 2004; Segerstrom, Tsao, Alden, & Craske, 2000), e a ruminação do erro pelas mulheres nesta amostra pode ser um comportamento a ser considerado, que auxiliou nesse desfecho.

Em vários momentos da coleta de dados com o EEG, mesmo recebendo *feedback* dos avaliadores de que não poderiam verbalizar, devido a possíveis interferências nos dados, várias delas quando erravam, sinalizavam o erro verbalmente e ficavam irritadas com seu desempenho. Como a tarefa era de atenção e exigia rapidez na resposta, elas acabavam perdendo o foco da atenção nesses momentos, e possivelmente comprometendo a resposta para o próximo estímulo. Não foi aplicado nenhuma escala que pudesse compreender esse comportamento, mas seria interessante para estudos futuros entender melhor o papel da ruminação do erro em desempenho cognitivo, assim como também níveis de irritabilidade em mulheres com sintomas ansiosos na perimenopausa.

Sobre as queixas subjetivas de perda cognitiva foi possível resumidamente analisar:

1) Que as mulheres com mais sintomas ansiosos sentem que são menos capazes de memorizar, percebem muitas mudanças ao longo do tempo com relação à memória, se sentem com mais ansiedade frente a situações de memorização, utilizam mais estratégias para melhorar o desempenho de memória, assim como percebem que ter uma boa performance mnemônica é importante. Além disso, os escores da HAM-A foram preditores dos escores do MIAR, com a subescala Ansiedade obtendo a associação mais forte entre as subescalas (explicando 32,4% da variância);

2) Que as mulheres que apresentaram mais sintomas ansiosos sentem que: a memória não está se desempenhando bem no dia-a-dia, ou seja, há um declínio no desempenho de

memória (tanto na memória prospectiva, quanto na retrospectiva), seu desempenho de memória está influenciando negativamente no seu dia-a-dia e que isso seria um problema. Além disso, os escores da HAM-A foram preditores dos escores dos questionários autoaplicáveis, com a PRMQ-10 obtendo a associação mais forte entre os questionários (explicando 18,3% da variância);

As mulheres do presente estudo com mais sintomas ansiosos sentem que suas habilidades mnemônicas não estão boas; porém, não foi constatado déficits acentuados de memória. Parece que há uma dissociação entre os resultados da avaliação neuropsicológica (avaliação objetiva) e os instrumentos de autorrelato (avaliação funcional). Ou seja, os sintomas de ansiedade interferem na cognição especialmente percebida para essa amostra.

Analisando os dados do MIAR foi possível notar que há uma maior associação (do que as outras subescalas analisadas) de causa e efeito entre os sintomas ansiosos (HAM-A) e a percepção de ansiedade frente a situações de memorização (avaliada pela subescala Ansiedade do MIAR). Parece que as mulheres da amostra que apresentam mais sintomas ansiosos percebem mais que a sua ansiedade atrapalha na memorização. Ainda, as mulheres com mais sintomas ansiosos acreditam que sua memória como um todo (tanto retrospectiva, quanto prospectiva) está se desempenhando no cotidiano de uma forma incômoda e ineficaz.

As atitudes e crenças metacognitivas, como já discutido, podem influenciar na forma como nossa própria cognição opera (Yassuda et al., 2006). Em um estudo com adultos idosos, os pesquisadores relataram que as queixas subjetivas de perda cognitiva apresentaram maior consistência em prever sintomas de ansiedade (Sinoff & Werner, 2003). Essa relação entre as crenças metacognitivas, sintomas de ansiedade e queixas subjetivas pode ser um fator importante no entendimento do quadro de sintomas das mulheres nessa fase da vida. Pois, uma hipótese para essa relação com a amostra deste estudo poderia ser que as crenças de

como a memória opera influencia na forma como nossa cognição funciona (no caso da nossa amostra, a cognição percebida), e assim, os sintomas psicológicos, como a ansiedade, agem em função desse mecanismo. Quanto maior os sintomas de ansiedade, mais retroalimenta-se esse funcionamento metacognitivo.

Uma outra possível interpretação desses achados é que as queixas subjetivas de perda de memória estejam mais ligadas ao sofrimento psicológico do que com um déficit real na cognição. Essa interpretação é similar ao do estudo de Weber et al. (2012), em que as queixas das mulheres da amostra não foram associadas com as medidas cognitivas de memória verbal, mas com outros estressores psicológicos e psicossociais, como sintomas depressivos, queixas somáticas e distúrbios do sono. Em uma revisão de estudos comparando o desempenho cognitivo subjetivo e objetivo em adultos de ambos os sexos foi concluído que as queixas subjetivas de memória não estão relacionadas ao desempenho cognitivo, mas estão consistentemente relacionadas a sintomas depressivos (Reid & Maclulich, 2006).

As mulheres nessa fase experienciam muitas mudanças psicológicas e físicas, que podem contribuir para o quadro geral de sintomas, assim como para reforçar as crenças metacognitivas disfuncionais, aumentando a sensação de perda do controle da memória. Para a amostra do presente estudo houve uma maior associação de causa e efeito entre os sintomas ansiosos (HAM-A) e os sintomas de depressão (HAM-D). Esses achados evidenciam a hipótese acima discutida e reforça a necessidade de se realizar uma avaliação cognitiva com validade ecológica.

Essa ideia de abordagem ecológica foi desenvolvida por Bronfenbrenner (1977; 1989) e dá ênfase a estudos que levam em consideração os ambientes naturais em detrimento às experiências em laboratório, com o intuito de compreender melhor a realidade das pessoas (nas pesquisas em humanos) de forma mais ampla, tal como é experienciada e percebida pelo

ser humano no contexto em que habita (Martins & Szymanski, 2004). Uma avaliação funcional (medidas mais voltadas para o dia-a-dia) consegue mensurar com maior fidelidade o real sofrimento por que passam os indivíduos. No caso das mulheres em perimenopausa da presente amostra, parece que a cognição percebida por elas próprias esteja influenciando mais na qualidade de vida e por isso a avaliação cognitiva precisa ser adaptada ao contexto em que estão inseridas, levando em consideração a etapa de vida, padrão metacognitivo, sintomas psicológicos e físicos, além de todo o entendimento neurobiológico.

Mudanças na capacidade de memorizar ao longo dos anos são inevitáveis para qualquer pessoa; mas, para essa amostra, quanto mais sintomas ansiosos, mais parece importar a capacidade de memorização. Então, não conseguir mais memorizar como antes, é algo que incomoda as mulheres em perimenopausa, pois ainda estão ativas nos seus ambientes de trabalho, muitas no auge de suas carreiras profissionais, sem conseguir ter um funcionamento cognitivo que as acompanhe. As mulheres que percebem maiores mudanças na capacidade de memorização, são as que relatam mais se esforçarem para lembrarem das coisas. Elas provavelmente estão mais conscientes das mudanças e percebem isso como algo negativo, já que se desempenhar bem é algo valioso, como já mencionado anteriormente. Estudos que procurem entender mais a fundo essa relação poderiam elucidar melhor porque, nesse momento da vida, as mulheres com mais sintomas ansiosos necessitam que sua memória esteja se desempenhando extremamente bem.

## **9 Considerações Finais**

Esse estudo conseguiu mostrar a relação dos sintomas ansiosos no desempenho neuropsicológico (cognição medida) e nas queixas de perda cognitiva (cognição percebida) em mulheres no climatério. A discussão sobre as análises realizadas não tiveram o intuito de

esgotar todas as possibilidades de exploração acerca dos achados, mas sim pincelar as possíveis ideias com relação à sintomatologia das mulheres em perimenopausa.

Há algumas limitações dessa pesquisa, como a amostra pequena e muitas exclusões na sub-amostra que realizou o EEG na segunda fase do projeto. Possivelmente, com uma amostra maior, a análise eletrofisiológica poderia fornecer dados mais robustos com relação à cognição e os sintomas de ansiedade. Somando-se a isso, a forma de aferição e a tarefa experimental necessitariam ajustes para não aumentarem as chances de exclusão de participantes.

Com os achados desse estudo, pode-se pensar que tratamentos alternativos poderiam ser conduzidos para melhorar aspectos relacionados a esse período, como psicoterapia voltada a diminuição de sintomas ansiosos e adaptação de crenças metacognitivas relacionadas ao desempenho de memória. Políticas públicas de prevenção e conscientização poderiam também ser conduzidas, já que é uma fase em que há alta prevalência de sintomas disfuncionais, que poderiam ser reduzidos se fosse direcionado campanhas sobre o assunto de forma mais abrangente e eficaz.

Sugere-se que para estudos futuros o projeto possa ter um delineamento longitudinal e que possa analisar mulheres nas diferentes fases da vida, desde a adultez jovem, até a pós-menopausa. Essas pesquisas trazem muitas evidências do funcionamento hormonal e também psicológico, que são importantes de serem analisadas, para que tratamentos alternativos eficazes possam ser conduzidos.



## 10 Referências

- American Psychiatric Association. (2014). *DSM-5 – Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais*. Porto Alegre, RS: Artmed.
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa - ABEP. (2015). Critério de classificação econômica Brasil. Recuperado em 12 de janeiro, 2020 de <http://www.abep.org>.
- Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(3), 106-115. Doi:10.1590/S1516-44462000000300003.
- Avis, N. E., Stellato, R., Crawford, S., Bromberger, J., Ganz, P., Cain, V., & Kagawa-Singer, M. (2001). Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Social Science & Medicine*, 52, 345–56. DOI: 10.1016/s0277-9536(00)00147-7.
- Benites, D., & Gomes, W. B. (2007). Tradução, adaptação e validação preliminar do Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ). *Psico-USF (Impr.)*, 12(1), 45-54.
- Brickenkamp, R. (1990). *Teste d2: Atenção Concentrada*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Brinton, R. D., Yao, J., Yin, F., Mack, W. J., & Cadenas, E. (2015). Perimenopause as a neurological transition state. *Nature Reviews Endocrinology*, advance online publication, 1-13. doi:10.1038/nrendo.2015.82.
- Bryant, C., Judd, F. K., & Hickey, M. (2012). Anxiety during the menopausal transition: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 139, 141-148. doi:10.1016/j.jad.2011.06.055.
- Bromberger, J. T., Assmann, S. F., Avis, N. E., Schocken, M., Kravitz, H. M., & Cordal, A. (2003). Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre- and perimenopausal women. *American Journal of Epidemiology*, 158, 347–56.
- Bromberger, J. T., Kravitz, H. M., Chang, Y., Randolph, J. F., Avis, N. E., Gold, E. B., & Matthews, K. A. (2013). Does risk for anxiety increase during the menopausal transition? Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*, 20(5), 488–495. doi:10.1097/GME.0b013e3182730599.
- Bromberger, J., Meyer, P., Kravitz, H., Sommer, B., Cordal, A., Powell, L., Ganz, P., Sutton-Tyrell, K. (2001). Psychologic distress and natural menopause: a multi-ethnic community study. *American Journal of Public Health*, 91, 1435–1442.
- Bronfenbrenner, U. (1977). Toward an experimental ecology of human development. *American Psychological Association*, 32, 513-531.
- Bronfenbrenner, U. (1989). Ecological systems theory. *JAI Press*, 6, 187-249.
- Brucki, S. M. D., & Rocha, M. S. G. (2004). Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking

- subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37, 1771-1777.
- Campanholo, K. R., Romão, M. A., Machado, M. A. R., Serrao, V. T., Coutinho, D. G. C., Benute, G. R. G., Miotto, E. C., & Lucia, M. C. S. (2014). Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dementia & Neuropsychologia*, 8(1), 26-31.
- Campelo, G., Zortea, M., Saraiva, R., Machado, W., Sbicigo, J. B., Segabinazi, J. D., Gastal, C., Castilho, G. M., & Salles, J. F. (2016). A short version of the questionnaire of metamemory in Adulthood (MIA) in Portuguese. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 29-37.
- Carneiro, A. M., Fernandes, F., & Moreno, R. A. (2015). Hamilton depression rating scale and montgomery–asberg depression rating scale in depressed and bipolar I patients: psychometric properties in a Brazilian sample. *Health and Quality of Life Outcomes*, 13(42), 1-8.
- Crook, T. H., Feher, E. P., & Larrabee, G. J. (1992). Assessment of memory complaints in age-associated memory impairment: The MAC-Q. *International Psychogeriatrics*, 4, 165-176.
- Cui, J., Shen, Y., & Li, R. (2013). Estrogen synthesis and signaling pathways during ageing: from periphery to brain. *Trends in Molecular Medicine*, 19(3), 197–209. doi:10.1016/j.molmed.2012.12.007.
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1), 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>.
- D’Esposito, M., Postle, B. R., & Rypma, B. (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res*, 133, 3–11.
- DeSousa, D. A., Moreno, A. L., Gauer, G., Manfro, G. G., Koller, S. H. (2013). Revisão sistemática de instrumentos para avaliação de ansiedade na população brasileira. *Avaliação Psicológica*, 12(3), 397-410.
- Dixon, R. A., & Hulstsch, D. F. (1983a). Structure and development of metamemory in adulthood. *Journals of Gerontology*, 38, 682-688.
- Dixon, R. A., & Hulstsch, D. F. (1983b). Metamemory and memory for text relationships in adulthood: A cross-validation study. *Journals of Gerontology*, 38, 689-694.
- Dumas, J., Hancur-Bucci, C., Naylor, M., Sites, C., & Newhouse, P. (2008). Estradiol interacts with the cholinergic system to affect verbal memory in postmenopausal women: evidence for the critical period hypothesis. *Hormones and Behavior*, 53, 159–169.
- Dunlosky, J., & Bjork, R. A. (2008). The integrated nature of metamemory and memory. In J. Dunlosky, & R. A. Bjork (Eds.), *Handbook of Metamemory and Memory* (pp. 11- 28). New York: Psychology Press.
- Dunlosky, J., & Metcalfe, J. (2009). *Metacognition*. San Francisco: Sage.
- Eriksen, B., & Eriksen, C. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16, 143–149.

- Figueiredo, V. L. M., & Nascimento, E. (2007). Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 23(3), 313-318.
- Fletcher, P. C., & Henson, R. N. A. (2001). Frontal lobes and human memory: Insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124, 849–881.
- Fonseca, R. P., Salles, J. F., Parente, M. A. M. P. (2009). Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve NEUPSILIN. São Paulo: Vetor Editora.
- Ford, N., Slade, P., & Butler, G. (2004). An absence of evidence linking perceived memory problems to the menopause. *British Journal of General Practice*, 54, 434-438.
- Foy, M. R. (2011). Ovarian hormones, aging and stress on hippocampal synaptic plasticity. *Neurobiol Learn Mem*, 95, 134–144.
- Freeman, E. W., Sammel, M. D., Lin, H., Gracia, C. R., Kapoor, S., & Ferdousi, T. (2005). The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. *Menopause*, 12(3), 258–266.
- Freitas, R. F., Freitas, T. F., Vieira, D. R., Reis, V. M. C. P., Damasceno, R. F., Dullius, F. P., & Rocha, J. S. B. (2017). Qualidade de vida de mulheres climatéricas assistidas na Atenção Primária à Saúde. *Espacios*, 38(36), 27-37.
- Fresco, D. M., Frankel, A. N., Mennin, D. S., Turk, C. L., & Heimberg, R. G. (2002). Distinct and overlapping features of rumination and worry: The relationship of cognitive production to negative affective states. *Cognitive Therapy and Research*, 26, 179–188.
- Fuh, J-L., Wang, S-J., Lee, S-J., Lu, S-R., & Juang, K-D. (2006). A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas*, 53, 447–453.
- Geffen, G., Moar, K. J., O’Hanlon, A. P., Clark, C. R., & Geffen, L. B. (1990). Performance measures of 16- to 86-year-old males and females on the auditory verbal learning test. *The Clinical Neuropsychologist*, 4, 45-63.
- Gehring, W. J., Liu, Y., Orr, J. M., & Carp, J. (2012). The Error-Related Negativity (ERN/Ne). In E. S. Kappenman, & S. J. Luck (Eds.), *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*, New York: Oxford Library of Psychology. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195374148.013.0120>.
- Greendale, G. A., Huang, M. H., Wight, R. G., Seeman, T., Luetters, C., Avis, N. E., Johnston, J., & Karlamangla, A. S. (2009). Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*, 72, 1850–1857.
- Greendale, G. A., Wight, R. G., Huang, M-H., Avis, N., Gold, E. B., Joffe, H., Seeman, T., ... Karlamangla, A. S. (2010). Menopause-associated Symptoms and Cognitive Performance: Results From the Study of Women’s Health Across the Nation. *American Journal of Epidemiology*, 171(11), 1214–1224.
- Gyllstrom, M. E., Schreiner, P. J., & Harlow, B. L. (2007). Perimenopause and depression: strength of association, causal mechanisms and treatment recommendations. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 21(2), 275–92.

- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50-55.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social Clinical Psychology*, 6(4), 278-96.
- Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., Sherman, S., ... Villiers, T. J. (2012). Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*, 19(4), 387–395. doi:10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
- Heinemann, L. A. J., Potthoff, P., & Schneider, H. P. G. (2003). International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health and Quality of Life Outcomes*, 1(28), 1-4.
- Heinemann, K., Ruebig, A., Potthoff, P., Schneider, H. P. G., Strelow, F., Heinemann, L. A. J., & Thai, D. M. (2004). The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2(45), 1-8.
- Heleno, C. T. (2006). *Fluência verbal semântica em pré-escolares: estratégias de associação* (Dissertação de Mestrado). Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas - UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.
- Henderson, V. W., & Popat, R. A. (2011). Effects of endogenous and exogenous estrogen exposures in midlife and late-life women on episodic memory and executive functions. *Neuroscience* 191, 129–138.
- Herlitz, A., Thilers, P., & Habib, R. (2007). Endogenous estrogen is not associated with cognitive performance before, during, or after menopause. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 14(3), 425-431. Doi:10.1097/01.gme.0000247019.86748.e3.
- Heyder, K., Suchan, B., & Daum, I. (2004). Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta Psychologica*, 115, 271–289.
- Hunter, M., & Rendall, M. (2007). Bio-psycho-socio-cultural perspectives on menopause. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 21, 261–274.
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty system of the International Federation of Electroencephalography. *Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
- Juang, K. D., Wang, S. J., Lu, S. R., Lee, S. J., & Fuh, J. L. (2005). Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas*, 52, 119–26.
- Keenan, P. A., Ezzat, W. H., Ginsburg, K., & Moore, G. J. (2001). Prefrontal cortex as the site of estrogen's effect on cognition. *Psychoneuroendocrinology*. 26, 577–590.
- Klem, G. H., Lüders, H. O., Jasper, H. H., & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation of Electroencephalography. *Clinical Neurophysiology*, 52, 3-6.
- Lermer, M. A., Morra, A., Moineddin, R., Manson, J., Blake, J., & Tierney, M. C. (2011).

- Somatic and affective anxiety symptoms and menopausal hot flashes. *Menopause*, 18, 129–32.
- Liu, F., Day, M., Muñiz, L.C., Bitran, D., Arias, R., Revilla-Sanchez, R., Grauer, S., ... Brandon, N. J. (2008). Activation of estrogen receptor-beta regulates hippocampal synaptic plasticity and improves memory. *Nature Neuroscience*, 11, 334–343.
- Lopez-Calderon, J., & Luck, S. J. (2014). ERPLAB: an open-source toolbox for the analysis of event-related potentials. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 213. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00213>.
- Malloy-Diniz, L.F., Da Cruz, M. F., Torres, V., & Cosenza, R. (2000). O teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey: Normas para uma população brasileira. *Revista Brasileira de Neurologia*, 36(3), 79-83.
- Maki, P. M., & Dumas, J. (2009). Mechanisms of Action of Estrogen in the Brain: Insights from Human Neuroimaging and Psychopharmacologic Studies. *Semin Reprod Med*, 27, 250–259.
- Martins, E., & Szymanski, H. (2004). A abordagem ecológica de Urie Bronfenbrenner em estudos com famílias. *Estudos e Pesquisas em Psicologia*, 4(1), 63-77.
- Miná, C. S., Zortea, M., Rodrigues, J., & Salles, J. F. (2017). Conhecimento e autoeficácia de memória em adultos: relações com indicadores socioeducacionais. *Psicologia: Teoria e Prática*, 19(3), 242-255.
- Mitchell, E. S., Woods, N. F., & Mariella, A. (2000). Three stages of the menopausal transition from the Seattle Midlife Women's Health Study: toward a more precise definition. *Menopause*, 7, 334–339.
- Moilanen, J., Aalto, A-M., Hemminki, E., Aro, A. R., Raitanen, J., & Luoto, R. (2010). Prevalence of menopause symptoms and their association with lifestyle among Finnish middle-aged women. *Maturitas*, 67(4), 368–374.
- Moreno, R. A., & Moreno, D. H. (1998). Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). *Revista de Psiquiatria Clínica*, 262–272.
- Moser, J. S., Moran, T. P., Schroder, H. S., Donnellan, M. B., & Yeung, N. (2013). On the relationship between anxiety and error monitoring: a meta-analysis and conceptual framework. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15(7), 466.
- Mukai, H., Tsurugizawa, T., Ogiue-Ikeda, M., Murakami, G., Hojo, Y., Ishii, H., Kimoto, T., & Kawato, S. (2006). Local neurosteroid production in the hippocampus: influence on synaptic plasticity of memory. *Neuroendocrinology*, 84, 255–263.
- Muris, P., Roelofs, J., Meesters, C., & Boomsma, P. (2004). Rumination and worry in non-clinical adolescents. *Cognitive Therapy and Research*, 28, 539–554.
- Muslić, L., & Jokić-Begić, N. (2016). The experience of perimenopausal distress: examining the role of anxiety and anxiety sensitivity. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 37(1), 26–33.

- Nascimento, E. (2000). *Validação e adaptação do teste WAIS-III para um contexto brasileiro* [Tese de Doutorado]. Universidade de Brasília, Brasília.
- Nascimento, E. (2005). *WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - manual técnico*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Oi, N., & Ohi, K. (2013). Comparison of the symptoms of menopause and symptoms of thyroid disease in Japanese women aged 35-59 years. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, 16(5), 555–560.
- Olvet, D. M., & Hajcak, G. (2008). The error-related negativity (ERN) and psychopathology: toward an endophenotype. *Psychol Med. Clin Psychol Rev.*, 28(8), 1343-54.
- Olvet, D. M., & Hajcak, G. (2009c). The stability of error-related brain activity with increasing trials. *Psychophysiology*, 46, 957-961.
- Opasso, P. R., Barreto, S. S., & Ortiz, K. Z. (2016). Fluência verbal fonêmica em adultos de alto letramento. *Einstein*, 14(3), 398-402.
- Otto, M. W., Eastman, A., Lo, S., Hearon, B. A., Bickel, W. K., Zvolensky, M., Smits, J. A., & Doan, S. N. (2016). Anxiety sensitivity and working memory capacity: risk factors and targets for health behavior promotion. *Clinical Psychology Review*, 49, 67–78.
- Overschelde, J. P. V. (2008). Metacognition: knowing about knowing. In J. Dunlosky, & R. A. Bjork (Eds.), *Handbook of Metamemory and Memory* (pp. 47-71). New York: Psychology Press.
- Pardini, D. (2014). Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo*, 58(2), 172-181. [dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003044](https://doi.org/10.1590/0004-2730000003044).
- Paulo, D. L. V., & Yassuda, M. S. (2009). Queixas de memória em idosos e sua relação com escolaridade, desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade. *Revista Psiquiatria Clínica*, 37(1), 23-26.
- Reid, L. M., & MacLulich, A. M. (2006). Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(5–6), 471–485.
- Riesel, A. (2019). The erring brain: Error-related negativity as an endophenotype for OCD—A review and meta-analysis. *Psychophysiology*, 56(4), 1-22. <https://doi.org/10.1111/psyp.13348>.
- Rodrigues, A. B., Yamashita, E. T., & Chiappetta, A. L. M. L. (2008). Teste de fluência verbal no adulto e no idoso: verificação da aprendizagem verbal. *Revista CEFAC*, 10(4), 443-451.
- Rossini, J. C., & Galera, C. (2006). Atenção visual: estudos comportamentais da seleção baseada no espaço e no objeto. *Estudos de Psicologia*, 11(1), 79-86.
- Santoro, N. (2016). Perimenopause: from research to practice. *Journal of Women's Health*, 25(4), 332–339. DOI: 10.1089/jwh.2015.5556.
- Santoro, N., Brown, J. R., Adel, T., & Skurnik, J. H. (1996). Characterization of reproductive

- hormonal dynamics in the perimenopause. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *77*, 1402–1501.
- Segerstrom, S. C., Tsao, J. C. I., Alden, L. E., & Craske, M. G. (2000). Worry and rumination: Repetitive thought as a concomitant and predictor of negative mood. *Cognitive Therapy and Research*, *24*, 671–688.
- Sigmon, S. T., Dorhofer, D. M., Rohan, K. J., & Boulard, N. E. (2000). The impact of anxiety sensitivity, bodily expectations, and cultural beliefs on menstrual symptom reporting: a test of the menstrual reactivity hypothesis. *Journal of Anxiety Disorders*, *14*(6), 615–633.
- Sinoff, G., & Werner, P. (2003). Anxiety disorder and accompanying subjective memory loss in the elderly as a predictor of future cognitive decline. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*, 951–959.
- Schaafsma, M., Homewood, J., & Taylor, A. (2009). Subjective cognitive complaints at menopause associated with declines in performance of verbal memory and attentional processes. *Climacteric*, *13*, 1–15.
- Schmidt, P. J., Haq, N., & Rubinow, D. (2004). A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 2238–2244.
- Shear, M. K., Vander, B. J., Rucci, P., Endicott, J., Lydiard, B., Otto, M. W., Pollack, M. H., ... Frank, D. M. (2001). Reliability and validity of a structured interview guide for the Hamilton Anxiety Rating Scale (SIGH-A). *Depression and Anxiety*, *13*(4), 166-178.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., ... Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, *59*(20), 22–57.
- Smith, G., Sala, D. S., Logie, R., & Maylor, E. A. (2000). Prospective and retrospective memory in normal aging and dementia: A questionnaire study. *Memory*, *8*(5), 311-321.
- Soares, C. N., Poitras, J. R., & Prouty, J. (2003). Effect of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on mood during menopause. *Drugs Aging*, *20*(2), 85-100. DOI: 10.2165/00002512-200320020-00001.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests - Administration, norms and commentary (3th ed.)*. Oxford University Press: USA.
- Tangen, T., & Mykletun, A. (2008). Depression and anxiety through the climacteric period: an epidemiological study (HUNT-II). *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, *29*, 125–131.
- Thurston, R. C., Bromberger, J. T., Joffe, H., Avis, N. E., Hess, R., Crandall, C. J., Chang, Y., ... Matthews, K. A. (2008). Beyond frequency: who is most bothered by vasomotor symptoms? *Menopause*, *15*, 841–847.
- Toazza, R., Salum, G. A., Flores, S. M., Jarros, R. B., Pine, D. S., Salles, J. F., & Manfro, G. G. (2014). Phonemic verbal fluency is associated with pediatric anxiety disorders: evidence

- from a community study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24(3), 149-57. doi: 10.1089/cap.2013.0086.
- Toazza, R., Salum, G. A., Jarros, R. B., DeSousa, D., Salles, J. F., & Manfro, G. G. (2016). Phonemic verbal fluency and severity of anxiety disorders in young children. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 38(2), 100-4. doi: 10.1590/2237-6089-2016-0018.
- Varkal, M. D., Yalvac, D., Tufan, F., Turan, S., Cengiz, M., & Emul, M. (2013). Metacognitive differences between elderly and adult outpatients with generalized anxiety disorder. *European Geriatric Medicine*, 4, 150-153. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2012.12.001>.
- Vesco, K. K., Haney, E. M., Humphrey, L., Fu, R., & Nelson, H. D. (2007). Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. *Climacteric Journal of International Menopause Society*, 10(6), 448-65.
- Weinberg, A., Klein, D. N., & Hajcak, G. (2012). Increased error-related brain activity distinguishes generalized anxiety disorder with and without comorbid major depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 121(4), 885-896. Doi:10.1037/a0028270.
- Weber, M. T., Maki, P. M., & McDermott, M. P. (2014). Cognition and mood in perimenopause: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 142, 90-98.
- Weber, M. T. & Mapstone, M. (2009). Memory complaints and memory performance in the menopausal transition. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 16(4), 694-700. DOI: 10.1097/gme.0b013e318196a0c9.
- Weber, M. T., Mapstone, M., Staskiewicz, J., & Maki, P. M. (2012). Reconciling subjective memory complaints with objective memory performance in the menopausal transition. *Menopause*, 19(7), 735-741. doi:10.1097/gme.0b013e318241fd22.
- Weber, M. T., Rubin, L. H., & Maki, P. M. (2013). Cognition in perimenopause: the effect of transition stage. *Menopause*, 20(5), 1-14. doi:10.1097/GME.0b013e31827655e5.
- Wessel, J. R. (2012). Error awareness and the error-related negativity: evaluating the first decade of evidence, *Frontiers in Human Neuroscience*, 6(88), 1-16.
- West, R. J. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, 120, 272-292.
- Woods, N. F., Mitchell, E.S., & Adams, C. (2000). Memory functioning among midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause*, 7, 257-265.
- Yassuda, M. S., Lasca, V. B., & Neri, A. L. (2005). Meta-memória e auto-eficácia: Um estudo de validação de instrumentos de pesquisa sobre memória e envelhecimento. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 18, 78-90.
- Yassuda, M. S., Batistoni, S. S. T., Fortes, A. G., & Neri, A. L. (2006). Treino de memória em idoso saudável. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 19(3), 470-481.



## 11 Apêndices

### 11.1 Apêndice A - TCLE (Fase 1)

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

##### Projeto GPPG nº 16-0550

Título do Projeto: Avaliação do afeto negativo e de sua associação com sintomas vasomotores em mulheres na perimenopausa.

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a presença de sintomas de ansiedade, depressão, atenção, memória, irritabilidade e sintomas relacionados à saúde da mulher na perimenopausa, período que inclui as primeiras mudanças de comportamento, humor e flutuações hormonais durante a transição para a menopausa. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação, que serão realizados no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA, são os seguintes: participar de uma entrevista com um pesquisador e responder por escrito a questionários e testes que avaliam a presença de sintomas relacionados à menopausa, de ansiedade, depressão, atenção, memória, irritabilidade, além de fornecer amostras de sangue para a realização de exames laboratoriais. Serão coletados cerca de 15mL de sangue (o equivalente a 1 colher de sopa), para avaliar a presença de alterações nos níveis de algumas substâncias no sangue, que podem estar relacionadas aos sintomas pesquisados. As amostras de sangue serão encaminhadas para análise no HCPA e descartadas após sua utilização. Você poderá ser convidada para participar de uma segunda etapa deste projeto, em um outro momento, no qual será realizado um exame de eletroencefalograma (EEG), em que você usará uma touca com eletrodos (parecido com adesivos) e, ao mesmo tempo, realizará uma tarefa no computador. Esta etapa deve demorar em média 1 hora.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa, porém pode haver algum desconforto para responder as perguntas, no preenchimento dos questionários, na coleta de sangue e no exame de EEG. Em relação ao preenchimento dos questionários e testes, o tempo médio de resposta deverá ser de 1 hora e 30 minutos e você pode ficar cansado ou se sentir constrangido por responder perguntas sobre os próprios sentimentos. A coleta do sangue pode trazer algum desconforto ou leve dor no momento da coleta, bem como ocasionar um hematoma (mancha roxa) no local que deverá desaparecer em alguns dias. Com relação ao EEG, pode haver algum desconforto em decorrência do gel à base de água utilizado nos eletrodos, que entrará em contato com o seu o cabelo, ou algum cansaço relacionado à tarefa no computador. Se caso seja verificado alguma alteração no exame de EEG, você será orientada a procurar um serviço de referência.

Não há benefícios diretos pela participação na pesquisa, mas o participante terá disponível o resultado de uma avaliação clínica psiquiátrica e psicológica estruturada, além de obter os resultados de seus exames de sangue e de EEG, se realizado. Também, espera-se conhecer melhor a apresentação de

transtornos e sintomas psiquiátricos, assim como falta de atenção e memória na perimenopausa, o que poderá ajudar outros pacientes no futuro.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você receba ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal. Se forem identificados sintomas psiquiátricos relevantes ou alterações nos exames laboratoriais, o participante receberá orientações para procurar o sistema de saúde ou seu médico assistente.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Gisele Gus Manfro, pelo telefone (51) 3359-8294, com a pesquisadora Marianna de Barros Jaeger, pelo telefone (51) 3359-8943, com a pesquisadora Camila Schorr Miná, pelo telefone (51) 3359-8943, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 3359-7640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador que aplicou o Termo

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

## 11.2 Apêndice B - TCLE (Fase 2)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### Projeto GPPG nº 16-0550

Título do Projeto: Avaliação do afeto negativo e de sua associação com sintomas vasomotores em mulheres na perimenopausa.

Você já foi convidada e aceitou participar desta pesquisa. Agora estamos realizando uma nova etapa dessa mesma pesquisa e gostaríamos de convidar a participar novamente, cujo objetivo é avaliar a atenção e memória, em mulheres na perimenopausa, período que inclui as primeiras mudanças de comportamento, humor e flutuações hormonais, assim como perdas de memória e atenção durante a transição para a menopausa. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar desta nova etapa da pesquisa, o procedimento envolvido em sua participação nesse momento é o seguinte: realizar um exame de eletroencefalograma (EEG), em que você usará uma touca com eletrodos (parecido com adesivos) e, ao mesmo tempo, realizará uma tarefa no computador. Esta etapa deve demorar em média 1 hora, a qual será realizado no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA. Este não é um exame invasivo e os eletrodos irão ter contato somente com seu couro cabeludo, assim como não sentirá qualquer tipo de dor.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa, porém pode haver algum desconforto em decorrência do gel à base de água utilizado nos eletrodos, que entrará em contato com o seu o cabelo, ou algum cansaço relacionado à tarefa no computador. Se caso seja verificado alguma alteração no exame de EEG, você será orientada a procurar um serviço de referência.

Não há benefícios diretos pela participação na pesquisa, mas o participante terá disponível o resultado da tarefa realizada com o EEG. Também, espera-se conhecer melhor a atenção e memória das mulheres na perimenopausa, o que poderá ajudar outras pacientes no futuro.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Gisele Gus Manfro, pelo telefone (51) 3359-8294, com a pesquisadora Marianna de Barros Jaeger, pelo telefone (51) 3359-8943, com a pesquisadora Camila Schorr Miná, pelo telefone (51) 3359-8943, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo

telefone (51) 3359-7640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador que aplicou o Termo

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

## FICHA DE COLETA DE DADOS

Número:

Nome completo:

Data atual:

Data de nascimento:

Idade:

1. Local: a.  Ambulatório HCPA b.  CPC2. Cor da pele: a.  Branca b.  Mista c.  Preta d.  Amarela e.  Outras Dominância manual: \_\_\_\_\_3. Nível de escolaridade sem repetências: \_\_\_\_\_ anos Tipo de escola: a.  Pública b.  Particular Língua materna: \_\_\_\_\_  
Fluência em outras línguas? a.  Não b.  Sim - Qual? \_\_\_\_\_ a.  Fala b.  Lê c.  Escreve d.  Compreende4. Situação conjugal atual : a.  Tem companheiro(a) estável (duradouro) b.  Tem companheiro(a) eventual (ocasional) c.  Sem companheiro(a) atualmente5. Situação de moradia atual: a.  Mora sozinha b.  Mora com companheiro c.  Mora com filhos d.  Mora com netos6. Situação ocupacional atual : a.  Ativa (trabalho não de dona de casa) b.  Dona de casa (somente trabalho doméstico) c.  Inativa (aposentada por doença)  
d.  Aposentada - Qual a ocupação caso ativa? \_\_\_\_\_7. Trata alguma doença crônica: a.  Não b.  Sim, descreva \_\_\_\_\_8. Usa medicamento(s) atualmente: a.  Não b.  Sim, cite \_\_\_\_\_9. Fumante (situação atual): a.  Não b.  Sim, até 10 cigarros por dia c.  Sim, de 10 a 20 cigarros por dia d.  Sim, mais de 20 cigarros por dia10. Cirurgia prévia: a.  Não b.  Ooforectomia bilateral (retirada dos dois ovários) c.  Outras, cite \_\_\_\_\_11. Ainda menstrua (situação no último ano): a.  Sim - Data da última menstruação /\_\_/\_\_/\_\_ b.  Não - Data da última menstruação /\_\_/\_\_/\_\_12. Presença de TPM: a.  Não b.  Sim13. História familiar de fogachos: a.  Não b.  Sim14. História familiar de doenças psiquiátricas: a.  Não b.  Sim, descreva \_\_\_\_\_15. História de acometimentos neurológicos (lesão cerebral, tumor, TCE, epilepsia, etc.) 1.  Não 2.  Sim - Qual: \_\_\_\_\_

16. Peso \_\_\_\_\_ / Altura \_\_\_\_\_ / IMC \_\_\_\_\_

17. Renda familiar (em números de salários mínimos): 1./\_\_/01 a 02 2./\_\_/03 a 04 3./\_\_/05 a 07 4./\_\_/08 a 10 5./\_\_/Mais de 11

18. Quantas pessoas (adultos e crianças) dependem da renda familiar: /\_\_/\_/

19. Quantidade de itens de conforto que possui

| Itens de conforto   | Não possui | Quantidade que possui |   |   |    |
|---|------------|-----------------------|---|---|----|
|   |            | 1                     | 2 | 3 | 4+ |
| Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular  |            |                       |   |   |    |
| Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana                                       |            |                       |   |   |    |
| Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho  |            |                       |   |   |    |
| Quantidade de banheiros   |            |                       |   |   |    |
| DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel   |            |                       |   |   |    |
| Quantidade de geladeiras  |            |                       |   |   |    |
| Quantidade de freezers independentes ou parte da geladeira duplex   |            |                       |   |   |    |
| Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones |            |                       |   |   |    |
| Quantidade de lavadora de louças  |            |                       |   |   |    |
| Quantidade de fornos de micro-ondas   |            |                       |   |   |    |
| Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional  |            |                       |   |   |    |
| Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca  |            |                       |   |   |    |

20. Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é: 1./\_\_/ Asfaltada/Pavimentada 2./\_\_/ Terra/Cascalho 3./\_\_/ Outro meio

21. A água utilizada neste domicílio é proveniente de: 1./\_\_/ Rede geral de distribuição 2./\_\_/ Poço ou nascente

22. Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio. Descreva \_\_\_\_\_