

VERA LÚCIA GOMES SANTIAGO

**COGNIÇÃO NO CLIMATÉRIO EM MULHERES COM
MIGRÂNEA**

**RECIFE
2012**

VERA LÚCIA GOMES SANTIAGO



COGNIÇÃO NO CLIMATÉRIO EM MULHERES COM MIGRÂNEA

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora. Área de concentração: Neurociências.

Orientador

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

RECIFE

2012

Catálogo na fonte
Bibliotecária Adelaide Lima, CRB4-647

S235c Santiago, Vera Lúcia Gomes.
Cognição no climatério em mulheres com migrânea / Vera Lúcia Gomes
Santiago. – Recife: O autor, 2012.
66 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientador: Marcelo Moraes Valença.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento, 2012.
Inclui bibliografia, apêndices e anexos.

1. Cognição. 2. Cefaléia. 3. Pós-Menopausa. 4. Ansiedade. 5.
Depressão. I. Valença, Marcelo Moraes (Orientador). II. Título.

612.665 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2013-013)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria
e Ciências do Comportamento

42ª DEFESA
DE TESE

**RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE TESE DA
DOUTORANDA VERA LÚCIA GOMES SANTIAGO**

No dia 29 de fevereiro de 2012, às 9h, no Auditório do 2º andar do Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: Sandra Lopes de Souza, Doutora Professora do Departamento de Anatomia da Universidade Federal de Pernambuco; Marcus Túlio Caldas, Doutor Professor do Departamento de Psicologia da Universidade Católica de Pernambuco/UNICAP; Valdenilson Ribeiro Ribas, Doutor Professor do Departamento de Fisioterapia e Pedagogia da Faculdade dos Guararapes/FG; Murilo Duarte da Costa Lima, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco e Marcelo Moraes Valença, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram a Doutoranda, VERA LÚCIA GOMES SANTIAGO sobre a sua Tese intitulada "**COGNIÇÃO EM MULHERES COM MIGRÂNEA**" orientada pelo professor Dr. Marcelo Moraes Valença. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da Doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Profª. Drª. Sandra Lopes de Souza

APROVADA

Prof. Dr. Marcus Túlio Caldas

APROVADO

Prof.Dr. Valdenilson Ribeiro Ribas

APROVADA

Prof. Dr. Murilo Duarte da Costa Lima

APROVADO

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

APROVADO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Francisco de Sousa Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. José Thadeu Pinheiro

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR SUPERINTENDENTE

Prof. George da Silva Telles

DEPARTAMENTO DE NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

Prof. Alex Caetano de Barros

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA

COORDENADOR

Prof. Everton Botelho Sougey

VICE-COORDENADOR

Prof^a. Sandra Lopes Souza

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ângela Amâncio dos Santos
Prof^a. Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa
Prof^a. Claudia Jacques Lagranha
Prof. Everton Botelho Sougey
Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva
Prof. Hildo Rocha Cirne Azevedo Filho
Prof. João Henrique da Costa Silva
Prof^a. Kátia Karina do Monte Silva
Prof. Lúcio Vilar Rabelo Filho
Prof. Luiz Ataíde Júnior
Prof. Marcelo Moraes Valença
Prof. Murilo Duarte Costa Lima
Prof. Otávio Gomes Lins
Prof. Othon Coelho Bastos Filho
Prof. Raul Manhães de Castro
Prof^a. Sandra Lopes de Souza
Prof^a. Sílvia Regina de Arruda Moraes

DEDICATÓRIA

*A todos os pesquisadores que apaixonadamente seguem em frente,
não desistem, apesar de o sistema estar sempre os puxando para trás...*

AGRADECIMENTOS

Ao meu **DEUS** que me conduziu até aqui.

A minha mãe **Letícia** e ao meu pai **Joaquim (in memorium)** por permanecerem sempre presentes, ao longo da minha vida, acreditando, apoiando e vibrando ainda com cada degrau alcançado.

Ao meu marido **Rodolfo** pelo amor, orações, apoio e incentivos durante todo o percurso.

Ao meu filho **Junior** pela vibração e revisão da minha tese.

A minha filha **Carolina** pelo apoio e carinho em todos os dias.

Ao meu filho **Gabriel** por ser um adolescente sem crises e doce permitindo que eu me dedicasse à pesquisa sem culpas.

A minhas **irmãs Luca, Tita, Ana e Nadir**, queridas companheiras da minha vida.

A minha irmã **Luca** pelo companheirismo e grande ajuda no processo da coleta de dados.

Ao meu orientador, **Dr. Marcelo Moraes Valença**, pela confiança, ensinamentos e incentivos para que cada vez mais eu alcançasse segurança e autonomia como pesquisadora.

Ao **Corpo Docente** do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela dedicação e generosidade em compartilhar o saber.

Ao **Dr. Joaquim Costa**, responsável pelo ambulatório de Cefaléia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, pela sua dedicação, acolhimento, disponibilidade em atender pessoalmente pacientes, além do que era de direito, para viabilizar minha coleta. Um exemplo de ser humano, médico e pesquisador.



Ao **Dr. Sabino**, chefe do ambulatório de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, pela disponibilidade e incentivos.

Ao **Dr. José Carlos Lima**, médico do ambulatório de menopausa do Hospital das Clínicas, pela receptividade, entusiasmo por pesquisa e pelas provocações que tanto ajudaram a melhorar este trabalho.

A **Dra. Ana Laura Carneiro Gomes Ferreira**, chefe do setor de Ginecologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, pela disponibilidade em me aceitar no ambulatório e facilitar a coleta.

A **Elisângela**, secretária do ambulatório de Ginecologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, que altruistamente se envolveu na coleta triando os sujeitos de primeira vez. Agradeço pela atenção e carinho dispensados.

Ao **Dr. Pedro Sampaio**, chefe do ambulatório de Cefaléia da Universidade de Pernambuco e do ambulatório de Neurologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, pelo acolhimento e incentivos.

A **Cilene**, secretária do ambulatório de Cefaléia da Universidade de Pernambuco, pela disponibilidade em colaborar com a coleta.

A querida colega **Dra Jane Amorim** pela disponibilidade na contribuição para formatação da tese.

Aos colegas do ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital de Areias, **Gutemberg, Solange, Michele, Tarcisio, Carol, Glauce, Priscila, Sara e Tatiana** pelo carinho e apoio de sempre.

A **Solange, Fátima e Mauricéia** da secretaria do departamento de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pelo pronto atendimento diante das necessidades administrativas.



A **Dra. Renata Fernandes** pela colaboração na triagem dos pacientes com migrânea do ambulatório de Cefaléia da Universidade Federal de Pernambuco.

A querida **Daniele Varjal** pela disponibilidade no tratamento dos dados estatísticos.

A todos os **pacientes** que participaram deste estudo.

Resumo

Santiago VLG. Cognição no climatério em mulheres com migrânea. Doutorado UFPE. 2012.

Introdução: há um consenso na prática clínica que na transição da menopausa mulheres referem queixas cognitivas, principalmente de memória. Alguns estudos mostram que sintomas psicológicos podem estar associados com prejuízos cognitivos. Essas hipóteses não têm sido comprovadas na literatura e controvérsias são apresentadas. Este estudo teve como objetivo comparar o desempenho cognitivo e suas associações com variáveis afetivas entre grupos de mulheres em fases do climatério com presença de migrânea. **Método:** participaram 85 mulheres distribuídas em cinco grupos (1) perimenopausa com migrânea (n=16), (2) perimenopausa sem migrânea (n=18), (3) pré-menopausa com migrânea (20), (4) pré-menopausa sem migrânea (15), (5) pós-menopausa tardia (n=16, entre 5 e dez anos após última menstruação). Em um encontro foram aplicados Inventário de Depressão, Inventário de Ansiedade, Mini-exame do Estado Mental, WAIS III (Dígitos ordem inversa e direta, Procurar Símbolos, Códigos, Raciocínio Matricial), Reprodução e Evocação Figura de Rey, Lista de Palavras de Rey, Fluência Semântica, Teste de Stroop. A análise estatística realizada foi a não paramétrica. Foram efetuadas duas comparações entre grupos: 1) pré-menopausa e perimenopausa com e sem migrânea, 2) pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa. **Resultados:** na primeira comparação o grupo na pré-menopausa com migrânea apresentou pior desempenho nas tarefas que avaliaram o teste Stroop palavras ($p=0,04$), dígitos direto ($p=0,02$) e inverso ($p=0,01$), raciocínio abstrato visual ($p=0,005$) e ansiedade ($p=0,0006$) quando comparado com o pré-menopausa sem migrânea. Os grupos na perimenopausa com e sem migrânea não apresentaram diferenças na cognição, apenas na ansiedade ($p=0,04$). O grupo perimenopausa sem migrânea obteve escores piores que o pré-menopausa sem migrânea nos testes que avaliaram atenção ($p=0,04$), velocidade de processamento ($p=0,02$), controle inibitório ($p=0,008$) e ansiedade ($p=0,04$). Não foram observadas diferenças entre os grupos pré-menopausa com migrânea e o perimenopausa com migrânea. Algumas associações foram estabelecidas entre as variáveis afetivas e cognição nos quatro grupos. Na segunda comparação os sujeitos na perimenopausa e pós-menopausa obtiveram piores escores que os na pré-menopausa nas tarefas que avaliaram velocidade de processamento ($p=0,02$; $p=0,04$) controle inibitório ($p=0,02$) e raciocínio abstrato visual ($p=0,02$). Na escala de intensidade dos sintomas de ansiedade os grupos pré-menopausa e pós-menopausa obtiveram menores escores que o perimenopausa ($p=0,03$). Algumas associações foram evidenciadas entre os escores na escala de ansiedade e depressão e os testes cognitivos no grupo pós-menopausa. **Conclusão:** na pré-menopausa mulheres com migrânea apresentaram diminuição da atenção, memória operacional, raciocínio abstrato visual. Mulheres na peri e pós-menopausa apresentaram diminuição da velocidade de processamento da informação, atenção, controle inibitório e raciocínio abstrato visual que as na pré-menopausa. A presença de migrânea provocou aumento da intensidade dos sintomas de ansiedade. A perimenopausa foi o período mais suscetível à ansiedade.

Unitermos: Cognição, migrânea, pré-menopausa, perimenopausa, pós-menopausa, ansiedade, depressão.

Abstract

Santiago VLG. Cognition in climacteric women with migraine. Doctorate UFPE. 2012.

Background: there is a consensus in clinical practice that women in menopause transition relate cognitive complaints mainly from memory. Some studies reported that psychological symptoms may be associated with cognitive impairment. These hypotheses have not been proven and controversies in the literature are presented. This study aimed to compare the cognitive performance and their associations with affective variables between groups of women at three stages of menopause with and without aura migraine. **Method:** participants 85 women divided into five groups: perimenopause with migraine (n = 16), perimenopausal without migraine (n = 18), premenopausal women with migraine (20) premenopausal women without migraine (15) and late postmenopausal (n = 16 between 5 and ten years after last menstruation). In a meeting were applied Depression Inventory, Anxiety Inventory, Mini-Mental State Examination, WAIS III (Digits reverse and direct, Search for Symbols, Codes, Matrix Reasoning), Reproduction and Evocation Figure Rey, Rey Word List, Semantic Fluency, Stroop Test. Statistical analysis was used nonparametric. Comparisons were performed between two groups: 1) pre-menopause and perimenopause with and without migraine, 2) premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women. **Results:** the first comparison group in premenopausal women with migraine had a worse performance on tasks that assessed the Stroop test words (p = 0.04), direct digit (p = 0.02) and inverse digit (p = 0.01), abstract visual reasoning (p = 0.005) and anxiety (p = 0.0006) compared with the premenopause without migraine. The perimenopausal groups with and without migraine did not show differences in cognition, only anxiety (p = 0.04). The perimenopausal group without migraine got worse scores than the pre-menopausal women without migraine in the tests that assessed attention (p = 0.04), processing speed (p = 0.02), inhibitory control (p = 0.008) and anxiety (p = 0.04). No differences were observed between the groups pre-menopausal and perimenopausal migraine with migraine. Some associations were established between the affective and cognitive variables in the four groups. In the second comparison subjects in perimenopausal and postmenopausal women had worse scores than premenopausal tasks that assessed processing speed (p = 0.02, p = 0.04) inhibitory control (p = 0.02) and abstract reasoning, visual (p = 0.02). On a scale of severity of symptoms of anxiety groups premenopausal and postmenopausal obtained lower scores than the perimenopause (p = 0.03). Associations were evident between the scores on anxiety and depression and cognitive tests in post-menopausal group. **Conclusion:** premenopausal women with migraine showed a decrease in attention, memory, abstract reasoning, visual. Perimenopausal and postmenopausal women showed a decrease in speed of information processing, attention, inhibitory control and visual abstract reasoning those of premenopausal women. The presence of migraine caused an increased intensity of anxiety symptoms. Perimenopause was the period most susceptible to anxiety.

Uniterms: Cognition, migraine, premenopausal, perimenopausal, postmenopausal, anxiety, depression.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	xiv
1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	xvi
1.1 Introdução.....	01
1.2 Hipóteses.....	01
1.3 Objetivos.....	02
1.4 Método.....	02
1.5 Apresentação.....	05
REFERÊNCIAS.....	07
2 ARTIGO DE REVISÃO.....	09
Cognição no climatério em mulheres com migrânea.....	10
Resumo.....	11
Abstract.....	11
Introdução.....	12
Migrânea versus cognição, ansiedade e sintomas depressivos.....	14
Climatério versus cognição, ansiedade e sintomas depressivos.....	17
Migrânea e climatério versus cognição, sintomas de ansiedade e depressão.....	20
Considerações finais.....	21
Referências.....	22
3 ARTIGO ORIGINAL 1.....	26
Cognição em mulheres na pré-menopausa e perimenopausa com migrânea sem aura.....	27
Resumo.....	28
Abstract.....	28
Introdução.....	29
Método.....	31
Resultados.....	33
Análises variáveis demográficas e escores do Mini Exame do Estado Mental.....	33
Análises grupos de mulheres na pré-menopausa com e sem migrânea.....	33
Análises grupos de mulheres na perimenopausa com e sem migrânea.....	33
Análises grupos pré-menopausa sem migrânea vs. perimenopausa sem migrânea....	34
Análises grupos pré-menopausa com migrânea vs. perimenopausa com migrânea...	34
Análises correlação escala ansiedade vs. desempenho cognitivo dos grupos de mulheres na pré-menopausa com e sem migrânea e perimenopausa com e sem migrânea.....	34
Análises correlação escala depressão vs. desempenho cognitivo dos grupos pré-menopausa com e sem migrânea e perimenopausa com migrânea.....	35
Discussão.....	35
Referências.....	38

4 ARTIGO ORIGINAL 2.....	46
Cognição na pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa.....	47
Resumo.....	48
Abstract.....	48
Introdução.....	49
Métodos.....	50
Resultados.....	52
Análises variáveis demográficas e Mini Exame Estado Mental.....	52
Análises desempenho nos testes cognitivos e escalas de ansiedade e depressão.....	52
Análises correlação escala ansiedade vs. desempenho cognitivo.....	52
Análises correlação escala depressão vs. desempenho cognitivo.....	53
Discussão.....	53
Referências.....	56
CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
APÊNDICES.....	62
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre Esclarecido.....	63
ANEXOS.....	65
ANEXO A – Declaração aprovação Comitê de Ética.....	66

LISTA DE TABELAS

Artigo original 1

Tabela 1. Médias, desvios padrões e diferenças significativas das variáveis demográficas e escores obtidos no Mini Exame Estado Mental (MEEM) dos grupos pré-menopausa sem migrânea (n=20) e com migrânea (n=15) e perimenopausa sem migrânea (n=18) e com migrânea (n=16)..... 40

Tabela 2. Médias, desvios padrões e diferenças significativas dos escores dos testes cognitivos e escalas de intensidade de sintomas de Beck dos grupos pré-menopausa sem migrânea (n=20) e com migrânea (n=15)..... 41

Tabela 3. Médias, desvios padrões e diferenças significativas dos escores dos testes cognitivos e escalas de intensidade de sintomas de Beck dos grupos perimenopausa sem migrânea (n=18) e com migrânea (n=16)..... 42

Tabela 4. Médias, desvios padrões e diferenças significativas dos escores dos testes cognitivos e escalas de intensidade de sintomas de Beck dos grupos pré-menopausa sem migrânea (n=20) versus perimenopausa sem migrânea (n=18)..... 43

Tabela 5. Médias, desvios padrões e diferenças significativas dos escores dos testes cognitivos e escalas de intensidade de sintomas de Beck dos grupos pré-menopausa com migrânea (n=15) versus perimenopausa com migrânea (n=16)..... 44

Tabela 6. Correlação escala de intensidade de sintomas de ansiedade de Beck versus escores dos testes cognitivos dos grupos pré-menopausa sem migrânea (n=20), pré- menopausa com migrânea (n=15), perimenopausa sem migrânea (n=18), perimenopausa com migrânea (n=16)..... 45

Tabela 7. Correlação escala de intensidade de sintomas de depressão de Beck versus desempenho cognitivo dos grupos pré-menopausa sem migrânea (n=20), pré- menopausa com migrânea (n=15), perimenopausa sem migrânea (n=18) e perimenopausa com migrânea (16)..... 45

Artigo original 2

Tabela 1. Médias, desvios padrões e diferenças significativas das variáveis demográficas e escores obtidos no Mini Exame Estado Mental (MEEM) dos grupos pré-menopausa sem migrânea (n=20) versus perimenopausa sem migrânea (n=18) versus pós-menopausa (n=16)..... 58

Tabela 2. Médias, desvios padrões e diferenças significativas dos escores dos testes cognitivos e escalas de intensidade de sintomas de Beck dos grupos pré-menopausa (n=20) versus perimenopausa (n=18) versus pós-menopausa (n=16)..... **59**

Tabela 3. Correlação escala de intensidade de sintomas de ansiedade versus escores dos testes cognitivos dos grupos pré-menopausa (n=20), perimenopausa (n=18) e pós-menopausa (n=16)..... **60**

Tabela 4. Correlação escala de intensidade de sintomas de depressão versus escores dos testes cognitivos dos grupos pré-menopausa (n=20), perimenopausa (n=18) e pós-menopausa (n=16)..... **60**



CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1. Introdução

O climatério é a fase de evolução biológica da mulher na qual ocorre o processo de transição do período reprodutivo para o não reprodutivo (UTIAN; SERR, 1976). Nesse período ocorrem alterações orgânicas e funcionais, decorrentes de mudanças nos mecanismos de homeostase que são controlados pelos sistemas imunológico, endócrino e nervoso (JUREMA; MARTINS, 2003). Nessa fase é observado que muitas mulheres sofrem com a presença de migrânea, que é uma cefaléia primária com alta prevalência entre as mulheres (LIPTON e cols., 2005).

Na prática clínica tanto mulheres na menopausa quanto mulheres com migrânea referem queixas cognitivas, principalmente de memória (SINFORIANI e cols., HOOKER e RASKIN, 1986). Nessas duas condições elas referem também alterações de ansiedade e humor estabelecendo um conjunto incômodo de sintomas que têm impacto negativo na qualidade de vida (CALANDRE e cols., 2002).

Muitos estudos têm tentado compreender essas alterações cognitivas tanto em mulheres com migrânea quanto em mulheres na menopausa, mas na revisão da literatura os resultados se apresentaram controversos. Muitos artigos evidenciaram prejuízos cognitivos (SINFORIANI e cols., 1987; BURKER e cols., 1989), de ansiedade e humor (CALANDRE e cols., 2002; REED e cols., 2009) nessas duas condições, enquanto outros não encontraram prejuízo algum (HOOKER e RASKIN, 1986; WRAY e cols., 1995).

Porém, estudos sobre cognição na menopausa com a presença de migrânea não foram encontrados na literatura.

1.2. Hipóteses

HO. “Não há alterações cognitivas na perimenopausa com migrânea sem aura.

H1. “Há alterações cognitivas na perimenopausa com migrânea sem aura, e essas alterações podem estar correlacionadas com as alterações de ansiedade e de humor”.

1.3. Objetivos

Os objetivos deste estudo foram avaliar as funções cognitivas, alterações de ansiedade e humor em mulheres na pré-menopausa e perimenopausa com a presença de migrânea, comparar com os grupos controles e observar se existiu alguma diferença nessas variáveis entre os grupos. Realizar correlações entre o desempenho em cada teste cognitivo com os resultados das escalas de ansiedade e humor para observar se ocorria algum relacionamento positivo ou negativo entre eles. Realizar as mesmas análises supracitadas entre os grupos pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa sem a presença de migrânea.

1.4 Método

Local do estudo: a pesquisa foi realizada nos ambulatórios de Cefaléia e Ginecologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), ambulatório de Cefaléia da Universidade de Pernambuco (UPE) e nos ambulatórios de Ginecologia e Neurologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

Estratégia da pesquisa: os vários instrumentos empregados para a avaliação neuropsicológica foram os utilizados em pesquisa no Brasil e outros países com sujeitos com migrânea e menopausa para tentar minimizar as diferenças nos resultados entre os estudos. Todos os testes utilizados têm padronização brasileira com exceção do teste *Stroop*.

Sujeitos: participaram do estudo 85 sujeitos. Foram compostos cinco diferentes grupos com os números de 16 mulheres diagnosticadas na perimenopausa com migrânea e 18 sem migrânea para o grupo controle, 20 mulheres na pré-menopausa com migrânea e 15 sem migrânea para o grupo controle, 16 mulheres na menopausa tardia. Os sujeitos foram diagnosticados clinicamente de acordo com os critérios de migrânea sem aura da *International Headache Society* (IHS): (A) Pelo menos 5 crises preenchendo critérios B-D. (B) Crise de cefaléia durando 4 a 72 horas (não tratadas ou tratadas sem sucesso). (C) A cefaléia tem no mínimo duas das seguintes características: 1. Localização unilateral. 2. Qualidade pulsátil. 3. Intensidade moderada ou forte (limitando ou impedindo atividades diárias). 4. Agravamento por subir degraus ou atividade física semelhante de rotina. (D) Durante a cefaléia há no mínimo um dos seguintes sintomas: 1. Náuseas e/ou vômitos. 2. Fotofobia e fonofobia. (E) não atribuída a outros transtornos. Também foram diagnosticados de acordo com os critérios diagnósticos de menopausa da Organização Mundial de Saúde (OMS): (A) Climatério é a fase

biológica da vida da mulher que compreende a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo. Corresponde ao período que se inicia a partir dos 35 anos de idade e vai até os 65 anos, quando a mulher é considerada idosa. (B) A menopausa é um marco desta fase, correspondendo ao último ciclo menstrual, somente reconhecido depois de passados 12 meses da sua ocorrência e acontece geralmente em torno dos 50 anos de idade. (C) Pré-menopausa é o período dos anos reprodutivos que antecedem a menopausa. Ocorre elevação dos níveis do hormônio folículo estimulante determinando o encurtamento da fase folicular. Pode se manifestar mesmo com níveis normais de estrógenos. (D) Perimenopausa é o período que se inicia alguns anos antes da menopausa (quando as alterações do ciclo menstrual se apresentam com ou sem sintomatologia vasomotora) e termina doze meses após a menopausa. (E) Pós-menopausa começa doze meses após a última menstruação.

Critérios de inclusão: mulheres com diagnóstico de perimenopausa com critério diagnóstico para migrânea sem aura e menopausa tardia. As mulheres com migrânea não deveriam estar em tratamento medicamentoso, por isso foram selecionadas as que buscavam os ambulatórios especializados pela primeira vez e que após o diagnóstico ainda não tinham iniciado o tratamento. Em virtude das diferenças individuais, participariam do grupo pré-menopausa as mulheres que não tivessem queixas de sintomas da perimenopausa (irregularidades menstruais, distúrbios neurovegetativos e alterações psicoemocionais). Participariam do grupo perimenopausa as que já tinham parado de menstruar, mas não tinham completado doze meses após última menstruação e com ou sem irregularidades menstruais, distúrbios neurovegetativos e alterações psicoemocionais. Participariam do grupo pós-menopausa as que estivessem entre cinco e dez anos após a última menstruação.

Critérios de exclusão: escolaridade menor que oito anos. Índice de Massa Corporal maior que 28. Submetidas a histerectomia. Em uso de reposição hormonal. Em uso de medicação de efeito no sistema nervoso central. Com diagnóstico de transtornos mentais e psicológicos.

Riscos para o sujeito: o risco da avaliação foi mínimo e dizia respeito ao desencadeamento de ansiedade acima do esperado provocando desconforto para o sujeito. Caso isso acontecesse a avaliação seria suspensa. Nenhum sujeito apresentou desconforto.

Benefícios para o sujeito: um sujeito solicitou seu parecer neuropsicológico. E todos os outros foram avisados que poderiam ter acesso aos resultados de sua avaliação.

Procedimento: o recrutamento e realização da avaliação dos sujeitos foram realizados nos ambulatórios supracitados. Os sujeitos foram informados sobre o objetivo e procedimento da pesquisa e os interessados assinaram um termo de consentimento informado. Foram

submetidos em um só encontro a todos os instrumentos avaliativos. A avaliação foi realizada pelo pesquisador e durava aproximadamente cem minutos.

Instrumentos:

Inventário de Depressão Beck (CUNHA, 2001): é um instrumento de avaliação de estados de depressão no idoso, a versão original é composta de 30 questões, neste estudo usaremos este instrumento para verificar intensidade dos sintomas depressivos.

Inventário de Ansiedade Beck (CUNHA, 2001): é um instrumento de auto-relato, que mede a intensidade de sintomas de ansiedade. É constituído por 21 itens.

Mini Exame do Estado Mental (FOLSTEIN E FOLSTEIN, 1975; BRUCKI e cols., 2003): é um teste de rastreio que avalia o comprometimento cognitivo com aplicabilidade boa para estudos populacionais. Em sua última revisão Brucki e cols. (2003) estabeleceram médias para populações com diferentes idades e graus de escolaridade, os quais serão usados neste estudo.

WAIS III (WECHSLER, 1977):

Dígitos ordem inversa e direta: na ordem direta avaliam atenção e *span* de memória verbal através da repetição e dígitos em ordem inversa avaliam atenção e memória operacional.

Procurar Símbolos e Códigos: avaliam atenção, concentração e velocidade de processamento através de identificação do estímulo correto no intervalo de dois minutos.

Raciocínio Matricial: avalia abstração e lógica visuoespacial através da identificação do estímulo correto.

Reprodução e evocação da Figura de Rey (REY, 1998/1999): copiar e após 3 minutos reproduzir uma figura do cartão estímulo.

Lista de Palavras de Rey (BOAKE, 2000): é lida uma lista A contendo quinze palavras. Após a leitura se pede para o sujeito evocar as palavras que ouviu (são realizados cinco ensaios). Em seguida ler uma lista B distratora de quinze palavras com apenas uma recordação. Após pede para recordar a lista A. Após 20 minutos é recuperada a lista A espontaneamente. Por último é realizada a tarefa de reconhecimento das duas listas dentro de um número maior de palavras.

Fluência Semântica (BRUCKI E ROCHA, 2004): é avaliada através da prova de fluidez semântica na qual durante um minuto deverá dizer a maior quantidade de animais que lembrar.

Teste de *Stroop* (MITRUSHIMA E COLS., 1999): avaliar a atenção seletiva, a capacidade de manter a meta em uma atividade e inibir a tendência de fornecer respostas impulsivas, além da velocidade no processamento de informações. Sendo sensível à rapidez para nomeação de

cores. No primeiro cartão o indivíduo lê palavras com nomes de cores em cor neutra, depois diz a cor das palavras escritas (palavras com nome de cores, com suas cores correspondentes). E no terceiro cartão deve falar a cor da tinta com que uma palavra (o nome de uma cor) fora escrita, inibindo a leitura da palavra.

Plano de Análises dos dados: a análise dos dados foi elaborada através do programa estatístico Prisma (*Graphpad*). Foram determinadas as análises descritivas (média e desvio padrão) de todas as variáveis estudadas. Em consequência da distribuição dos grupos não terem sido normais foram utilizados testes não paramétricos. Na análise das diferenças entre dois grupos se utilizou o teste *Mann-Whitney*. A análise das diferenças entre médias de três grupos foi realizada através do teste de *Kruskal-Wallis* e pós-teste *Dunns*. Foi considerada a probabilidade $p < 0,05$ para indicar a significância estatística.

Foram realizadas todas as correlações entre todos os resultados de cada teste cognitivo com os resultados das escalas de ansiedade e humor separadamente de todos os grupos através do teste de correlação de *Spearman*.

1.5 Apresentação

A elaboração desta tese foi na forma de artigos científicos, conforme “Proposta para apresentação de Dissertação/Tese nos Programas de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFPE”, baseada em Souza MSL. Guia para redação e apresentação de teses. Editora Coopmed, 2ª ed., 2002. Dessa forma, ela foi estruturada está em quatro seções: Considerações iniciais; Artigo de Revisão; Artigo Original 1 e Artigo Original 2.

O **Artigo de Revisão**, intitulado “Cognição no climatério com presença de migrânea”, foi escrito na forma de artigo de atualização, uma revisão da literatura nacional e internacional sobre avaliação neuropsicológica em mulheres com a presença de migrânea, em mulheres na menopausa, e em mulheres na menopausa com presença de migrânea. Foram também revisados os estudos que trataram da interferência das alterações de ansiedade e humor nesses grupos e se ocorria alguma correlação entre o desempenho de cada função com os resultados das escalas de ansiedade e depressão.

O **Artigo Original 1**, intitulado “Cognição em mulheres na pré-menopausa e perimenopausa com migrânea sem aura”, é o estudo sobre a comparação do desempenho na avaliação neuropsicológica, do nível da ansiedade e do humor em mulheres na pré-menopausa e perimenopausa com presença de migrânea. Também foi estudado se existia

qualquer correlação entre o desempenho em cada teste cognitivo com as escalas de humor e ansiedade.

O **Artigo Original 2**, intitulado “Cognição na pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa”, é o estudo sobre a comparação do desempenho na avaliação neuropsicológica, do nível da ansiedade e do humor em mulheres na pré-menopausa e perimenopausa e menopausa tardia. Também foi estudado se existia qualquer correlação entre o desempenho em cada teste cognitivo com as escalas de humor e ansiedade.

Este estudo faz parte da linha de pesquisa “Cefaléias em Geral” do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da UFPE – Níveis Mestrado e Doutorado.

O interesse pelo assunto surgiu pelas dificuldades encontradas quando pacientes em fase de envelhecimento são avaliados para estabelecer se o desempenho cognitivo está alterado em mais de um desvio abaixo da média para idade e escolaridade. Esse desempenho pode ser afetado por muitas variáveis como idade, escolaridade, meio ambiente, etc. Conhecer o desempenho cognitivo nas diversas condições e períodos do ciclo vital auxilia a conduzir de forma mais clara a hipótese diagnóstica.

Colocar este projeto em prática foi facilitado pela existência dos ambulatórios de Cefaléia e Ginecologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco, do ambulatório de Cefaléia da Universidade de Pernambuco e dos ambulatórios de Ginecologia e Neurologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira que prontamente se interessaram pela pesquisa salientando a contribuição da mesma para a prática clínica.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, nº 1744 20/04/2010 (Anexo A), conforme determina a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e a Declaração de Helsinque VI, promulgada em Edimburgo, Escócia, em outubro de 2000. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os pacientes. (Apêndice A).

REFERÊNCIAS

- BOAKE C. Edouard Claparède and the Auditory Verbal Learning Test. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**. v. 22. p. 286-292. 2000.
- BRUCKI SMD; NITRINI R; CARAMELLI P; BERTOLUCCI PH; OKAMOTO IA. Suggestions for utilization of mini-mental state examination in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**. v. 61(3b). p. 77-81. 2003.
- BRUCKI SMD & ROCHA MSG. 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**. v. 37(12). p. 1771-7. 2004.
- BURKER E, HANNAY HJ, HALSEY JH. Neuropsychological functioning and personality characteristics of migrainous and nonmigrainous of female college students. **Neuropsychology**. v. 3. p. 61-73. 1989.
- CALANDRE EP, BEMBIBRE J, ARNEDO ML & BECERRA D. Cognitive disturbances and regional cerebral blood flow abnormalities in migraine patients: their relationship with the clinical manifestations of the illness. **Cephalalgia**. v. 22, p. 291–302. 2002.
- CUNHA JA. **Manual da versão em português das Escalas Beck**. São Paulo: Casa do Psicólogo. 2001.
- FOLSTEIN MF; FOLSTEIN SE; MCHUGH PR. The Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**. p. 189-98. 1975.
- HOOKER WD, RASKIN NH. Neuropsychologic alterations in classic and common migraine. **Arch Neurol**. v.43. p. 709-12. 1986.
- JUREMA MF; MARTINS CM. Aspectos psiconeuroendócrinos do climatério: Depressão e menopausa. Em Almeida, AB. **Reavaliando o climatério: enfoque atual e multidisciplinar**. São Paulo. Editora Atheneu, 2003. Cap. 11, p.139-163.
- LIPTON RB, DIAMOND M, FREITAG F, BIGAL M, STEWART WF, REED ML. Migraine prevention patterns in a community sample: results from the American migraine prevalence and prevention (AMPP) study. **Headache** . v.45, p 792-93. 2005.

MITRUSHINA MN, BOONE RB, D'ELIA LF. Stroop test. In: Mitrushina MN, Boone RB, D'Elia LF. **Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment**. New York: Oxford University Press. 1999. p. 74-100.

REED SD, LUDMAN EJ, NEWTON KM, GROTHAUS L, LA CROIX AZ, NEKHYLUDOV L, SPANGLER L, JORDAN L, EHRLICH K, BUSH T. Depressive symptoms and menopausal burden in the midlife. **Maturitas**. V.62(3). P. 306. 2009.

REY A. **Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas**. São Paulo: Casa do Psicólogo. 1998/1999.

SINFORIANI E, FARINA S, MANCUSO A, MANZONI GC, BONO G, MAZZUCCHI A. Analysis of higher nervous functions in migraine and cluster headache. **Funct Neurol**. V. 2: 69-77. 1987.

UTIAN WR, SERR D. **The Climacteric Syndrome. Consensus on Menopause Research**. Lancaster: MTP Press, p. 1-4, 1976.

WECHSLER D. **Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio**. The Psychological Corporation. 1977.

WRAY SH, MIJOVIC-PRELEC D, KOSSLYN SM. Visual processing in migraineurs. **Brain**. v.118, p. 25-35. 1995.



ARTIGO DE REVISÃO

COGNIÇÃO NO CLIMATÉRIO COM PRESENÇA DE MIGRÂNEA

COGNITION IN CLIMACTERIC WITH PRESENCE MIGRAINE

Vera Lúcia Gomes Santiago¹, Marcelo Moraes Valença²

¹Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco, 50670-420, Recife, Pernambuco.

²Serviço de Neurologia e Neurocirurgia, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco, 50670-420, Recife, Pernambuco.

Correspondência: Vera Lúcia Gomes Santiago, Departamento de Neuropsiquiatria, CCS, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, 50670-420 Recife, PE, Brasil.

Fax: 55 81 3722-0888 E-mail: veragsantiago@gmail.com

Resumo

Como resultado de processos neurobiológicos a cognição pode ser afetada por diversas afecções ou mudanças no ciclo de vida. O objetivo deste estudo foi realizar revisão da literatura sobre artigos relacionados à cognição na pré-menopausa e perimenopausa com presença de migrânea e suas associações com sintomas de ansiedade e depressão. Oito estudos transversais e um longitudinal que avaliaram a cognição de sujeitos com migrânea com e sem aura não encontraram qualquer diferença entre os controles. Porém, nove estudos transversais observaram diferenças, com a maioria nos escores dos testes de velocidade de processamento, atenção e memória e alguns em prejuízos nas habilidades psicomotoras, percepção tátil ou processamento visual. Entre os estudos supracitados quatro pesquisaram a correlação dos sintomas afetivos com o desempenho nos testes e não encontraram associação. Dos doze estudos que avaliaram a cognição na pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa, dois longitudinais e um transversal não observaram diferenças, um longitudinal observou leve efeito em velocidade de processamento, sete observaram diferenças em velocidade de processamento, funções executivas, memória e habilidade visuoespacial. Os estudos sobre correlação entre sintomas afetivos e cognição no climatério não encontraram associações. Um único estudo comparando mulheres na pré e perimenopausa com migrânea sem aura evidenciou que mulheres com migrânea na pré-menopausa tiveram desempenho pior nas tarefas que avaliaram atenção, velocidade de processamento e raciocínio abstrato. As mulheres sem migrânea na perimenopausa obtiveram escores menores nos testes cognitivos que as na pré-menopausa. A presença de migrânea provocou aumento da intensidade dos sintomas de ansiedade. A perimenopausa foi o período do climatério mais suscetível à ansiedade.

Unitermos: Cognição, pré-menopausa, perimenopausa, pós-menopausa, migrânea, ansiedade, depressão.

Abstract

As a result of neurobiological processes cognition can be affected by various diseases or changes in the life cycle. The objective of this study was to review the literature on articles related to cognition in premenopausal and perimenopausal with the presence of migraine and their associations with symptoms of anxiety and depression. Eight cross-sectional and longitudinal studies that assessed cognition in subjects with migraine with and without aura found no difference between controls. However, nine cross-sectional studies have observed differences, with most scores in tests of processing speed, attention and memory and some losses in psychomotor skills, perception, tactile or visual processing. Among the four aforementioned studies investigated the correlation of affective symptoms with performance tests and found no association. Of the twelve studies evaluating cognition in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women, two longitudinal and a cross found no differences, observed a slight effect on processing speed, seven observed differences in processing speed, executive functions, memory and visual spatial ability. A single study comparing pre and perimenopausal women with migraine without aura showed that women with premenopausal migraine had worse performance on tasks that assessed attention, abstract reasoning and processing speed. The perimenopausal women without migraine had lower scores on cognitive tests than the premenopausal. The presence of migraine caused an increased intensity of anxiety symptoms. Perimenopause was the period of menopause more susceptible to anxiety.

Uniterms: Cognition, premenopausal, perimenopausal, postmenopausal, migraine, anxiety, depression.

Introdução

Migrânea é uma cefaléia primária comum e incapacitante com prevalência alta e tem como consequência um grande impacto pessoal e socioeconômico. Segundo os critérios diagnósticos da *International Headache Society* (2004, ICHD-II), é recorrente e apresenta crises com duração de 4-72 horas. Como característica da dor, ela pode ser unilateral, pulsante, de intensidade moderada ou grave, piora com esforço físico e é acompanhada de náusea e ou fotofobia e fonofobia¹.

Os dois maiores subtipos são migrânea sem aura e migrânea com aura. Migrânea sem aura é uma síndrome clínica caracterizada por cefaléia com específicos aspectos e sintomas associados e a migrânea com aura é primariamente caracterizada por sintomas neurológicos focais que usualmente precedem ou algumas vezes acompanham a cefaléia. No pródromo pode ocorrer hiper ou hipoatividade, depressão, fissura por determinado alimento, bocejos repetidos e outros. Alguns pacientes apresentam a fase premonitória, que dura hora ou dias antes da cefaléia, e a fase de resolução da dor¹.

Recentemente dois grandes estudos americanos encontraram a prevalência da migrânea de 18% em mulheres e 6% em homens².

Para explicar as crises de migrânea várias teorias foram desenvolvidas. Inicialmente surgiu a teoria vascular da migrânea sugerindo que a aura estava associada com a vasoconstrição intracraniana³ e a dor como reação inflamatória estéril nas paredes dos vasos encefálicos dilatados⁴. Como essa teoria não explicou todos os aspectos da migrânea surge então a teoria neurogênica postulando que a dor era gerada centralmente envolvendo os sistemas serotoninérgico e adrenérgico de modulação da dor⁵. Muitas evidências dão suporte a essa teoria como a queda nos níveis de serotonina no sangue durante a crise aguda, o alívio da dor proporcionado pela serotonina e o uso dos antagonistas de serotonina para prevenir crises⁶.

Uma significativa associação entre migrânea e hormônios femininos tem sido observada em prévios estudos⁷⁻¹⁰. Ela pode estar presente no ciclo menstrual, na gravidez, no uso de contraceptivo oral, na reposição hormonal e menopausa⁷⁻¹⁰.

Menopausa é o termo mais utilizado para nomear o processo de envelhecimento da mulher. As terminologias que definem esse processo são freqüentemente utilizadas como sinônimo, mas elas têm características diferentes.

O climatério é a fase de evolução biológica da mulher em que ocorre o processo de transição do período reprodutivo para o não reprodutivo¹¹.

Pré-menopausa é o período dos anos reprodutivos que antecedem a menopausa. Esse período é caracterizado pela elevação dos níveis séricos do hormônio folículo estimulante. Esse período pode cursar com níveis ainda normais de estrógeno, fato que explica a ausência de sintomas climatéricos.

Menopausa é a interrupção permanente da menstruação. É estabelecida quando se passaram doze meses após a última menstruação. Ocorre em decorrência do fim da atividade folicular ovariana¹².

A perimenopausa ou transição menopausal é o período que tem início aproximadamente cinco anos antes da menopausa e finaliza doze meses depois da mesma. É nessa fase que se manifestam os sinais e sintomas da aproximação da menopausa¹³.

A pós-menopausa é o período logo após a menopausa. Tem início doze meses após a última menstruação e finda por volta dos sessenta e cinco anos¹¹.

Um estudo clínico-epidemiológico sobre as características da migrânea na menopausa evidenciou que 2/3 das mulheres melhoram da migrânea, 10% pioram e 25% permanecem sem mudanças¹⁴. Wang e cols.¹⁵ encontraram a presença de crises migranosas mais intensas na perimenopausa, e, que melhoravam com a interrupção total da menstruação em mulheres que tinham queixas de síndrome pré-menstrual. Observaram também que a presença de baixa concentração de estrógeno e alta concentração de hormônio folículo estimulante podem prever baixa prevalência de migrânea.

Freqüentemente pacientes com migrânea e pacientes em transição para a menopausa reportam, entre os sintomas característicos, dificuldades cognitivas, de ansiedade e humor. Na

literatura os resultados sobre a cognição, ansiedade e sintomas depressivos em indivíduos com migrânea e menopausa são muito controversos.

Migrânea versus cognição, ansiedade e sintomas depressivos

Há relatos que, na prática clínica, pacientes com migrânea freqüentemente reportam algum grau de prejuízo de memória e anomias¹⁶.

Os estudos sobre a neuropsicologia da migrânea são inconsistentes e isso pode ser resultado de limitações metodológicas como, por exemplo, o fato de que poucos estudos têm utilizado grupos de comparação adequada, outros têm a limitação do delineamento transversal¹⁷. Segundo Lezak¹⁸ essa grande variação nos resultados possivelmente é em virtude da grande variação das amostras de sujeitos com migrânea. Le Pira e cols.¹⁹ levantaram outras possibilidades que são as diferenças nos critérios de inclusão e exclusão e as diferentes escolhas dos testes neuropsicológicos.

Entre as pesquisas que publicaram resultados negativos de prejuízo cognitivo em sujeitos com migrânea se encontra a de Sinforiani e cols.²⁰, que avaliaram sujeitos com migrânea com aura e sem aura, não encontraram evidências de prejuízos cognitivos.

Da mesma forma, Burker e cols.²¹ compararam o desempenho de jovens com migrânea com as que não tinham utilizando a bateria neuropsicológica *Halstead-Reitan* e testes de memória. Eles observaram que o desempenho dos dois grupos foi semelhante.

Leijdekkers e cols.²² pesquisaram o desempenho neuropsicológico de mulheres com migrânea com e sem aura e mulheres saudáveis através do *Neurobehavioral Evaluation System* e não observaram qualquer diferença no funcionamento cognitivo dos três grupos.

Mulder e cols.²³ avaliaram a capacidade psicomotora e cognitiva através do *Neurobehavioral Evaluation System* de 10 mulheres com migrânea com aura, 20 sem aura e 20 controles saudáveis e tiveram resultados semelhantes aos pesquisadores acima citados.

Jelicic e cols.²⁴, em um estudo longitudinal testando a hipótese de que a migrânea provoca prejuízos cognitivos no idoso, avaliando quase dois mil sujeitos selecionados da população

geral e aplicando teste de velocidade de processamento da informação e teste de memória verbal, não encontraram qualquer associação entre migrânea e prejuízo cognitivo.

Gaist e cols.²⁵, avaliando o prejuízo dos efeitos da migrânea de longa data na cognição de gêmeos da Dinamarca, também não encontraram diferenças nos escores dos testes cognitivos entre os que tinham ou não migrânea. Concluíram que uma longa história de migrânea não foi associada com alterações cognitivas na meia idade.

Corroborando os resultados acima Pearson e cols.²⁶, num estudo cego, comparando pacientes idosos com migrânea e controles pareados em quatro medidas de habilidades cognitivas: resolução de problemas aritméticos, resolução de problemas visuoespaciais, velocidade de processamento e vocabulário. Eles não encontraram qualquer diferença significativa nos testes cognitivos entre os grupos de migrânea e controle. Nesse estudo eles concluíram que uma longa história de migrânea não comprometeu as quatro funções cognitivas avaliadas.

Num estudo longitudinal Waldie e cols.¹⁷ investigaram a associação entre migrânea e habilidade cognitiva. Avaliaram sujeitos de três a vinte e seis anos e correlacionaram também com o desempenho acadêmico. Seu resultado evidenciou sutil, mas significativa diferença no desempenho de testes verbais, principalmente em compreensão nas idades de três a treze anos, independente da história de migrânea. O desempenho nas demais tarefas não apresentou diferenças entre os migranosos e sujeitos com cefaléia tensional e os controles. Eles encontraram também que a associação migrânea e funcionamento verbal parece ter impacto no sucesso acadêmico futuro. Concluíram que o pobre desempenho verbal não foi resultado de ataques frequentes de migrânea, mas que poderia ter sido em consequência de fatores no desenvolvimento da vida uterina.

Em contraste com os resultados acima descritos, Zeitlin & Oddy²⁷ encontraram diferenças nos escores dos testes de atenção, velocidade de processamento da informação e memória de reconhecimento. A bateria de testes neuropsicológicos que eles utilizaram era sensível a comprometimento cognitivo leve.

Hooker & Raskin²⁸ observaram comprometimento neuropsicológico no grupo de sujeitos com migrânea comparados com os sem migrânea aplicando a bateria *Average Impairment Rating*

(AIR). As diferenças foram em destreza, velocidade de processamento motor, percepção tátil, memória de longo prazo e no rastreamento de afasia.

Le Pira¹⁹ citou duas pesquisas em seu artigo sobre distúrbios de memória que também encontraram diferenças cognitivas entre migrânicos e controles. Uma delas foi a de Ardila & Sanchez, que encontraram prejuízos cognitivos em vinte sujeitos com migrânea clássica selecionados de um grupo de duzentos sujeitos com cefaléia vascular. A outra foi a de Ai, que avaliou sujeitos com migrânea clássica e comum, através de uma bateria neuropsicológica e encontraram diferenças quando os comparou com o grupo controle na tarefa que avaliou habilidades psicomotoras.

Le Pira e cols.¹⁹ avaliaram o desempenho de migrânicos com e sem aura, de ambos os sexos, com idade entre 15 e 68 anos, durante o período sem crises. Eles observaram que os dois grupos com migrânea tiveram pior desempenho que o grupo controle nas tarefas de memória visuoespacial. Enquanto apenas o grupo com migrânea com aura apresentou significativo prejuízo no desempenho da tarefa de memória verbal. Eles observaram que a dificuldade nas tarefas de memória estava associada com a ineficiência do mecanismo de estratégias de recuperação da informação. Essas dificuldades parecem estar associadas com a organização e estratégias deficientes do processo de aprendizagem.

Em outra pesquisa que avaliou o processamento visual foi observado prejudicado nos sujeitos com migrânea com aura devido à hipersensibilidade ao estímulo visual²⁹. O prejuízo nessa função não foi confirmado por Palmer & Chronicle³⁰ quando pesquisaram o processamento cognitivo em sujeitos com migrânea com aura.

Pesquisa conduzida por Kaup³¹ avaliou duas populações diferentes de sujeitos com migrânea crônica utilizando os critérios de Silberstein e cols.³², uma amostra brasileira e uma americana, com respectivos grupos controles. Ele encontrou piores desempenhos de atenção e memória quando comparados aos controles.

Calandre e cols.¹⁶, avaliando o desempenho neuropsicológico e a perfusão cerebral regional em pacientes com migrânea e controles, de ambos os sexos, com migrânea com aura e sem aura, não encontraram distúrbios em velocidade de processamento da informação visuomotora, atenção e memória entre os sujeitos que tinham longa história de migrânea e

naqueles que tinham freqüentes crises. Nos sujeitos que apresentaram anormalidades de perfusão cerebral (43%) encontraram desempenho alterado nos testes de memória verbal e visual.

Migrânea também tem sido associada com ansiedade e depressão, porém os resultados na literatura são inconsistentes. Pesquisando a relação de sujeitos com migrânea e depressão Lawson³³ concluiu que indivíduos com migrânea têm cinco vezes mais chance de desenvolver depressão do que os indivíduos sem migrânea. Também encontrou um risco mais aumentado em indivíduos deprimidos para desenvolver migrânea do que saudáveis.

Também, no estudo de Kaup³¹ não foram observadas influências de variáveis afetivas sobre a cognição.

Breslau e cols.³⁴ observaram numa amostra de adultos jovens em estudo longitudinal que a relação entre migrânea e depressão maior poderia ser resultado de influências bi-direcionais, com cada desordem aumentando o risco da outra. Acrescentou que se o sujeito com migrânea tem história de ansiedade o risco para desenvolver depressão maior aumenta.

Calandre e cols.¹⁶ não encontraram evidências de desordens de ansiedade nas amostras de sujeitos com migrânea, mas muitos sujeitos poderiam ser descritos como com tendência à ansiedade. Eles acrescentaram que não encontraram correlação entre os escores de depressão e ansiedade com os escores dos testes cognitivos. Concluíram que o pobre desempenho cognitivo apresentado pelos sujeitos com migrânea em sua pesquisa não tiveram influência das variáveis psicológicas. Outros estudos corroboram esses resultados²¹⁻²².

Climatério versus cognição, ansiedade e sintomas depressivos

Da mesma forma que a literatura mostra inconsistências entre migrânea e cognição, com a menopausa isso também acontece, e parece que pelas mesmas razões. Vários estudos têm tentado compreender o que pode estar na base de alterações cognitivas associadas com a menopausa. Primeiro discutem a diminuição do estrógeno na menopausa influenciando negativamente na cognição, alterando a função pré-frontal e hipocampal, diminuindo, assim, o desempenho das funções executivas e memória³⁵⁻³⁸.

Jurema & Martins³⁹ referiram que mulheres obesas na menopausa apresentam maiores níveis de estrógenos circulantes em consequência da maior aromatização periférica dos andrógenos supra-renais e que pesquisas observacionais encontraram relação entre melhor desempenho cognitivo em mulheres com maior peso corporal que já apresentavam sintomas da doença de Alzheimer. Um segundo aspecto discutido são os sintomas associados com a menopausa como fogachos, ansiedade, depressão, insônia entre outros explicando um desempenho cognitivo pior^{37, 40}.

Três estudos longitudinais contribuíram com informações sobre menopausa e cognição. No estudo de Melbourne, Henderson e cols.⁴¹ avaliaram um grupo de mulheres na menopausa utilizando a lista de memória de palavras e não encontraram efeitos da menopausa sobre a memória episódica verbal. Meyer e cols.⁴² avaliaram anos seguidos mulheres na menopausa nas funções cognitivas de memória operacional e velocidade perceptual e não confirmaram o declínio das mesmas na menopausa.

Kok e cols.⁴³, estudando aproximadamente mil e trezentas mulheres em seguimento desde 1946 encontraram um fraco efeito da menopausa em velocidade de processamento e nenhum efeito em memória episódica em relação ao funcionamento cognitivo prévio.

Berent-Spillson⁴⁴, comparando mulheres em dez anos de terapia de reposição hormonal com um grupo sem a reposição, todas no início da menopausa, observou melhor desempenho em memória operacional visual no grupo que fez reposição. Em contraposição a esses resultados LeBlanc e cols.⁴⁵ não encontraram evidências de que a terapia de estrógeno melhoraria a cognição na menopausa.

Weber & Mapstone⁴⁶, examinando a relação entre queixas subjetivas de memória com desempenho em testes de memória em mulheres na perimenopausa, não encontraram evidências de prejuízo de memória em testes formais.

Schaafsma e cols.⁴⁷ avaliaram atenção e memória numa amostra da população geral nos estágios da menopausa e observaram na amostra a associação entre queixas subjetivas de memória com medidas objetivas. Também observaram a associação entre queixas subjetivas e diminuição no tempo de reação sugerindo que mudanças no processamento da atenção podem estar implicadas nas alterações cognitivas na menopausa.

Keenan e cols.⁴⁸, comparando mulheres em terapia de reposição hormonal, com a média de nove anos de menopausa (pós-menopausa), com as sem reposição, encontraram no grupo em que não foi feita a reposição relativo prejuízo na memória de reconhecimento da lista de palavras, dificuldade no controle inibitório observada na maior quantidade de erros perseverativos e pior desempenho na memória operacional.

Halbreich e cols.⁴⁹, estudando a cognição de mulheres na pós-menopausa sem reposição hormonal versus mulheres em idade reprodutiva, demonstraram que nos testes simulação de dirigir, tempo de reação e em alguns testes visuoespaciais houve uma significativa aceleração da deterioração do funcionamento na pós-menopausa. Eles sugeriram que esta aceleração poderia estar associada com a queda hormonal ou outros fatores relacionados com o período reprodutivo que teria um papel protetor contra o declínio associado à idade de algumas funções cognitivas.

Elsabagh e cols.⁵⁰ estudaram o desempenho cognitivo de mulheres na pós-menopausa recente versus pós-menopausa tardia. Eles não encontraram diferenças significativas em atenção, fluência verbal e memória. Mas, as funções executivas, nos aspectos de flexibilidade mental e planejamento foram significativamente mais pobres no estágio da pós-menopausa tardia que na pós-menopausa recente. Essas mudanças foram independentes dos efeitos do QI ou da idade.

Soares & Maki⁵¹, analisando pesquisas sobre a transição da menopausa e sintomas associados, concluíram que os resultados confluem para a possibilidade de que este é um período crítico de vulnerabilidade para o humor, a cognição e problemas cardiovasculares.

Avis e cols.⁵² concluíram que sintomas de ansiedade, tensão e estresse são comumente referidos no período de transição da menopausa. Bromberger e cols.⁵³ observaram que mulheres no período da perimenopausa apresentavam mais sintomas de tensão, depressão e irritabilidade que as na pré-menopausa.

Vesco e cols.⁵⁴, numa revisão de nove estudos sobre a influência da menopausa no humor, concluíram que não ficou evidente a associação da menopausa com sintomas de humor. Entretanto, foi observado que existe um grupo de mulheres com maior risco de apresentar

sintomas de humor na transição da menopausa, mas que possivelmente essa condição estaria mais ligada a mulheres com história de depressão ou de muitos estressores durante a vida.

Freeman e cols.⁵⁵, estudando mulheres na menopausa, não encontraram associação entre intensos sintomas de ansiedade e a fase da menopausa. Porém, o grupo de mulheres na perimenopausa apresentou mais sintomas de ansiedade que as na pré-menopausa.

Brown e cols.⁵⁶, investigando 639 mulheres de uma população geral, entre 45 e 54 anos, encontraram uma associação significativa entre sintomas depressivos e sintomas da menopausa, incluindo fogachos, distúrbios do sono, irritabilidade e fadiga muscular.

Reed e cols.⁵⁷, avaliando 1.358 mulheres, entre 45 e 70 anos, integrantes de planos de saúde, concluíram que os sintomas depressivos exacerbariam a experiência da menopausa, ou alternativamente, severos sintomas vasomotores piorariam os sintomas depressivos.

Estudos que pesquisaram se sintomas de ansiedade e depressão poderiam contribuir para o aparecimento de sintomas cognitivos não encontraram associação causal consistente⁴⁵⁻⁴⁷. Apesar de não encontrarem associação significativa entre sintomas de ansiedade e humor alterando a cognição Weber & Mapstone⁴⁶ observaram que na sua amostra nenhum sujeito tinha clínica para o diagnóstico de depressão, porém os escores obtidos na Escala de Depressão de Beck foram intensos no período da menopausa e que as mulheres com queixas de memória tinham mais sintomas de depressão, ansiedade e distúrbios do sono quando comparadas com as que não tinham.

Migrânea e climatério versus cognição, sintomas de ansiedade e depressão

Dois estudos supracitados evidenciaram a presença de migrânea na menopausa¹⁴⁻¹⁵. Mas estes estudos não avaliaram a cognição dessas mulheres.

Apenas um estudo⁵⁸ avaliou e comparou a cognição e sintomas afetivos de 85 mulheres em duas fases do climatério com presença de migrânea. Entre os grupos pré-menopausa com e sem migrânea foram evidenciadas diferenças nos escores dos testes que avaliaram atenção, memória operacional e raciocínio abstrato visual e intensidade dos sintomas de ansiedade. Nos grupos perimenopausa com e sem migrânea não foram observadas diferenças no

desempenho cognitivo, mas ocorreu diferença na intensidade dos sintomas de ansiedade. Quando comparados o pré-menopausa e perimenopausa sem migrânea ocorreram diferenças nos escores dos testes que avaliaram velocidade de processamento, atenção, controle inibitório, raciocínio abstrato visual e intensidade dos sintomas de ansiedade. Na comparação dos grupos pré-menopausa e perimenopausa com migrânea nenhuma diferença foi encontrada.

Nesse mesmo estudo ainda foram realizadas correlações entre os escores nas escalas de ansiedade e depressão e nos testes cognitivos. Foram observadas poucas e fracas associações entre ansiedade e cognição nos quatro grupos. Apenas no grupo pré-menopausa com migrânea uma fraca associação foi evidenciada entre os escores na escala de depressão e os escores de um teste cognitivo⁵⁸.

Considerações finais

As pesquisas que avaliaram a cognição e sintomas afetivos em mulheres com migrânea e em mulheres nas fases do climatério mostraram resultados controversos. Os estudos longitudinais tanto em mulheres com migrânea quanto na menopausa não encontraram diferenças no desempenho cognitivo, enquanto alguns estudos transversais mostraram diferenças principalmente em velocidade de processamento, atenção e memória.

Quando as duas variáveis foram associadas foi encontrado em um estudo na literatura, que nenhuma delas interferiu no desempenho das tarefas de memória. Mas, mulheres com migrânea na pré-menopausa tiveram desempenho pior nas tarefas que avaliaram atenção, velocidade de processamento raciocínio abstrato. As mulheres na perimenopausa obtiveram escores menores nos testes cognitivos que as na pré-menopausa. A presença de migrânea provocou aumento da intensidade dos sintomas de ansiedade. A perimenopausa foi o período do climatério mais suscetível à ansiedade.

Referências

1. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. Second Edition. *Cephalalgia* 2004; Suppl 1: 1-160.
2. Lipton RB, Diamond M, Freitag F, Bigal M, Stewart WF, Reed ML. Migraine prevention patterns in a community sample: results from the American migraine prevalence and prevention (AMPP) study. *Headache* 2005; 45: 792-93.
3. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura: the spreading depression theory. *Brain* 1994; 117: 199-210.
4. Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: 737-63.
5. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43: S16-20.
6. Ravishankar N, Demakis GJ. The neuropsychology of migraine. *Dis Mon* 2007; 53: 156-161.
7. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 1994; 44: 17-23.
8. Epstein MT, Hockaday JM, Hockaday TD. Migraine and reproductive hormones throughout the menstrual cycle. *Lancet* 1975;1: 543-548.
9. Somerville BW. Estrogen withdrawal migraine. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration. *Neurology* 1975; 25: 239-244-6.
10. Silberstein SD, Merriam GR. Estrogens, progestins and headache. *Neurology* 1991; 41: 775-93.
11. Utian WR, Serr D. *The Climacteric Syndrome. Consensus on Menopause Research.* Lancaster: MTP Press, pp. 1-4, 1976.
12. World Health Organization. *Research on the menopause.* WHO Tech Rep Ser 670. Geneva: WHO, 1981.
13. Almeida AB. *Reavaliando o climatério: enfoque atual e multidisciplinar.* São Paulo: Editora Atheneu, PP.3-16, 2003.
14. Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas* 1993; 17: 31-7.

15. Shuu-Jiun Wang, Jong-Ling Fuh, Shiang-Ru Lu, Kai-Dih Juang, Peng-Hui Wang, Migraine Prevalence During Menopausal Transition. *Headache* 2003; 43: 470-78.
16. Calandre EP, Bembibre J, Arnedo ML & Becerra D. Cognitive disturbances and regional cerebral blood flow abnormalities in migraine patients: their relationship with the clinical manifestations of the illness. *Cephalalgia* 2002; 22: 291–302.
17. Waldie KE, Hausmann M, Milne BJ, Poulton R. Migraine and cognitive function: a life-course study. *Neurology* 2002; 59: 904-908.
18. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*, 3rd edn. Oxford: Oxford University Press, 1995.
19. Le Pira F, Zappalà G, Giuffrida S, Lo Bartolo ML, Reggio E, Morana R & Lanaia F. Memory disturbances in migraine with and without aura: a strategy problem? *Cephalalgia* 2000; 20: 475-478.
20. Sinforiani E, Farina S, Mancuso A, Manzoni GC, Bono G, Mazzucchi A. Analysis of higher nervous functions in migraine and cluster headache. *Funct Neurol* 1987; 2: 69-77.
21. Burkner E, Hannay HJ, Halsey JH. Neuropsychological functioning and personality characteristics of migrainous and nonmigrainous of female college students. *Neuropsychology* 1989; 3: 61-73.
22. Leijdekkers MLA, Passchier J, Goudswaard P, Menges LJ, Orlebeke JF. Migraine patients cognitively impaired? *Headache* 1990; 30: 352–8.
23. Mulder EJCM, Linssen WHJP, Passchier J, Orlebeke JF, de Geus EJC. Interictal and postictal cognitive changes in migraine. *Cephalalgia* 1999; 19: 557–65.
24. Jelicic M, van Boxtel MP, Houx PJ, Jolles J. Does migraine headache affect cognitive function in the elderly? Report from the Maastricht Aging Study (MAAS). *Headache* 2000; 40: 715-719.
25. Gaist D, Pedersen L, Madsen C, ET AL. Long-term effects of migraine on cognitive function: a population-based study of Danish twins. *Neurology* 2005; 64: 600-607.
26. Pearson AJ, Chronicle EP, Maylor EA & Bruce LAM. Cognitive function is not impaired in people with a long history of migraine: a blinded study. *Cephalalgia* 2006; 26: 74–80.
27. Zeitlin C, Oddy M. Cognitive impairment in patients with severe migraine. *Br J Clin Psychol* 1984; 23: 27-35.
28. Hooker WD, Raskin NH. Neuropsychologic alterations in classic and common migraine. *Arch Neurol* 1986; 43: 709-12.
29. Wray SH, Mijovic-Prelec D, Kosslyn SM. Visual processing in migraineurs. *Brain* 1995; 118: 25-35.

30. Palmer JE, Chronicle EP. Cognitive processing in migraine: a failure to find facilitation in patients with aura. *Cephalalgia* 1998; 18: 125-32.
31. Kaup AO. Avaliação da memória e atenção na enxaqueca transformada (tese). São Paulo. Escola Paulista de Medicina UNIFESP; 2003.
32. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 1996; 47: 871-5.
33. Lawson W. Depression and migraine. *Psychol Today* 2000; 36: 24.
34. Breslau N, Davis GC, Schultz LR, et al. Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache* 1994; 34: 387.
35. McEwen B. Estrogen actions throughout the brain. *Recent Prog Horm Res.* 2002; 57: 357–384.
36. Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, et al. Estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci.* 2006; 26(41): 10332–10348.
37. Maki PM, Sundermann E. Hormone therapy and cognitive function. *Hum Reprod Update.* 2009; 15(6): 667–681.
38. Barrett-Connor E, Laughlin GA. Endogenous and exogenous estrogen, cognitive function, and dementia in postmenopausal women: evidence from epidemiologic studies and clinical trials. *Semin Reprod Med.* 2009; 27(3): 275–282.
39. Jurema MF & Martins CM. Aspectos psiconeuroendócrinos do Climatério: depressão e menopausa. Em: Almeida BA. Reavaliando o climatério: enfoque atual e multidisciplinar. São Paulo: Editora Atheneu, 2003.
40. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, et al. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA.* 1998; 279(9): 688–695.
41. Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 2003; 60: 1369-1371.
42. Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, et al. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. *Neurology* 2003; 61: 801-806.
43. Kok HS, Kuh D, Cooper R, et al. Cognitive function across the lifecourse and the menopausal transition in a British birth cohort. *Menopause* 2006; 13: 19-27.
44. Berent-Spillson A, Persad CC, Love T, Tkaczyk A, Wang H, Reame NK, Frey KA, Zubieta JK, Smith YR. Early menopausal hormone use influences brain regions used for visual working memory. *Menopause* 2010; 17: 692-699.

45. LeBlanc ES, Neiss MB, Carello PE, Samuels MH, Janowsky JS. Hotflashes and estrogen therapy do not influence cognition in early menopausal women. *Menopause* 2007; 14: 191-202.
46. Weber M & Mapstone M. Memory complaints and memory performance in the menopausal transition. *Menopause* 2009; 16: 694-700.
47. Schaafsma M, Homewood J and Taylor A. Subjective cognitive complaints at menopause associated with declines in performance of verbal memory and attentional processes. *Climacteric* 2010;13:84–98.
48. Keenan PA Ezzat WH, Ginsburg K, Moore GJ. Prefrontal cortex as the site of estrogen's effect on cognition. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 577–590.
49. Halbreich U, Lumley LA, Palter S, Manning C, Gengo F, Joe S-H. Possible acceleration of age effects on cognition following menopause. *J Psychiat Res* 1995; 3: 153-163.
50. Elsabagh S, Hartley DE, File SE. Cognitive function in late versus early postmenopausal stage. *Maturitas* 2007; 56: 84-93.
51. Soares CN, Maki PM. Menopausal transition, mood and cognition: an integrated view to close the gaps. *Menopause* 2010; 17: 812-814.
52. Avis NE, Stellato R, Crawford S, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc SciMed* 2001; 52(3): 345-356.
53. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health* 2001; 91(9): 1435-42.
54. Vesco KK, Haney EM, Humphrey L, Nelson HD. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. *Climacteric* 2007; 10: 448-465.
55. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavioral correlates. *Obstet Gynecol* 2008; 111 (1): 127-136.
56. Brown JP, Gallicchio L, Flaws JF, Tracy JK. Relations among menopausal symptoms, sleep disturbance and depressive symptoms in midlife. *Maturitas* 2009; 62(2): 184-9.
57. Reed SD, Ludman EJ, Newton KM, Grothaus L, La Croix AZ, Nekhlyudov L, Spangler L, Jordan L, Ehrlich K, Bush T. Depressive symptoms and menopausal burden in the midlife. *Maturitas* 2009; 62(3): 30.
58. Santiago VLG. Cognição no climatério com presença de migrânea (tese). Recife. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); 2012.



ARTIGO ORIGINAL 1

COGNIÇÃO EM MULHERES NA PRÉ-MENOPAUSA E PERIMENOPAUSA COM MIGRÂNEA SEM AURA

COGNITION IN PREMENOPAUSAL AND PERIMENOPAUSAL WOMEN WITH WITHOUT AURA MIGRAINE

Vera Lúcia Gomes Santiago¹, Marcelo Moraes Valença²

¹Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco, 50670-420, Recife, Pernambuco.

²Serviço de Neurologia e Neurocirurgia, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco, 50670-420, Recife, Pernambuco.

Correspondência: Vera Lúcia Gomes Santiago, Departamento de Neuropsiquiatria, CCS, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, 50670-420 Recife, PE, Brasil.

Fax: 55 81 3722-0888 E-mail: veragsantiago@gmail.com

Resumo

Pesquisas sobre alterações cognitivas em mulheres com migrânea e em mulheres na menopausa e suas relações com variáveis afetivas têm demonstrado resultados conflitantes. Este estudo comparou o desempenho cognitivo e suas associações com ansiedade e depressão de 69 mulheres na pré-menopausa e perimenopausa com e sem migrânea sem aura. O grupo na pré-menopausa com migrânea apresentou pior desempenho nas tarefas que avaliaram o teste *Stroop* palavras ($p= 0,040$, dígitos direto ($p= 0,020$ e inverso ($p= 0,01$), raciocínio abstrato visual ($p= 0,005$) e ansiedade ($p= 0,0006$) quando comparado com o pré-menopausa sem migrânea. Os grupos na perimenopausa com e sem migrânea não apresentaram diferenças na cognição, apenas na ansiedade ($p= 0,04$). O grupo perimenopausa sem migrânea obteve escores piores que o pré-menopausa sem migrânea nos testes que avaliaram atenção ($p= 0,040$, velocidade de processamento ($p= 0,02$), controle inibitório ($p= 0,008$) e ansiedade ($p= 0,04$). Não foram observadas diferenças entre os grupos pré-menopausa com migrânea e o perimenopausa com migrânea. Algumas associações foram estabelecidas entre as variáveis afetivas e cognição nos quatro grupos. Conclusão, mulheres na pré-menopausa com migrânea apresentaram diminuição da atenção, memória operacional, raciocínio abstrato visual e aumento da intensidade dos sintomas de ansiedade. E mulheres na perimenopausa evidenciaram piores desempenhos em tarefas de atenção, velocidade de processamento, controle inibitório e aumento da ansiedade que as na pré-menopausa. A ansiedade contribuiu para a ineficiência em alguns testes cognitivos com demanda de habilidades fluidas.

Unitermos: Cognição, migrânea, pré-menopausa, perimenopausa, ansiedade, depressão.

Summary

Research on cognitive changes in women with migraine and menopausal women and their relationships with affective variables have shown conflicting results. This study compared the cognitive performance and their associations with anxiety and depression in 69 premenopausal and perimenopausal women with and without migraine without aura. The group in premenopausal women with migraine had a worse performance on tasks that assessed the Stroop test words ($p = 0.04$), direct digits ($p = 0.02$) and inverse ($p = 0.01$), logical abstract visual ($p = 0.005$) and anxiety ($p = 0.0006$) compared with premenopausal women without migraine. The perimenopausal groups with and without migraine did not show differences in cognition, only anxiety ($p = 0.04$). The perimenopausal group without migraine got worse scores than the pre-menopausal women without migraine that assessed in the attention tests ($p = 0.04$), processing speed ($p = 0.02$), inhibitory control ($p = 0.008$) and anxiety ($p = 0.04$). No differences were observed between the groups pre-menopausal and perimenopausal migraine with migraine. Some associations were established between the affective and cognitive variables in the four groups. In conclusion, premenopausal women with migraine showed a decrease in attention, memory, abstract reasoning, visual and increased intensity of anxiety symptoms. And perimenopausal women showed worse performance on tasks of attention, processing speed, inhibitory control and increased anxiety in the pre-menopause. The anxiety contributed to inefficiency in some cognitive tests with demand skills fluid.

Keywords: Cognition, migraine, premenopausal, perimenopausal, anxiety, depression.

Introdução

Evidências mostram que pacientes com migrânea podem desenvolver alterações funcionais e estruturais no cérebro¹⁻². Nos anos que antecedem a menopausa e pós-menopausa ocorrem alterações orgânicas e funcionais em consequência de mudanças nos mecanismos de homeostase que são controlados pelos sistemas imunológico, endócrino e nervoso³.

Essas mudanças, em mulheres com migrânea e na menopausa, aliadas às queixas subjetivas de alterações na cognição e no humor, têm despertado interesses na elucidação desses assuntos. Porém, na literatura, os resultados são conflitantes.

Se existem alterações cognitivas em mulheres nesta fase da vida e com migrânea é uma questão sem resposta. As hipóteses para explicar essas controvérsias são de natureza metodológica como o fato de que poucos estudos têm utilizado grupos de comparação adequada, outros têm a limitação do delineamento transversal, a grande variação das amostras de sujeitos com migrânea, a diferença nos critérios de inclusão e exclusão e as diferentes escolhas dos testes neuropsicológicos⁴⁻⁶.

Pesquisadores, como Sinforiani e cols.⁷, não encontraram evidências de prejuízos na cognição em sujeitos com migrânea com aura e sem aura. Burker e cols.⁸, na sua pesquisa em mulheres com migrânea, observaram que o desempenho cognitivo foi semelhante ao grupo controle.

Outros estudos transversais liderados por Leijdekkers e cols., Mulder e cols., Gaist e cols. e Pearson e cols.⁹⁻¹² também não encontraram qualquer associação entre migraena e comprometimento cognitivo.

Da mesma forma estudos longitudinais como os de Jelcic e cols. e de Waldie e cols.^{4,13}, que investigaram a associação entre migrânea e habilidade cognitiva, não encontraram diferenças significativas entre os grupos com migrânea e controles.

Em contraposição, estudos, como os Zeitlin & Oddy¹⁴, encontraram diferenças nos escores dos testes de atenção, velocidade de processamento da informação e memória de

reconhecimento e Hooker & Raskin¹⁵ observaram comprometimento em destreza, velocidade de processamento motor, percepção tátil, memória de longo prazo e no rastreamento de afasia.

Le Pira e cols.⁶ avaliaram o desempenho de migrânicos com e sem aura, do sexo masculino e feminino, durante o período sem crises e observaram que os dois grupos com migrânea tiveram pior desempenho que o grupo controle nas tarefas de memória visuoespacial. Enquanto apenas o grupo com migrânea com aura apresentou significativo prejuízo no desempenho da tarefa de memória verbal.

Calandre e cols.¹⁶ avaliaram o desempenho neuropsicológico e a perfusão cerebral regional em pacientes com migrânea e controles, de ambos os sexos, com migrânea com aura e sem aura. Observaram distúrbios em velocidade de processamento da informação visuomotora, atenção e memória nos que tinham longa história de migrânea e nos com frequentes crises. Nos que apresentaram anormalidades de perfusão cerebral (43%) encontraram desempenho alterado nos testes de memória verbal e visual.

As pesquisas sobre cognição na menopausa também apresentam as mesmas controvérsias. Três estudos conduzidos por Henderson e cols., Meyer e cols. e Kok e cols. não encontraram ao longo dos anos nenhum efeito da menopausa sobre a cognição¹⁷⁻⁹. Weber & Mapstone²⁰ examinando a relação entre queixas subjetivas de memória com desempenho em testes de memória em mulheres na perimenopausa não encontraram evidências de prejuízo de memória em testes formais.

Schaafsma e cols.²¹ avaliaram atenção e memória numa amostra da população geral nos estágios da menopausa e observaram na amostra associação entre queixas subjetivas de memória com medidas objetivas. Também observaram a associação entre queixas subjetivas e diminuição no tempo de reação sugerindo que mudanças no processamento da atenção podem estar implicadas nas alterações cognitivas na menopausa.

Estudos sobre ansiedade e depressão em mulheres na menopausa e com migrânea observaram que migrânicos tem risco aumentado para desenvolver depressão e que migrânea com história de ansiedade aumentaria o risco de depressão²²⁻³.

Pesquisas avaliaram correlação entre sintomas da menopausa com ansiedade e depressão e não encontraram associação^{20, 24-6}.

A literatura carece de estudos sobre a cognição, ansiedade e depressão em mulheres na menopausa com presença de migrânea.

Este estudo teve como objetivo avaliar as funções cognitivas, ansiedade e depressão de mulheres na pré-menopausa e perimenopausa com e sem migrânea sem aura, comparar se existem diferenças significativas entre os grupos e se ansiedade e humor podem estar correlacionadas com prejuízos cognitivos.

Método

Participaram desta pesquisa 69 mulheres (16 na perimenopausa com migrânea sem aura e 18 sem migrânea para o grupo controle, 20 na pré-menopausa com migrânea sem aura e 15 sem migrânea para o grupo controle). Os sujeitos foram diagnosticados clinicamente de acordo com os critérios de migrânea sem aura da *International Headache Society* (IHS): (A) Pelo menos 5 crises preenchendo os critérios B-D. (B) Crise de cefaléia durando 4 a 72 horas (não tratadas ou tratadas sem sucesso). (C) A cefaléia tem no mínimo duas das seguintes características: 1. Localização unilateral. 2. Qualidade pulsátil. 3. Intensidade moderada ou forte (limitando ou impedindo atividades diárias). 4. Agravamento por subir degraus ou atividade física semelhante de rotina. (D) Durante a cefaléia há no mínimo um dos seguintes sintomas: 1. Náuseas e/ou vômitos. 2. Fotofobia e fonofobia. (E) não atribuída a outros transtornos. Também foram diagnosticados de acordo com os critérios diagnósticos de menopausa da Organização Mundial de Saúde (OMS): (A) Climatério é a fase biológica da vida da mulher que compreende a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo. Corresponde ao período que se inicia a partir dos 35 anos de idade e vai até os 65 anos, quando a mulher é considerada idosa. (B) A menopausa é um marco desta fase, correspondendo ao último ciclo menstrual, somente reconhecido depois de passados 12 meses da sua ocorrência e acontece geralmente em torno dos 50 anos de idade. (C) Pré-menopausa é o período dos anos reprodutivos que antecedem a menopausa. Ocorre elevação dos níveis do hormônio folículo estimulante determinando o encurtamento da fase folicular. Pode se manifestar mesmo com níveis normais de estrógenos. (D) Perimenopausa é o período que se inicia alguns anos antes da menopausa (quando as alterações do ciclo menstrual se apresentam

com ou sem sintomatologia vasomotora) e termina doze meses após a menopausa. (E) Pós-menopausa começa doze meses após a última menstruação.

A coleta foi realizada nos ambulatórios de Ginecologia, Cefaléia e Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, da Universidade de Pernambuco e do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

Os critérios de inclusão foram preencher os critérios diagnósticos de pré-menopausa e perimenopausa com migrânea ou sem migrânea para o grupo controle. Os critérios de exclusão foram ter escolaridade menor que oito anos. Com Índice de Massa Corporal maior que 28. Submetidas à histerectomia. Em uso de reposição hormonal. Em uso de medicação de efeito no sistema nervoso central. Com diagnóstico de transtornos mentais e psicológicos.

As mulheres com migrânea não podiam estar em tratamento medicamentoso, por isso foram selecionadas as que buscavam os ambulatórios especializados pela primeira vez e que após o diagnóstico ainda não tinham iniciado qualquer medicação. Em virtude das diferenças individuais, participaram do grupo pré-menopausa as mulheres que não tivessem queixas de sintomas da perimenopausa. Participaram do grupo perimenopausa as mulheres que já tinham parado de menstruar, mas não tinham completado doze meses após última menstruação.

Após assinarem termo de consentimento informado foram submetidas em um só encontro aos seguintes instrumentos avaliativos: Inventário de Depressão de Beck, de Inventário de Ansiedade de Beck, Mini-exame do Estado Mental, WAIS III (Dígitos ordem inversa e direta, Procurar Símbolos, Códigos, Raciocínio Matricial), Reprodução e Evocação Figura de Rey, Lista de Palavras de Rey, Fluência Semântica e Teste *Stroop*.

A análise dos dados foi através do sistema estatístico Prisma (*Graphpad*). Foram utilizados os testes não paramétricos *Mann-Whitney*, *Spearman* e Qui-quadrado.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, nº 1744 20/04/2010.

Resultados

Análises das variáveis demográficas e escores do Mini Exame do Estado Mental

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos na pré-menopausa na variável idade como observado na Tabela 1.

Análises no grupo de mulheres na pré-menopausa com e sem migrânea

Diferenças significativas foram observadas nos resultados do *Stroop* retângulos, onde o grupo pré-menopausa sem migrânea obteve escore menor que o pré-menopausa com migrânea.

Nos testes de Dígitos diretos e inversos o grupo pré-menopausa com migrânea na comparação obteve um *span* menor.

No subteste Raciocínio Matricial ocorreu diferença significativa com o grupo pré-menopausa com migrânea pontuando menos.

Na escala de ansiedade o grupo pré-menopausa com migrânea apresentou escores compatíveis com intensidade moderada enquanto o pré- menopausa sem migrânea pontuou na intensidade mínima (Tabela 2).

No grupo pré-menopausa sem migrânea 20% dos sujeitos apresentaram intensidade leve de sintomas de depressão enquanto o restante pontuou normal. No grupo pré-menopausa com migrânea 33% dos sujeitos apresentaram escores compatíveis com moderada a intensa.

Análises do grupo de mulheres na perimenopausa com e sem migrânea

Entre esses grupos apenas na escala de ansiedade ocorreu diferença significativa. O grupo perimenopausa com migrânea obteve pontuação mais alta (Tabela 3).

Na escala de ansiedade o grupo perimenopausa com migrânea obteve escore compatível com intensidade moderada enquanto o sem migrânea foi correspondente a intensidade leve.

No grupo perimenopausa sem migrânea na escala de depressão 5,5% dos sujeitos apresentaram escores compatíveis com intensidade moderada a intensa e no grupo perimenopausa com migrânea 37% obtiveram escores compatíveis com intensidade moderada a intensa.

Análises dos grupos pré-menopausa sem migrânea versus perimenopausa sem migrânea

Foram evidenciadas diferenças significativas nos resultados dos testes *Stroop* palavras, *Stroop* cores erros e Lista de Palavras de Rey codificação intrusão. Nessas tarefas o grupo pré-menopausa sem migrânea obteve escores menores.

Nos subtestes de Códigos e Raciocínio Matricial ocorreram diferenças significativas com o grupo perimenopausa sem migrânea pontuando mais baixo que o pré-menopausa sem migrânea.

Na escala de ansiedade ocorreu diferença significativa com o grupo pré-menopausa sem migrânea obtendo pontuação menor que o perimenopausa sem migrânea.

Nos demais testes e escalas não ocorreram diferenças significativas como demonstrado na Tabela 4.

Análises dos grupos pré-menopausa com migrânea versus perimenopausa com migrânea

Entre esses grupos não foram evidenciadas diferenças significativas nos resultados dos testes e escalas (Tabela 5).

Análises correlação da escala ansiedade versus desempenho cognitivo dos grupos pré-menopausa com e sem migrânea e perimenopausa com e sem migrânea

No grupo pré-menopausa sem migrânea ocorreu uma associação negativa entre a ansiedade e o desempenho na Lista de Palavras de Rey distratores certos.

No grupo pré-menopausa com migrânea não ocorreram associações entre ansiedade e desempenho cognitivo.

No grupo perimenopausa sem migrânea ocorreu associação positiva entre ansiedade e desempenho no teste de *Stroop* palavras erros. E associação negativa no subteste de Raciocínio Matricial e a Lista de Palavras de Rey reconhecimento palavras certas.

No grupo perimenopausa com migrânea ocorreram associações negativas entre ansiedade e desempenho em Fluência Semântica perseveração e Lista de Palavras de Rey A6 (Tabela 6).

Análises correlação da escala depressão versus desempenho cognitivo dos grupos pré-menopausa com e sem migrânea e perimenopausa com e sem migrânea

Apenas no grupo pré-menopausa com migrânea ocorreu uma associação positiva entre os resultados na escala de depressão e o desempenho no Mini Exame Estado Mental (Tabela 7).

Discussão

A migrânea na pré-menopausa interferiu no desempenho das tarefas que avaliaram as funções cognitivas de velocidade de processamento da informação, atenção e raciocínio abstrato visual.

Necessário considerar que foram aplicados três instrumentos que mediram velocidade de processamento e esse grupo foi pior apenas em um instrumento, então, esse fato pode ser interpretado como possível oscilação e não como rebaixamento da função. Porém, nos dígitos diretos e inversos houve uma diferença no *span* implicando em menor capacidade atencional e de memória operacional. Pesquisadores como Zeitlin & Oddy¹⁴, Hooker & Raskin¹⁵, Calandre e cols.¹⁶ e Kaup²⁵ também observaram diferenças apenas em mulheres com migrânea na velocidade de processamento e atenção, além de outras funções cognitivas.

Considerando que o estudo da memória em mulheres com migrânea e em mulheres nas fases do climatério foi o que mais interessou os pesquisadores, nesta pesquisa, onde essas duas condições estavam simultaneamente presentes, não foi evidenciada qualquer diferença no desempenho de todos os grupos nos processos de codificação, armazenamento, evocação após distratores e evocação tardia. Todos apresentaram satisfatórias curva de aprendizagem e recuperação de longo prazo. Esses resultados estão de acordo com vários estudos sobre desempenho cognitivo em mulheres com migrânea e em mulheres na menopausa separadamente^{4, 7-13, 17-9}.

No desempenho dos grupos na perimenopausa com e sem migrânea foi observado que eles diferiram apenas na intensidade dos sintomas de ansiedade, significando que a migrânea desencadeou maior quantidade de sintomas de ansiedade compatível com classificação moderada.

Nos grupos de pré-menopausa sem migrânea e perimenopausa sem migrânea foram observadas diferenças significativas no desempenho dos testes de velocidade de processamento, atenção, controle inibitório e raciocínio lógico abstrato visual. O grupo perimenopausa sem migrânea obteve pior desempenho. Em concordância com este estudo Kok e cols.¹⁹ evidenciou algum efeito da menopausa em velocidade de processamento. Keenan e cols.²⁴ na pesquisa com mulheres na pós-menopausa também observaram dificuldade no controle inibitório observada na maior quantidade de erros perseverativos. A ansiedade no grupo perimenopausa sem migrânea foi maior.

Com relação à intensidade dos sintomas de ansiedade foi observado que tanto a migrânea quanto a perimenopausa nesta pesquisa contribuíram para intensificá-los. Estudos anteriores sobre cognição e ansiedade em mulheres com migrânea não confirmaram estes resultados²²⁻³. Mas os estudos de Avis e cols.²⁶, Bromberger e cols.²⁷ e Freeman e cols.²⁸ observaram que mulheres no período da perimenopausa apresentavam mais sintomas de ansiedade, depressão e irritabilidade que as na pré-menopausa.

Na análise do desempenho do teste Raciocínio Matricial entre os grupos de pré-menopausa e perimenopausa foi observada correlação negativa com a ansiedade no grupo da perimenopausa sem migrânea que obteve escores melhores. Porém, a perimenopausa interferiu para escores menores nesse mesmo teste quando comparados com o grupo da pré-menopausa sem migrânea que foi o grupo com escore o dobro mais alto que os outros três. Pearson e cols.¹² analisando os resultados em quatro testes cognitivos entre eles tarefas abstratas visuoespaciais, de cento quarenta oito sujeitos, homens e mulheres, com migrânea com e sem aura, não encontraram diferenças significativas entre os grupos. Porém, eles chamam a atenção para o fato de abstração visuoespacial ser uma habilidade fluida com grande envolvimento das funções executivas, e que sofrem alterações com a idade e são associadas com o funcionamento do lobo frontal. Keenan e cols.²⁴ também observaram que o funcionamento do lobo frontal e sua relação com os níveis baixos de estrógeno podem alterar as funções executivas. Dessa forma, possivelmente além da ansiedade interferir em atividades abstratas visuoespaciais, também os níveis de estrógenos mais baixos podem estar relacionados com a ineficiência das funções executivas e conseqüentemente na realização de atividades visuoespaciais abstratas. Novos estudos precisam confirmar essa hipótese.

O fato de ter encontrado apenas algumas associações entre as escalas de ansiedade e depressão e os testes cognitivos mostram que talvez as diferenças individuais estejam contribuindo para isso. Nos grupos com migrânea o percentual de mulheres que evidenciaram nível moderado a intenso de intensidade dos sintomas de ansiedade e depressão foi significativo apesar de não estarem diagnosticadas e em tratamento. Weber & Mapstone²⁰ também referiram sujeitos com clínica para diagnóstico de depressão no estudo com mulheres na menopausa. Lawson²² observou que sujeitos com migrânea têm chance aumentada de desenvolver migrânea. Outros estudos não encontraram associações entre desempenho cognitivo e sintomas afetivos em sujeitos com migrânea⁸⁻⁹. Possivelmente com uma amostra maior poderia ser confirmada essa hipótese ou não.

Concluindo, os achados revelaram que, a presença de migrânea na pré-menopausa e perimenopausa não alterou o desempenho dos processos de memória verbal e visual. Migrânea no período pré-menopausal alterou o desempenho em tarefas de atenção, span de memória direto e inverso e raciocínio abstrato visual. A presença de migrânea na pré-menopausa e perimenopausa desencadeou os graus de moderado a intenso dos sintomas de ansiedade. A ansiedade contribuiu para a ineficiência em alguns testes cognitivos com demanda de habilidades fluidas.

Referências

1. Geschwind N, Behan P. Left-handedness: association with immune disease, migraine, and developmental learning disorder. *PNAS* 1982; 79: 5097-5100.
2. Swartz RH, Zern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1366-1368.
3. Jurema, MF; Martins, CM. Aspectos psiconeuroendócrinos do climatério: Depressão e menopausa. Em Almeida, AB. Reavaliando o climatério: enfoque atual e multidisciplinar. São Paulo: Editora Atheneu. 2003. Cap. 11, p.139-163.
4. Waldie KE, Hausmann M, Milne BJ, Poulton R. Migraine and cognitive function: a life-course study. *Neurology* 2002; 59: 904-908.
5. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*, 3rd edn. Oxford: Oxford University Press, 1995.
6. Le Pira F, Zappalà G, Giuffrida S, Lo Bartolo ML, Reggio E, Morana R & Lanaia F. Memory disturbances in migraine with and without aura: a strategy problem? *Cephalalgia* 2000; 20: 475-478.
7. Sinforiani E, Farina S, Mancuso A, Manzoni GC, Bono G, Mazzucchi A. Analysis of higher nervous functions in migraine and cluster headache. *Funct Neurol* 1987; 2: 69-77.
8. Burkner E, Hannay HJ, Halsey JH. Neuropsychological functioning and personality characteristics of migrainous and nonmigrainous of female college students. *Neuropsychology* 1989; 3: 61-7.
9. Leijdekkers MLA, Passchier J, Goudswaard P, Menges LJ, Orlebeke JF. Migraine patients cognitively impaired? *Headache* 1990; 30: 352-8.
10. Mulder EJCM, Linssen WHJP, Passchier J, Orlebeke JF, de Geus EJC. Interictal and postictal cognitive changes in migraine. *Cephalalgia* 1999; 19: 557-65.
11. Gaist D, Pedersen L, Madsen C, ET AL. Long-term effects of migraine on cognitive function: a population-based study of Danish twins. *Neurology* 2005; 64: 600-607.
12. Pearson AJ, Chronicle EP, Maylor EA & Bruce LAM. Cognitive function is not impaired in people with a long history of migraine: a blinded study. *Cephalalgia* 2006; 26: 74-80.
13. Jelicic M, van Boxtel MP, Houx PJ, Jolles J. Does migraine headache affect cognitive function in the elderly? Report from the Maastricht Aging Study (MAAS). *Headache* 2000; 40: 715-719.

14. Zeitlin C, Oddy M. Cognitive impairment in patients with severe migraine. *Br J Clin Psychol* 1984; 23: 27-35.
15. Hooker WD, Raskin NH. Neuropsychologic alterations in classic and common migraine. *Arch Neurol* 1986; 43: 709-12.
16. Calandre EP, Bembibre J, Arnedo ML & Becerra D. Cognitive disturbances and regional cerebral blood flow abnormalities in migraine patients: their relationship with the clinical manifestations of the illness. *Cephalalgia* 2002; 22: 291–302.
17. Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 2003; 60: 1369-1371.
18. Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, et al. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. *Neurology* 2003; 61: 801-806.
19. Kok HS, Kuh D, Cooper R, et al. Cognitive function across the lifecourse and the menopausal transition in a British birth cohort. *Menopause* 2006; 13: 19-27.
20. Weber M & Mapstone M. Memory complaints and memory performance in the menopausal transition. *Menopause* 2009; 16: 694-700.
21. Schaafsma M, Homewood J and Taylor A. Subjective cognitive complaints at menopause associated with declines in performance of verbal memory and attentional processes. *Climacteric* 2010;13: 84–98.
22. Lawson W. Depression and migraine. *Psychol Today* 2000; 36: 24.
23. Breslau N, Davis GC, Schultz LR, et al. Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache* 1994; 34: 387.
24. Keenan PA Ezzat WH, Ginsburg K, Moore GJ. Prefrontal cortex as the site of estrogen's effect on cognition. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 577–590.
25. Kaup AO. Avaliação da memória e atenção na enxaqueca transformada (tese). São Paulo. Escola Paulista de Medicina UNIFESP; 2003.
26. Avis NE, Stellato R, Crawford S, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc SciMed* 2001; 52(3): 345-356.
27. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health* 2001; 91(9): 1435-1442.
28. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavioral correlates. *Obstet Gynecol* 2008; 111 (1): 127-136.

Tabela 1. Médias, desvios padrões e diferenças significativas das variáveis demográficas e escores obtidos no Mini Exame Estado Mental (MEEM) dos grupos pré-menopausa sem migrânea (n=20) versus pré-menopausa com migrânea (n=15) e perimenopausa sem migrânea (n=18) versus perimenopausa com migrânea (n=16).

Variável	<u>Pré-menopausa</u>		<i>P</i> *	<u>Perimenopausa</u>		<i>P</i> *
	Sem migrânea	Com migrânea		Sem migrânea	Com migrânea	
Idade	42,0±3,0	40,7±3,1	> 0,05	50,6±3,0	47,5±3,7	> 0,05
Escolaridade	13,4±2,7	11,2±3,3	> 0,05	12,6±2,5	11,0±3,4	> 0,05
MEEM	29,0±1,5	28,4±1,4	> 0,05	28,0±1,9	27,7±2,2	> 0,05

* Teste *Mann-Whitney*

Tabela 2. Médias, desvios padrões e diferenças significativas dos escores dos testes cognitivos e escalas de intensidade de sintomas de Beck em mulheres na pré-menopausa sem migrânea (n=20) e com migrânea (n=15).

Testes e Escalas	Sem migrânea	Com migrânea	P*
Atenção, Velocidade Processamento e Controle Inibitório			
<i>Stroop</i> retângulo	14,3±1,8	16,2±2,9	0,04
<i>Stroop</i> erros retângulo	0,05±0,2	0,2±0,4	0,4
<i>Stroop</i> palavra	18,2±3,1	19,6±4,1	0,2
<i>Stroop</i> erros palavra	0,05±0,2	0,2±0,5	0,4
<i>Stroop</i> cores	29,1±10,8	31,6±11,0	0,3
<i>Stroop</i> erros cores	1,6±2,0	2,8±3,0	0,2
Dígitos diretos	5,8±1,3	4,8±1,0	0,02
Dígitos inversos	3,9±1,0	3,0±0,8	0,01
Códigos	59,0±14,7	51,4±15,4	0,1
Procurar Símbolos	27,5±7,3	25,2±9,0	0,2
Memória de Curto e Longo Prazo Verbal e Visual			
Cópia Figura de Rey	33,5±5,1	33,3±5,6	0,5
Memória Figura de Rey	14,7±6,9	14,7±6,2	0,8
Lista Palavras Rey A codificação	50,3±7,4	48,6±8,2	0,4
Lista Palavras Rey A codificação intrusão	0,1±0,3	0,2±0,5	0,8
Lista Palavras Rey B	6,1±2,2	6,2±2,6	0,9
Lista Palavras Rey B intrusão	0,05±0,2	0,06±0,25	0,9
Lista Palavras Rey A 6	10,5±1,8	10,6±2,5	0,8
Lista Palavras Rey A 6 intrusão	0,0±0,0	0,1±0,5	0,1
Lista Palavras Rey A 7	11,1±2,2	10,7±2,9	0,5
Lista Palavras Rey A 7 intrusão	0,1±0,3	0,1±0,3	0,8
Lista Palavras Rey reconhecimento palavras	22,8±5,1	21,9±5,6	0,6
Lista Palavras Rey reconhecimento distratores	16,7±4,6	17,8±2,0	0,8
Raciocínio Abstrato e Funções Executivas			
Fluência Semântica	20,7±4,4	19,6±3,8	0,4
Fluência Semântica perseveração	0,3±0,5	0,5±1,1	0,8
Raciocínio Matricial	13,4±6,7	7,2±3,3	0,005
Escalas intensidade de sintomas de Beck			
Ansiedade	7,0±8,1	19,2±9,3	0,0006
Depressão	7,3±5,6	14,1±10,3	0,57

*Teste *Mann-Whitney*

Tabela 3. Médias, desvios padrões e diferenças significativas dos escores dos testes cognitivos e escalas de intensidade de sintomas de Beck em mulheres na perimenopausa sem migrânea (n=18) e com migrânea (n=16).

Testes e escalas	Sem migrânea	Com migrânea	P*
Atenção, Velocidade Processamento e Controle Inibitório			
<i>Stroop</i> retângulos	15,6±2,8	15,9±3,1	0,5
<i>Stroop</i> erros retângulos	0,05±2,3	0,3±0,5	0,3
<i>Stroop</i> palavras	20,7±4,3	20,5±3,9	0,9
<i>Stroop</i> erros palavras	0,5±1,4	0,2±0,4	0,9
<i>Stroop</i> cores	33,3±12,7	31,3±7,3	0,7
<i>Stroop</i> erros cores	4,5±3,9	2,2±1,6	0,06
Dígitos diretos	5,7±1,3	5,3±1,0	0,5
Dígitos inversos	3,5±1,2	3,4±1,1	1,0
Códigos	46,2±15,3	44,1±14,5	0,6
Procurar Símbolos	23,1±6,9	23,4±6,7	0,9
Memória de Curto e Longo Prazo Verbal e Visual			
Cópia Figura de Rey	34,0±3,1	34,0±3,5	0,9
Memória Figura de Rey	13,1±6,5	12,8±6,0	0,8
Lista Palavras Rey A codificação	45,7±9,0	45,8±5,9	0,8
Lista Palavras Rey A codificação intrusão	0,6±0,8	0,5±1,2	0,3
Lista Palavras Rey B	6,2±1,7	5,6±1,7	0,4
Lista Palavras Rey B intrusão	0,2±0,4	0,1±0,3	0,8
Lista Palavras Rey A 6	9,0±3,1	9,1±2,2	0,9
Lista Palavras Rey A 6 intrusão	0,3±0,7	0,3±0,8	0,6
Lista Palavras Rey A 7	9,6±3,0	8,9±2,2	0,2
Lista Palavras Rey A 7 intrusão	0,4±0,7	0,5±0,9	0,9
Lista Palavras Rey reconhecimento palavras	20,2±6,0	21,3±4,9	0,7
Lista Palavras Rey reconhecimento distratores	18,1±1,7	16,7±5,0	0,9
Raciocínio Abstrato e Funções Executivas			
Fluência Semântica	19,0±5,0	17,6±4,6	0,7
Fluência Semântica perseveração	1,2±1,8	0,7±1,1	0,4
Raciocínio Matricial	8,7±4,8	8,2±3,7	0,9
Escalas intensidade de sintomas de Beck			
Ansiedade	12,3±6,8	17,5±7,5	0,04
Depressão	10,3±7,1	13,1±9,0	0,4

* Teste *Mann-Whitney*

Tabela 4. Médias, desvios padrões e diferenças significativas dos escores dos testes cognitivos e escalas de intensidade de sintomas de Beck dos grupos pré-menopausa sem migrânea (n=20) versus perimenopausa sem migrânea (n=18).

Testes e escalas	Pré-menopausa Sem migrânea	Perimenopausa Sem migrânea	P*
Atenção, Velocidade Processamento e Controle Inibitório			
<i>Stroop</i> retângulos	14,3±1,8	15,6±2,8	0,2
<i>Stroop</i> erros retângulos	0,05±0,2	0,05±2,3	0,9
<i>Stroop</i> palavras	18,2±3,1	20,7±4,3	0,04
<i>Stroop</i> erros palavras	0,05±0,2	0,5±1,4	0,3
<i>Stroop</i> cores	29,1±10,8	33,3±12,7	0,1
<i>Stroop</i> erros cores	1,6±2,0	4,5±3,9	0,008
Dígitos diretos	5,8±1,3	5,7±1,3	0,8
Dígitos inversos	3,9±1,0	3,5±1,2	0,1
Códigos	59,0±14,7	46,2±15,3	0,02
Procurar Símbolos	27,5±7,3	23,1±6,9	0,08
Memória de Curto e Longo Prazo Verbal e Visual			
Cópia Figura de Rey	33,5±5,1	34,0±3,1	0,6
Memória Figura de Rey	14,7±6,9	13,1±6,5	0,4
Lista Palavras Rey A codificação	50,3±7,4	45,7±9,0	0,08
Lista Palavras Rey A codificação intrusão	0,1±0,3	0,6±0,8	0,02
Lista Palavras Rey B	6,1±2,2	6,2±1,7	0,9
Lista Palavras Rey B intrusão	0,05±0,2	0,2±0,4	0,3
Lista Palavras Rey A 6	10,5±1,8	9,0±3,1	0,1
Lista Palavras Rey A 6 intrusão	0,0±0,0	0,3±0,7	
Lista Palavras Rey A 7	11,1±2,2	9,6±3,0	0,1
Lista Palavras Rey A 7 intrusão	0,1±0,3	0,4±0,7	0,1
Lista Palavras Rey reconhecimento palavras	22,8±5,1	20,2±6,0	0,1
Lista Palavras Rey reconhecimento distratores	16,7±4,6	18,1±1,7	0,5
Raciocínio Abstrato e Funções Executivas			
Fluência Semântica	20,7±4,4	19,0±5,0	0,1
Fluência Semântica perseveração	0,3±0,5	1,2±1,8	0,1
Raciocínio Matricial	13,4±6,7	8,7±4,8	0,03
Escalas intensidade de sintomas de Beck			
Ansiedade	7,0±8,1	12,3±6,8	0,01
Depressão	7,3±5,6	10,3±7,1	0,1

* Teste *Mann-Whitney*

Tabela 5. Médias, desvios padrões e diferenças significativas dos escores dos testes cognitivos e escalas de Beck dos grupos pré-menopausa com migrânea (n=15) versus perimenopausa com migrânea (n=16).

Testes e escalas	<u>Pré-menopausa</u> Com migrânea	<u>Perimenopausa</u> Com migrânea	<i>P</i> *
Atenção, Velocidade Processamento e Controle Inibitório			
<i>Stroop</i> retângulos	16,2±2,9	15,9±3,1	0,9
<i>Stroop</i> erros retângulos	0,2±0,4	0,3±0,5	0,7
<i>Stroop</i> palavras	19,6±4,1	20,5±3,9	0,2
<i>Stroop</i> erros palavras	0,2±0,5	0,2±0,4	0,8
<i>Stroop</i> cores	31,6±11,0	31,3±7,3	1,0
<i>Stroop</i> erros cores	2,8±3,0	2,2±1,6	1,0
Dígitos diretos	4,8±1,0	5,3±1,0	0,1
Dígitos inversos	3,0±0,8	3,4±1,1	0,2
Códigos	51,4±15,4	44,1±14,5	0,1
Procurar Símbolos	25,2±9,0	23,4±6,7	0,7
Memória de Curto e Longo Prazo Verbal e Visual			
Cópia Figura de Rey	33,3±5,6	34,0±3,5	0,8
Memória Figura de Rey	14,7±6,2	12,8±6,0	0,2
Lista Palavras Rey A codificação	48,6±8,2	45,8±5,9	0,3
Lista Palavras Rey A codificação intrusão	0,2±0,5	0,5±1,2	0,5
Lista Palavras Rey B	6,2±2,6	5,6±1,7	0,6
Lista Palavras Rey B intrusão	0,06±0,25	0,1±0,3	0,5
Lista Palavras Rey A 6	10,6±2,5	9,1±2,2	0,8
Lista Palavras Rey A 6 intrusão	0,1±0,5	0,3±0,8	0,7
Lista Palavras Rey A 7	10,7±2,9	8,9±2,2	0,057
Lista Palavras Rey A 7 intrusão	0,1±0,3	0,5±0,9	0,3
Lista Palavras Rey reconhecimento palavras	21,9±5,6	21,3±4,9	0,5
Lista Palavras Rey reconhecimento distratores	17,8±2,0	16,7±5,0	0,9
Raciocínio Abstrato e Funções Executivas			
Fluência Semântica	19,6±3,8	17,6±4,6	0,3
Fluência Semântica perseveração	0,5±1,1	0,7±1,1	0,6
Raciocínio Matricial	7,2±3,3	8,2±3,7	0,3
Escalas intensidade de sintomas de Beck			
Ansiedade	19,2±9,3	17,5±7,5	0,6
Depressão	14,1±10,3	13,1±9,0	0,6

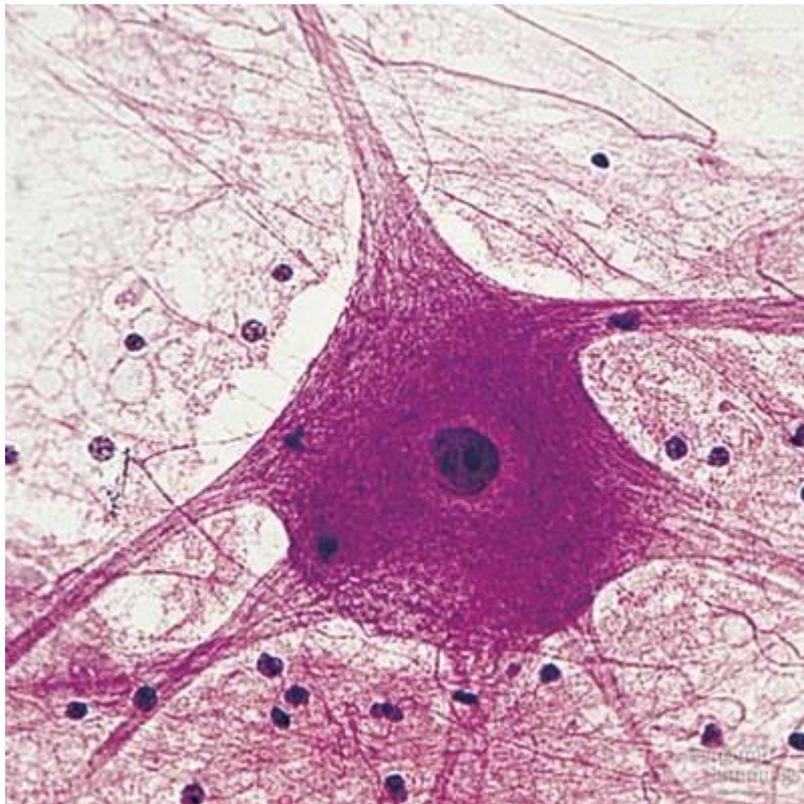
* Teste *Mann-Whitney*

Tabela 6. Correlação escala de intensidade de sintomas de ansiedade de Beck versus escores dos testes cognitivos dos grupos pré-menopausa sem migrânea (n=20), pré- menopausa com migrânea (n=15), perimenopausa sem migrânea (n=18), perimenopausa com migrânea (n=16).

Testes cognitivos	Pré-menopausa sem migrânea	Pré-menopausa com migrânea	Perimenopausa sem migrânea	Perimenopausa com migrânea	ρ <i>Spearman</i>	<i>p</i>
Lista Rey reconhecimento distratores	X	-	-	-	-0.56	0.001
<i>Stroop</i> erros palavras	-	-	X	-	0.53	0.02
Raciocínio Matricial	-	-	X	-	-0.51	0.02
Lista Rey reconhecimento palavras	-	-	X	-	-0.57	0.01
Lista Rey A6	-	-	-	X	-0.53	0.03
Fluência semântica perseveração	-	-	-	X	-0.60	0.01

Tabela 7. Correlação escala de intensidade de sintomas de depressão de Beck versus desempenho cognitivo dos grupos pré-menopausa sem migrânea (n=20), pré- menopausa com migrânea (n=15), perimenopausa sem migrânea (n=18) e perimenopausa com migrânea (16).

Teste cognitivo	Pré-menopausa sem migrânea	Pré-menopausa com migrânea	Perimenopausa sem migrânea	Perimenopausa com migrânea	ρ <i>Spearman</i>	<i>p</i>
Mini Exame Estado Mental	-	X	-	-	0.57	0.02



ARTIGO ORIGINAL 2

COGNIÇÃO EM MULHERES NA PRÉ-MENOPAUSA, PERIMENOPAUSA E PÓS-MENOPAUSA

Cognition in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women

Vera Lúcia Gomes Santiago¹, Marcelo Moraes Valença².

¹Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco, 50670-420, Recife, Pernambuco.

²Serviço de Neurologia e Neurocirurgia, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco, 50670-420, Recife, Pernambuco.

Correspondência: Vera Lúcia Gomes Santiago, Departamento de Neuropsiquiatria, CCS, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, 50670-420 Recife, PE, Brasil.

Fax: 55 81 3722-0888 E-mail: veragsantiago@gmail.com

Resumo

Menopausa é associada a um conjunto de sintomas que alteram a qualidade de vida das mulheres. Entre eles, cognição e variáveis afetivas tem sido objeto de várias pesquisas. O objetivo deste estudo foi comparar o desempenho cognitivo e suas associações com sintomas de ansiedade e depressão de 54 sujeitos na pré-menopausa (n= 20), perimenopausa (n= 18) e pós-menopausa (n=16). Os resultados evidenciaram que os sujeitos na perimenopausa e pós-menopausa obtiveram piores escores que os na pré-menopausa nas tarefas que avaliaram velocidade de processamento (p= 0,02; p= 0,04) controle inibitório (p= 0,02) e raciocínio abstrato visual (p= 0,02). Na escala de intensidade dos sintomas de ansiedade os grupos pré-menopausa e pós-menopausa obtiveram menores escores que o perimenopausa (p=0,03). Poucas e fracas associações foram mais evidentes entre os escores na escala de ansiedade e depressão e os testes cognitivos no grupo pós-menopausa. Concluindo, sujeitos na peri e pós-menopausa apresentaram diminuição da velocidade de processamento da informação, do controle inibitório e do raciocínio abstrato visual que os da pré-menopausa. A perimenopausa foi o período mais suscetível ao aumento da ansiedade.

Unitermos: Cognição, pré-menopausa, perimenopausa, pós-menopausa, ansiedade, depressão.

Abstract

Menopause is associated with a set of symptoms that affect quality of life of women. Among them, cognitive and affective variables have been the subject of several studies. The objective of this study was to compare cognitive performance and their associations with symptoms of anxiety and depression in 54 premenopausal subjects (n = 20), perimenopausal (n = 18) and postmenopausal (n = 16). The results showed that subjects in perimenopausal and postmenopausal women had worse scores than premenopausal tasks that assessed processing speed (p = 0.02, p = 0.04) inhibitory control (p = 0.02) and abstract and visual reasoning (p = 0.02). On a scale of severity of symptoms of anxiety groups premenopausal and postmenopausal obtained lower scores than the perimenopause (p = 0.03). Few and weak associations were evident between the scores on anxiety and depression and cognitive tests in postmenopausal group. In conclusion, subjects in the peri and postmenopausal showed a decrease in speed of information processing, inhibitory control and abstract visual reasoning those of premenopausal subjects. Perimenopause was the period most susceptible to increased anxiety.

Uniterms: Cognition, premenopause, perimenopause, postmenopause, anxiety, depression.

Introdução

Várias terminologias são empregadas como sinônimos quando se referem ao climatério. A mais utilizada é menopausa, porém os diversos termos se caracterizam por aspectos diferentes. Nessa pesquisa foram investigados três períodos do climatério que são a pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa. A pré-menopausa são os anos reprodutivos que antecedem a menopausa. Menopausa é a parada definitiva da menstruação, estabelecido aos doze meses após a última menstruação. A perimenopausa é a fase em que aparecem sintomas como irregularidades menstruais, alterações neurovegetativas e psicoemocionais. Esse período se inicia aproximadamente cinco anos antes da menopausa e finaliza doze meses após a mesma. A pós-menopausa é a fase que começa doze meses após a última menstruação¹.

No conjunto de sintomas referidos por mulheres nessas fases se encontram diminuição da atenção, da memória, de ansiedade e depressão.

Vários estudos têm tentado compreender o que pode estar na base de alterações cognitivas associadas com essas fases. Eles investigaram se, e como, a diminuição do estrógeno na menopausa influencia negativamente a cognição, alterando a função pré-frontal e hipocampal, diminuindo, assim, o desempenho das funções executivas e memória²⁻⁵. Também pesquisaram se os sintomas associados com a menopausa como fogachos, ansiedade, depressão, insônia entre outros explicaria um desempenho cognitivo pior^{4, 6}. Os resultados dessas pesquisas apresentam controvérsias. Possivelmente em razão das variações no delineamento da pesquisa, nas amostras, nos critérios de inclusão e exclusão, na escolha dos testes⁷. Mesmo em alguns estudos sobre reposição hormonal e cognição foram observadas controvérsias⁸⁻⁹.

Três estudos longitudinais contribuíram com resultados sobre menopausa e cognição. Henderson e cols.¹⁰ avaliaram mulheres na menopausa utilizando a lista de palavras e não encontraram efeitos da menopausa sobre a memória episódica verbal. Meyer e cols.¹¹ avaliaram anos seguidos mulheres na menopausa nas funções cognitivas de memória operacional e velocidade perceptual e não confirmaram o declínio das mesmas na menopausa¹¹. Kok e cols.¹² estudando aproximadamente mil e trezentas mulheres em seguimento desde 1946 encontraram um fraco efeito da menopausa em velocidade de processamento e nenhum efeito em memória episódica em relação ao funcionamento cognitivo prévio.

No estudo de Weber & Mapstone¹³, avaliando a relação entre queixas subjetivas de memória com desempenho em testes de memória em mulheres na perimenopausa, não encontraram qualquer prejuízo de memória em testes objetivos. Em contraposição Schaafsma e cols.¹⁴, numa amostra da população geral nos estágios da menopausa, observaram a associação entre queixas subjetivas de memória com testes cognitivos. Encontraram uma associação entre queixas subjetivas e diminuição no tempo de reação sugerindo que mudanças no processamento da atenção podem estar implicadas nas alterações cognitivas na menopausa.

Pesquisando o desempenho cognitivo de mulheres na pós-menopausa recente versus pós-menopausa tardia, Elsabagh e cols.¹⁵ não encontraram diferenças significativas em atenção, fluência verbal e memória. Porém, observaram que as funções executivas nos aspectos de flexibilidade mental e planejamento apresentaram diferenças significativas mais pobres no estágio da pós-menopausa tardia que na pós-menopausa recente.

Algumas pesquisas investigaram a relação dos sintomas de ansiedade e depressão para o aparecimento de sintomas cognitivos¹³⁻⁴. Elas não encontraram associação causal consistente. Weber & Mapstone observaram que na sua amostra nenhum sujeito tinha clínica para o diagnóstico de depressão, porém os resultados na Escala de Depressão de Beck foram aumentados no período da menopausa e que as mulheres com queixas de memória tinham mais sintomas de depressão, ansiedade e distúrbios do sono quando comparadas com as que não tinham¹³.

Este estudo teve como objetivo comparar o desempenho cognitivo e a presença de sintomas de ansiedade e depressão na pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa.

Método

Participaram desta pesquisa 54 mulheres (20 na pré-menopausa, 18 na perimenopausa e 16 na pós-menopausa). Os sujeitos foram diagnosticados clinicamente de acordo com os critérios diagnósticos de menopausa da Organização Mundial de Saúde (OMS): (A) Climatério é a fase biológica da vida da mulher que compreende a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo. Corresponde ao período que se inicia a partir dos 35 anos de idade e vai até os 65 anos, quando a mulher é considerada idosa. (B) A menopausa é um marco desta fase,

correspondendo ao último ciclo menstrual, somente reconhecido depois de passados 12 meses da sua ocorrência e acontece geralmente em torno dos 50 anos de idade. (C) Pré-menopausa é o período dos anos reprodutivos que antecedem a menopausa. Ocorre elevação dos níveis do hormônio folículo estimulante determinando o encurtamento da fase folicular. Pode se manifestar mesmo com níveis normais de estrógenos. (D) Perimenopausa é o período que se inicia alguns anos antes da menopausa (quando as alterações do ciclo menstrual se apresentam com ou sem sintomatologia vasomotora) e termina doze meses após a menopausa. (E) Pós-menopausa começa doze meses após a última menstruação.

A coleta foi realizada nos ambulatórios de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

Os critérios de inclusão foram corresponder aos critérios diagnóstico de pré, peri e pós-menopausa do CID-10. Em virtude das diferenças individuais, participaram do grupo pré-menopausa as mulheres que não tivessem queixas de sintomas da perimenopausa (irregularidades menstruais, distúrbios neurovegetativos e psicoemocionais). No grupo perimenopausa participaram as que já tinham parado de menstruar, mas não tinha completado doze meses após última menstruação e com ou sem sintomas neurovegetativos e psicoemocionais. Participaram do grupo pós-menopausa as que estivessem entre cinco e dez anos após a última menstruação. Os critérios de exclusão foram escolaridade menor que oito anos. Índice de Massa Corporal maior que 28. Submetidas a histerectomia. Em uso de reposição hormonal. Em uso de medicação de efeito no sistema nervoso central. Com diagnóstico de transtornos mentais e psicológicos.

Após assinarem termo de consentimento informado foram submetidos em um só encontro aos seguintes instrumentos avaliativos: Inventário de Depressão de Beck, de Inventário de Ansiedade de Beck, Mini-exame do Estado Mental, WAIS III (Dígitos ordem inversa e direta, Procurar Símbolos, Códigos, Raciocínio Matricial), Reprodução e Evocação Figura de Rey, Lista de Palavras de Rey, Fluência Semântica, Teste de Stroop.

A análise dos dados foi realizada através do sistema estatístico Prisma (*Graphpad*). Foram utilizados os testes não paramétricos *Kruskal-Wallis*, *Spearman* e o pós-teste de *Dunns*.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, nº 1744 20/04/2010.

Resultados

Análises das variáveis demográficas

Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos na variável idade como observado na Tabela 1.

Análises do desempenho nos testes cognitivos e escalas de ansiedade e depressão

Os escores no *Stroop* palavras foram menores no grupo pré-menopausa do que no pós-menopausa.

No *Stroop* cor erros o grupo pré-menopausa pontuou menos que o perimenopausa.

No subtteste Códigos os grupos perimenopausa e pós-menopausa obtiveram escores menores que o pré-menopausa.

Em Procurar Símbolos o grupo pós-menopausa pontuou menos que o pré-menopausa.

Diferença significativa foram observadas no teste Lista de Rey codificação intrusão com o pré-menopausa pontuando menos que o peri e pós-menopausa.

No Raciocínio Matricial os escore do peri e pós-menopausa foram menores que o do pré-menopausa.

Na escala de ansiedade ocorreram diferenças significativas com o pré-menopausa e pós-menopausa pontuando menos que o perimenopausa (Tabela 2).

Análises da correlação escala ansiedade versus desempenho cognitivo

No grupo pré-menopausa foi observada correlação negativa da ansiedade apenas com Lista de Palavras de Rey distratores certos.

Correlações positivas foram observadas com o teste *Stroop* palavras erros nos grupos perimenopausa e pós-menopausa.

Ainda no grupo perimenopausa ansiedade teve associação negativa com os testes Raciocínio Matricial e Lista de Palavras de Rey palavras certas.

Foram também observadas no grupo pós-menopausa associação positiva com o *Stroop* retângulo e negativa com Dígitos ordem direta e Lista de Palavras de Rey codificação intrusão (Tabela 3).

Análises da correlação da escala de depressão versus desempenho cognitivo

Apenas no grupo pós-menopausa foram observadas associações da escala de depressão com os testes Fluência Semântica, Lista Palavras Rey total codificação, Lista Palavras Rey B1 intrusão, Lista Palavras Rey A6 intrusão (Tabela 4).

Discussão

Na análise de pesquisas sobre a transição da menopausa e sintomas associados Soares & Maki¹⁶ concluíram que os resultados apontam para a possibilidade de que este é um período crítico de vulnerabilidade para o humor, a cognição e problemas cardiovasculares. Muitos estudos têm tentado compreender quais variáveis sofrem mudanças ou provocam mudanças nessa janela de vulnerabilidade. Queixas cognitivas, principalmente de memória, e psicológicas são freqüentes nessa fase.

Nesta pesquisa não foram observadas diferenças significativas nos processos de memória verbal e visual entre os três grupos submetidos à testagem. Os três grupos apresentaram satisfatórias aprendizagem e recuperação de longo prazo. Esses resultados confirmaram as conclusões dos estudos longitudinais supracitados¹⁰⁻¹². Diferenças significativas foram encontradas no desempenho cognitivo entre os três grupos: na velocidade de processamento da informação, controle inibitório, raciocínio abstrato visual e ansiedade.

Em velocidade de processamento da informação o grupo pós-menopausa obteve desempenho pior que o pré-menopausa significando que mudanças hormonais podem estar na base dessas alterações. Halbrich e cols.¹⁷ comparando mulheres em idade reprodutiva com as na pós-menopausa também encontraram tempo maior de reação nas mulheres em pós-menopausa.

O controle inibitório também sofreu influência da perimenopausa e pós-menopausa em relação à pré-menopausa. Os dois grupos apresentaram mais erros e intrusões nos testes evidenciando a ineficiência de inibir os estímulos indevidos. Keenan e cols.¹⁸ encontraram

evidências preliminares de disfunção executiva em mulheres na pós-menopausa. Nas tarefas de listas de palavras elas cometeram mais erros de intrusão e perseveração. Eles argumentaram que segundo Tulving e cols.¹⁹ esta é uma atividade predominantemente das estruturas frontais e subcorticais. Eles concluíram que o córtex pré-frontal é crítico para a inibição de respostas inapropriadas e que baixos níveis de estrógenos afetariam esse funcionamento¹⁸. Elsabagh e cols.¹⁵ não observaram diferenças significativas no desempenho da atenção, fluência verbal e memória na pré-menopausa e pós-menopausa, mas evidenciaram prejuízos nas funções executivas sinalizando que a pós-menopausa é o período mais susceptível ao declínio cognitivo associado à idade e que esses prejuízos suportam a evidencia de que os níveis baixos de estrógeno podem afetar funções cognitivas comandadas pelo córtex pré-frontal.

Nesse estudo ainda o grupo pós-menopausa apresentou pior desempenho que o pré-menopausa e o perimenopausa pior desempenho que o pré-menopausa em raciocínio abstrato visual. Esses dados não foram confirmados por Halbrich e cols.¹⁷ que na sua amostra o desempenho em razão abstrata não apresentou diferenças entre os grupos. Esses resultados sugerem que habilidades de razão abstrata visual podem ser sensíveis a mudanças no cérebro na fase de transição da pré para a perimenopausa, pois os resultados dos grupos perimenopausa e pós-menopausa não apresentaram diferenças significativas entre eles. Essa hipótese pode ser sustentada pela evidência, segundo Keenan e cols.¹⁸ de que mudanças nos níveis de estrógenos no córtex frontal podem interferir no funcionamento das funções executivas que participam predominantemente das atividades visuoespaciais abstratas.

Algumas correlações negativas foram evidenciadas entre os sintomas de ansiedade e testes cognitivos com demanda de habilidades fluidas na perimenopausa e pós-menopausa. Algumas pesquisas não dão suporte a esses resultados^{9, 14} relacionando a ansiedade com os sintomas de fogachos, alterações do sono e outros e não ao desempenho cognitivo. Porém, no estudo longitudinal de Greendale e cols.²⁰ a ansiedade foi associada com efeito negativo na função de velocidade de processamento da informação.

Pós-menopausa foi o período que evidenciou associações negativas entre a intensidade dos sintomas depressivos e o desempenho em tarefas que avaliaram as funções cognitivas fluidas.

Apesar de muitos pesquisadores evidenciarem a relação entre alterações das funções cognitivas fluidas com baixo nível de estrógeno no córtex pré-frontal, Ryan e cols²¹ estudaram a relação dos níveis de hormônios com desempenho em testes de funções executivas em sujeitos na pós-menopausa recente, mas não encontraram associações. Diante de tantas controvérsias novos estudos com desenhos visando diminuir a interferência de múltiplas variáveis e que possam ser replicados precisam ser colocados em prática.

Concluindo, os resultados suportam a hipótese de que as alterações ocorridas na perimenopausa e pós-menopausa não alteraram o desempenho nos processos de memória verbal e visual. Mas perimenopausa e pós-menopausa interferem no funcionamento das funções cognitivas de velocidade de processamento da informação, atenção, controle inibitório e raciocínio abstrato visual. A perimenopausa foi o período do climatério mais suscetível ao aumento da intensidade dos sintomas de ansiedade e esta apresentou correlações negativas com funções cognitivas fluidas. Pós-menopausa foi o período que apresentou correlações negativas da intensidade dos sintomas da depressão com funções cognitivas fluidas.

Referências

1. World Health Organization. Research on the menopause. WHO Tech Rep Ser 670. Geneva: WHO, 1981.
2. McEwen B. Estrogen actions throughout the brain. *Recent Prog Horm Res.* 2002;57: 357–384.
3. Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, et al. Estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci.* 2006; 26(41): 10332–10348.
4. Maki PM, Sundermann E. Hormone therapy and cognitive function. *Hum Reprod Update.* 2009; 15(6): 667–681.
5. Barrett-Connor E, Laughlin GA. Endogenous and exogenous estrogen, cognitive function, and dementia in postmenopausal women: evidence from epidemiologic studies and clinical trials. *Semin Reprod Med.* 2009; 27(3): 275–282.
6. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, et al. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA.* 1998; 279(9): 688–695.
7. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*, 3rd edn. Oxford: Oxford University Press, 1995.
8. Berent-Spillson A, Persad CC, Love T, Tkaczyk A, Wang H, Reame NK, Frey KA Zubieta JK, Smith YR. Early menopausal hormone use influences brain regions used for visual working memory. *Menopause* 2010; 17: 692-699.
9. LeBlanc ES, Neiss MB, Carello PE, Samuels MH, Janowsky JS. Hotflashes and estrogen therapy do not influence cognition in early menopausal women. *Menopause* 2007; 14: 191-202.
10. Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 2003; 60: 1369-1371.
11. Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, et al. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. *Neurology* 2003; 61: 801-806.
12. Kok HS, Kuh D, Cooper R, et al. Cognitive function across the life course and the menopausal transition in a British birth cohort. *Menopause* 2006; 13: 19-27.
13. Weber M & Mapstone M. Memory complaints and memory performance in the menopausal transition. *Menopause* 2009; 16: 694-700.

14. Schaafsma M, Homewood J and Taylor A. Subjective cognitive complaints at menopause associated with declines in performance of verbal memory and attentional processes. *Climacteric* 2010; 13:84–98.
15. Elsabagh S, Hartley DE, File SE. Cognitive function in late versus early postmenopausal stage. *Maturitas* 2007; 56: 84-93.
16. Soares CN, Maki PM. Menopausal transition, mood and cognition: an integrated view to close the gaps. *Menopause* 2010; 17: 812-814.
17. Halbreich U, Lumley LA, Palter S, Manning C, Gengo F, Joe S-H. Possible acceleration of age effects on cognition following menopause. *J Psychiat Res* 1995; 3: 153-163.
18. Keenan PA Ezzat WH, Ginsburg K, Moore GJ. Prefrontal cortex as the site of estrogen's effect on cognition. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 577–590.
19. Tulving E, Habib R, Lepage M, McIntosh AR. Positron emission tomography correlation coefficients in and beyond medial temporal lobes. *Hippocampus* 1999; 9 (1): 71-82.
20. Greendale GA, Wight RG, Huang MH, Avis N, Gold EB, Joffe H, Seeman T, Vuge M, Karlamangla AS. Menopause-associated symptoms and cognitive performance: result from the Study of Women's Health Across the Nation. *American Journal of Epidemiology* 2010;171: 1214-1224.
21. Ryan J, Stanczyk FZ, Dennerstein L, Mack WJ, Clark MS, Szoeki C, Henderson VW. Executive functions in recently postmenopausal women: absence of strong association with serum gonadal steroids. *Brain Research* 2011; 199-205.

Tabela 1. Médias, desvios padrões e diferenças significativas das variáveis demográficas e escores obtidos no Mini Exame Estado Mental (MEEM) dos grupos pré-menopausa sem migrânea (n=20) versus perimenopausa sem migrânea (n=18) versus pós-menopausa (n=16).

Variável	Pré-menopausa (A)	Perimenopausa (B)	Pós-menopausa (C)	<i>P</i> [*]	
Idade	42,0 ±3,0	50,6 ±3,0	57,1 ±2,4	0,0001	A<B,C** B<C**
Escolaridade	13,4±2,7	12,6 ±2,5	13,0±3,8	0,09	
MEEM	29,0±1,5	28,0 ±1,9	28,1±2,4	0,90	

* Teste *Kruskal-Wallis*; ** Pós-teste *Dunns*

Tabela 2. Médias, desvios padrões e diferenças significativas dos escores dos testes cognitivos e escalas de intensidade de sintomas de Beck dos grupos pré-menopausa (n=20) versus perimenopausa (n=18) versus pós-menopausa (n=16).

Testes e escalas	Pré-menopausa (A)	Perimenopausa (B)	Pós-menopausa (C)	<i>P</i> [*]	
Atenção, Velocidade Processamento e Controle Inibitório					
<i>Stroop</i> retângulos	14,3±1,8	15,6±2,8	16,1±2,7	0,09	
<i>Stroop</i> erros retângulos	0,05±0,2	0,05±2,3	0,0±0,0	0,065	
<i>Stroop</i> palavras	18,2±3,1	20,7±4,3	21,2±3,8	0,02	A<C ^{**}
<i>Stroop</i> erros palavras	0,05±0,2	0,5±1,4	0,2±0,5	0,3	
<i>Stroop</i> cores	29,1±10,8	33,3±12,7	38,7±20,4	0,1	
<i>Stroop</i> erros cores	1,6±2,0	4,5±3,9	2,5±2,3	0,02	A<B ^{**}
Dígitos diretos	5,8±1,3	5,7±1,3	5,0±0,9	0,1	
Dígitos inversos	3,9±1,0	3,5±1,2	3,3±1,0	0,2	
Códigos	59,0±14,7	46,2±15,3	46,3±14,6	0,02	B<A ^{**} C<A ^{**}
Procurar Símbolos	27,5±7,3	23,1±6,9	21,2±6,2	0,04	C<A ^{**}
Memória de Curto e Longo Prazo Verbal e Visual					
Cópia Figura de Rey	33,5±5,1	34,0±3,1	34,5±2,7	0,8	
Memória Figura de Rey	14,7±6,9	13,1±6,5	14,3±5,0	0,7	
Lista Palavras Rey A codificação	50,3±7,4	45,7±9,0	46,0±9,2	0,1	
Lista Palavras Rey A codificação intrusão	0,1±0,3	0,6±0,8	0,8±1,3	0,02	A<B ^{**} A<C ^{**}
Lista Palavras Rey B	6,1±2,2	6,2±1,7	5,8±1,4	0,6	
Lista Palavras Rey B intrusão	0,05±0,2	0,2±0,4	0,4±0,7	0,1	
Lista Palavras Rey A 6	10,5±1,8	9,0±3,1	10,1±2,8	0,2	
Lista Palavras Rey A 6 intrusão	0,0±0,0	0,3±0,7	0,3±0,8	0,06	
Lista Palavras Rey A 7	11,1±2,2	9,6±3,0	9,8±2,7	0,2	
Lista Palavras Rey A 7 intrusão	0,1±0,3	0,4±0,7	0,3±0,7	0,1	
Lista Palavras Rey reconhecimento palavras	22,8±5,1	20,2±6,0	21,9±4,0	0,3	
Lista Palavras Rey reconhecimento distratores	16,7±4,6	18,1±1,7	16,2±5,1	0,6	
Raciocínio Abstrato e Funções Executivas					
Fluência Semântica	20,7±4,4	19,0±5,0	18,5±5,7	0,1	
Fluência Semântica perseveração	0,3±0,5	1,2±1,8	0,5±0,8	0,1	
Raciocínio Matricial	13,4±6,7	8,7±4,8	8,2±5,5	0,02	C<A ^{**} B<A ^{**}
Escalas intensidade de sintomas de Beck					
Ansiedade	7,0±8,1	12,3±6,8	7,9±8,1	0,03	A<B ^{**} C<B ^{**}
Depressão	7,3±5,6	10,3±7,1	10,0±8,6	0,2	

* Teste *Kruskal-Wallis*; ** Pós-teste *Dunns*.

Tabela 3. Correlação escala de intensidade de sintomas de ansiedade versus escores dos testes cognitivos dos grupos pré-menopausa (n=20), perimenopausa (n=18) e pós-menopausa (n=16).

Testes cognitivos	Pré-menopausa	Perimenopausa	Pós-menopausa	ρ <i>Spearman</i>	<i>p</i>
Lista Rey distratores certos	X	-	-	-0,56	0,001
<i>Stroop</i> palavras erros	-	X	X	0,53 / -0,61	0,02 / 0,01
Raciocínio Matricial	-	X	-	-0,51	0,02
Lista Rey palavras certas	-	X	-	-0,57	0,01
<i>Stroop</i> retângulos	-	-	X	0,51	0,03
Dígitos ordem direta	-	-	X	-0,61	0,01
Lista Rey codificação intrusão	-	-	X	-0,62	0,009

Tabela 4. Correlação escala de intensidade de sintomas de depressão versus escores dos testes cognitivos dos grupos pré-menopausa (n=20), perimenopausa (n=18) e pós-menopausa (n=16).

Testes cognitivos	Pós-menopausa	ρ <i>Spearman</i>	<i>p</i>
Fluência Semântica	X	-0,59	0,01
Lista Palavras Rey total codificação	X	-0,56	0,02
Lista Palavras Rey B1 intrusão	X	-0,58	0,01
Lista Palavras Rey A6 intrusão	X	-0,54	0,02

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar das controvérsias sobre prejuízos cognitivos na perimenopausa nesta pesquisa foi confirmada a hipótese de que há alterações cognitivas na perimenopausa com migrânea sem aura, e essas alterações podem estar correlacionadas com a intensidade dos sintomas de ansiedade e estes dados foram confirmados por outras pesquisas. Essas controvérsias possivelmente têm relação com as diferenças nos desenhos dos estudos.

Não foram confirmadas correlações da intensidade dos sintomas de depressão com desempenho cognitivo na perimenopausa, mas sim na pós-menopausa, porém sem ficar muito claro o porquê já que a intensidade dos sintomas desconfortáveis como fogachos, alterações do sono e outros tenham diminuído ou extinguido. Uma hipótese levantada para essa questão seria as diferenças individuais quanto a recursos de enfrentamento de situações estressantes, predisposição à depressão como também eventos traumáticos. Essas variáveis não foram controladas. Porém, seria interessante estudar detalhadamente o envolvimento dessas variáveis com baixos níveis de estrógeno no córtex frontal e desempenho em funções cognitivas para tentar ampliar o conhecimento dessas questões.

Os estudos mostram a relação de prejuízos de algumas funções cognitivas fluidas, como funções executivas, com os baixos níveis de estrógenos associados à perimenopausa. É interessante que funções executivas também têm grande participação nos processos de memória e nesta pesquisa apenas a impulsividade nas tarefas de memória foi observada através das intrusões realizadas pelos sujeitos durante a aquisição e recuperação dos estímulos apresentados. Esse fato provoca outra indagação que seria: será que os múltiplos aspectos das funções executivas possuem níveis diferentes de consistência, associações ou localização no córtex onde estariam mais protegidos de fatores de agressão?

Como é esperado, uma pesquisa sempre pode gerar outros estudos para que cada vez mais os problemas sejam melhores esclarecidos e produzam de fato recursos que beneficiem a humanidade.



APÊNDICES

APENDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS E SAÚDE
DOUTORADO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

PREZADA PARTICIPANTE:

Você está sendo convidada a participar da pesquisa intitulada “Avaliação neuropsicológica em mulheres na perimenopausa com presença de migrânea”.

A seleção ocorreu através do método intencional e sua participação não é obrigatória.

1. Você poderá, a qualquer momento, desistir de participar e retirar seu consentimento.
2. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a Universidade Federal de Pernambuco.
3. Os objetivos deste estudo são: Estudar as funções cognitivas (atenção, velocidade de processamento, memória de curto e longo prazo verbal, curva de aprendizagem verbal, memória de curto e longo prazo visuoespacial e abstração visuoespacial) e alterações da ansiedade e do humor na menopausa com migrânea fazendo comparações e correlações para compreender melhor a interação neuropsicológica com as alterações psicológicas nessa fase e contribuir para indicação de terapêutica adequada.
4. O risco da avaliação é mínimo e diz respeito ao desencadeamento de ansiedade acima do esperado provocando desconforto para o sujeito. Caso isso aconteça, a avaliação será suspensa.
5. Os benefícios relacionados com a sua participação nessa pesquisa dizem respeito ao fato de que você poderá compreender como funciona sua cognição nessa fase da vida, se ocorrem alterações psicológicas e se existe correlação entre elas. Isso poderá orientá-la quanto ao melhor tratamento. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre a sua participação. Os dados ficarão resguardados com a pesquisadora e não serão publicados de forma a possibilitar sua identificação.
6. Salientamos ainda que não pretendemos, através de sua participação, causar nenhuma espécie de dano ou perda, seja ela pessoal ou profissional, podendo interromper sua participação na pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo de qualquer ordem.
7. Você receberá uma cópia deste termo onde constam o telefone e endereço do orientador e doutorando, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

DADOS DO ORIENTADOR:

Nome: Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235. CEP: 50670-901. Recife-PE.

Telefone: (81) 2126-8523.

DADOS DOUTORANDA:

Nome: Vera Lúcia Gomes Santiago

Endereço: Rua Dr. Otávio Coutinho, 36. Santo Amaro. Recife-PE.

Telefone: (81) 3221-0749.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA:

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/n. Cidade universitária, Recife, PE.

Telefone: 2126-8588.

Consentimento pós-esclarecido:

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo de pesquisa.

Recife, _____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura do pesquisador



DECLARAÇÃO APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA

Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica



DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa nº 1744 intitulado “Avaliação neuropsicológica em mulheres na perimenopausa com presença de migrânea” apresentado pela pesquisadora Vera Lúcia Gomes Santiago foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em reunião de 20 de abril de 2010.

Recife, 10 de maio de 2010.


Dr. José Eurálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira