

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do  
Comportamento

**IMPACTO DO AFETO NEGATIVO E DA SENSIBILIDADE À  
ANSIEDADE NOS SINTOMAS VASOMOTORES DE MULHERES NA  
PERIMENOPAUSA**

Marianna de Barros Jaeger

Orientadora: Prof. Dra Gisele Gus Manfro

Co-orientadora: Prof. Dra Maria Celeste Osório Wender

Porto Alegre

2018

MARIANNA DE BARROS JAEGER

**IMPACTO DO AFETO NEGATIVO E DA SENSIBILIDADE À  
ANSIEDADE NOS SINTOMAS VASOMOTORES DE MULHERES NA  
PERIMENOPAUSA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Curso de Pós Graduação em Psiquiatria e  
Ciências do Comportamento da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul  
para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof. Dra Gisele Gus Manfro

Co-orientadora: Prof. Dra Maria Celeste Osório Wender

Porto Alegre

2018

#### CIP - Catalogação na Publicação

de Barros Jaeger, Marianna  
Impacto do afeto negativo e da sensibilidade à  
ansiedade nos sintomas vasomotores de mulheres na  
perimenopausa / Marianna de Barros Jaeger. -- 2018.  
72 f.  
Orientadora: Gisele Gus Manfro.

Coorientadora: Maria Celeste Osório Wender.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do  
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Ansiedade. 2. Depressão. 3. Perimenopausa. I.  
Gus Manfro, Gisele, orient. II. Osório Wender, Maria  
Celeste, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## RESUMO

Os sintomas vasomotores afetam entre 60 e 80% das mulheres na transição da menopausa, período no qual observa-se também uma alta prevalência de sintomas de afeto negativo. Ansiedade, depressão e sensibilidade à ansiedade podem ter um papel importante na explicação do prejuízo e sofrimento relacionado à experiência dos sintomas vasomotores. Com o objetivo de analisar a associação entre sintomas de afeto negativo, sensibilidade à ansiedade e os sintomas vasomotores, foi realizado um estudo transversal, que avaliou 89 mulheres da comunidade na perimenopausa. As participantes tinham entre 45 e 55 anos e não faziam uso de reposição hormonal ou contraceptivos hormonais. Foi realizada uma avaliação psiquiátrica através de entrevista clínica semi-estruturada e de questionários auto-aplicáveis e foram coletados dados sociodemográficos, clínicos e ginecológicos, além de exames laboratoriais. O desfecho primário do estudo foi o incômodo trazido pelos sintomas vasomotores, avaliado pela *Hot Flush Rating Scale*. O principal fator em estudo foi a sensibilidade à ansiedade, avaliada pela Escala de Sensibilidade à Ansiedade. Outros fatores avaliados foram sintomas depressivos e ansiosos, níveis de preocupação e frequência dos sintomas vasomotores. Consideramos como potenciais fatores de confusão aqueles relacionados aos dados sociodemográficos, clínicos e ginecológicos e aos exames laboratoriais. Foram realizadas regressões lineares para analisar a associação entre os fatores em estudo e o desfecho primário e, posteriormente, foi criado um modelo de regressão múltipla para avaliar quais variáveis foram associadas independentemente com o incômodo dos sintomas vasomotores. As prevalências de sintomas de ansiedade e depressão foram de 58% e 62%, respectivamente, e dos sintomas vasomotores de 73%. Sintomas depressivos, de ansiedade e sensibilidade à ansiedade apresentaram uma correlação positiva com o incômodo dos sintomas vasomotores. Após controlar para o estágio da perimenopausa, níveis de Tireotrofina e de Hormônio Folículo Estimulante e uso de medicamentos psicotrópicos, a associação entre sensibilidade à ansiedade e incômodo dos sintomas vasomotores permaneceu significativa ( $\beta=0,314$ ,  $p=0,002$ ). Estes achados

sugerem que um melhor entendimento do impacto da sensibilidade à ansiedade na experiência dos sintomas vasomotores é necessária e que novas estratégias com foco nos pensamentos e comportamentos disfuncionais relacionados a sensibilidade à ansiedade podem contribuir com a melhora da qualidade de vida das mulheres na perimenopausa.

**Palavras-chave:** Afeto negativo, sensibilidade à ansiedade, sintomas vasomotores, perimenopausa

## ABSTRACT

Vasomotor symptoms affect 60 to 80% of women during the menopausal transition, a period when is also seen a high prevalence of negative affect symptoms. Anxiety, depression and anxiety sensitivity can have an important role in explaining the distress related to the experience of vasomotor symptoms. Aiming to analyse the association between negative affect symptoms and anxiety sensitivity and vasomotor symptoms, a cross-sectional study was conducted, evaluating 89 perimenopausal women from the community. The participants were aged between 45 and 55 years and were not using hormonal replacement therapy or hormonal contraceptives. A psychiatric evaluation was carried out through a semi-structured interview and self-reported questionnaires and clinical, gynecologic and sociodemographic information were collected, along with laboratory tests. The primary outcome was problem-rating of vasomotor symptoms, assessed by the Hot Flush Rating Scale. The main study factor was anxiety sensitivity, assessed by the Anxiety Sensitivity Index - Revised. Other factors were anxiety and depression symptoms, worry level and frequency of vasomotor symptoms. We considered as potential confounding factors those related to sociodemographic, clinical and gynecological information and to laboratory tests. Linear regression analyses were conducted to examine the associations of the study factors and the primary outcome and a multiple regression model was created to assess which variables were independently associated with problem-rating. The prevalence of anxiety and depression symptoms were 58% and 62%, respectively, and of vasomotor symptoms was 73%. Depression, anxiety and anxiety sensitivity were positively associated with problem-rating. The association of anxiety sensitivity and problem-rating remained significant after controlling for perimenopausal stage, Tirootropin, Follicle Stimulating Hormone and psychotropic medication use ( $\beta=0.314$ ,  $p=0.002$ ). These findings suggest that a better understanding of the impact of anxiety sensitivity on the experience of vasomotor symptoms is needed and new strategies focusing on related dysfunctional thoughts and behavior may help to improve the quality of life of perimenopausal women.

**Keywords:** Negative affect, Anxiety sensitivity, Vasomotor symptoms, Perimenopause

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AMH:** Hormônio Antimulleriano

**CRH:** Hormônio Liberador de Corticotrofina

**DATASUS:** Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

**DP:** Desvio-padrão

**DSM:** Manual Diagnóstico e estatístico de Transtornos Mentais

**FSH:** Hormônio Folículo Estimulante

**IC:** Intervalo de confiança

**MsFLASH:** Menopausal Strategies: Finding Lasting Answers to Symptoms

**N:** Número de sujeitos

**OR:** Odds ratio ou Razão de chances

**RDoC:** Research Domain Criteria

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

**TSH:** Tireotrofina



## SUMÁRIO

<b>1. APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
2.1. Perimenopausa.....	13
2.1.1. Definições.....	13
2.1.2. Sintomas do climatério.....	13
2.1.2.1. Sintomas vasomotores.....	15
2.1.3. Panorama hormonal da perimenopausa.....	17
2.1.3.1. A evolução do processo de envelhecimento reprodutivo.....	17
2.1.3.2. Hormônio Folículo Estimulante.....	18
2.1.3.3. Tireotrofina.....	19
2.1.3.4. Cortisol.....	20
2.2. Afeto negativo.....	21
2.2.1. Depressão.....	22
2.2.1.1. Transtornos e sintomas depressivos na perimenopausa.....	22
2.2.1.2. Depressão e sintomas vasomotores.....	23
2.2.2. Ansiedade.....	24
2.2.2.1. Transtornos e sintomas de ansiedade na perimenopausa.....	24
2.2.2.2. Ansiedade e sintomas vasomotores.....	26
2.2.2.3. Sensibilidade à ansiedade.....	27
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>30</b>
<b>4. HIPÓTESES.....</b>	<b>32</b>
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>33</b>
5.1. Objetivos Gerais.....	33
5.2. Objetivos Específicos.....	33

<b>6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....</b>	<b>34</b>
<b>7. ARTIGO.....</b>	<b>35</b>
7.1 Carta de submissão.....	35
7.2 Manuscrito.....	36
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>61</b>
<b>9. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>64</b>
<b>10. DIVULGAÇÃO PARCIAL DOS RESULTADOS.....</b>	<b>69</b>
10.1 Eventos.....	69
10.1.1 Pôster.....	69
<b>11. PERSPECTIVAS.....</b>	<b>70</b>
<b>12. APÊNDICE.....</b>	<b>71</b>
12.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	71

## 1. APRESENTAÇÃO

Os transtornos de ansiedade e depressão estão entre os transtornos de mais altas taxas de prevalência entre os diagnósticos psiquiátricos, tendo especial importância o percentual de mulheres acometidas. Segundo o Manual Diagnóstico e estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição, (1) pessoas do sexo feminino experimentam taxas 1,5 a 3 vezes mais altas de transtorno depressivo maior em comparação aos do sexo masculino e os transtornos de ansiedade ocorrem com frequência maior em mulheres numa proporção de aproximadamente 2:1 em relação aos homens.

Apesar das diferenças de prevalências associadas a questões de gênero em relação a diagnósticos em saúde mental serem bastante reconhecidas, as razões para tais diferenças ainda não foram completamente elucidadas. Muitas teorias foram discutidas, incluindo diferenças no estresse crônico associado aos tradicionais papéis femininos e diferenças nos hormônios sexuais. (2) Transtornos do humor que ocorrem em períodos de flutuação hormonal, como no pós-parto e no período pré-menstrual, fortalecem as teorias sobre a influência dos hormônios no afeto e humor. Embora tenham sido estabelecidos critérios diagnósticos para a depressão puerperal e para o transtorno disfórico pré-menstrual, o mesmo ainda não ocorreu em relação às mudanças de humor e comportamento que ocorrem na transição da menopausa.

A perimenopausa parece ser um período de especial vulnerabilidade das mulheres ao desenvolvimento de sintomas e transtornos depressivos e ansiosos. A prevalência de sintomas ansiosos em mulheres entre os 40 e os 55 anos é estimada em 51% (3) e a frequência do desenvolvimento de transtornos depressivos na transição menopausal pode chegar a 26%, de acordo com o estudo de coorte *Penn Ovarian Aging*. (4) Este mesmo estudo encontrou que mulheres na transição menopáusicas têm probabilidade de até 3 vezes mais de reportarem sintomas depressivos, em comparação com as mulheres na pré-menopausa. Assim sendo, torna-se essencial investigar a relação entre sintomas e transtornos de ansiedade e depressão e este período de vida das mulheres.

A presente dissertação aborda o tema da relação entre ansiedade e depressão e os sintomas vasomotores em mulheres na perimenopausa. Inicialmente, foi realizada uma revisão sobre a perimenopausa, discutindo os sintomas do climatério e, especialmente, os sintomas vasomotores, além do panorama hormonal deste período. Após, apresenta-se uma revisão sobre os transtornos e sintomas de depressão e ansiedade na perimenopausa, com ênfase na sensibilidade à ansiedade, e sobre sua relação com os sintomas vasomotores de acordo com a literatura. O artigo descreve o estudo transversal realizado com mulheres perimenopausicas da comunidade que foram extensamente avaliadas do ponto de vista psiquiátrico com o objetivo de compreender melhor esta relação, analisando o papel da sensibilidade à ansiedade no prejuízo associado aos sintomas vasomotores durante o climatério. O presente artigo está submetido na revista *Menopause*.

## **2. INTRODUÇÃO**

### **2.1. Perimenopausa**

#### **2.1.1. Definições**

A perimenopausa é definida pela Organização Mundial de Saúde como o período de tempo de 2 a 8 anos que antecede a menopausa, até 1 ano após esta. Clinicamente, o início da perimenopausa é definido como um período de transição, caracterizado por ciclos menstruais irregulares ou amenorreia por menos de 12 meses. (5) Mudanças do ciclo menstrual podem ser vistas tão cedo quanto de quatro a oito anos antes da menopausa, sendo a duração média da perimenopausa de quatro anos.

O “Stage of Reproductive Aging Workshop” (6), estabeleceu critérios para cada fase da vida reprodutiva da mulher, conferindo a estas números. O período menstrual final é considerado o marco zero, enquanto o período reprodutivo (ou pré-menopausa) engloba de -5 a -3. A transição da menopausa engloba duas fases: -2 ou fase inicial (caracterizada por uma alteração significativa na duração do ciclo menstrual - uma diferença igual ou superior a sete dias consecutivos, quando comparado com a duração usual do ciclo menstrual até aquela altura); -1 ou fase final (indicada pela falta de dois ou mais períodos menstruais e por, no mínimo, um intervalo intermenstrual de 60 ou mais dias). A perimenopausa inclui a transição da menopausa e o início da pós-menopausa. O estágio de pós-menopausa (período que se estenderá até o final da vida da mulher) começará no último período menstrual e é identificado de forma retrospectiva.

#### **2.1.2. Sintomas do climatério**

Os sintomas decorrentes da queda da produção de estrogênio estão presentes em até 65% das mulheres, podendo cursar inicialmente com irregularidade menstrual, hemorragias disfuncionais e diminuição da fertilidade; em médio prazo, com os sintomas vasomotores (ondas de calor ou fogachos e sudorese noturna), alterações emocionais (destacando-se a depressão, ansiedade e insônia),

decréscimo de libido, distúrbios urinários e dispareunia; e, em longo prazo, com osteoporose e aumento do risco cardiovascular. (7)

Apesar da maioria das mulheres apresentarem fogachos na transição da menopausa, outros sintomas também são característicos deste período. Baseado nos achados da coorte *Seattle Midlife Women's Health*, (8) foram propostos três clusters de sintomas predominantes: o cluster 1 inclui fogachos de alta gravidade e níveis moderados de alterações no sono e humor e sintomas cognitivos e dolorosos (12% da amostra estudada); o cluster 2 inclui fogachos de baixa gravidade e níveis moderados de alterações no sono e humor e sintomas cognitivos e dolorosos (13% da amostra); e o cluster 3 inclui sintomas de baixa gravidade ou ausentes (75%). Estes clusters foram associados aos diferentes estágios da transição da menopausa, sendo que o estágio tardio da transição e a pós-menopausa inicial foram significativamente mais associados aos sintomas do cluster 1 do que dos outros dois clusters.

Por sua vez, o estudo que analisou o baseline do *Menopausal Strategies: Finding Lasting Answers to Symptoms (MsFLASH)*, (9) avaliando mulheres na transição tardia e pós-menopausa, também propôs uma divisão, porém em 5 classes: classe 1 (10,5%) incluiu mulheres com a maior interferência dos fogachos, sintomas moderadamente altos de sono e sintomas graves de dor; classe 2 (14,1%) alta interferência dos fogachos com alta gravidade de sintomas de sono e sintomas de humor depressivo e ansioso e dor moderados a severos; classe 3 (39,6%) sintomas moderadamente severos de sono com interferência moderada dos fogachos e pouca gravidade de sintomas de humor e dor; classe 4 (7%) apresentaram interferência moderada dos fogachos com sintomas de humor ansioso e depressivo graves; e classe 5 (28,7%) níveis baixos de todos os sintomas.

Após nove anos de acompanhamento da coorte *Penn Ovarian Aging*, (10) observou-se que a porcentagem de pacientes com sintomas de moderado a grave no estágio da transição inicial e tardia foram, respectivamente, 36% e 32% em relação à cefaleia, 36% e 31% com irritabilidade, 28 e 23% com mudanças de humor, 24 e 19% com ansiedade e 19 e 22% com dificuldades de concentração.

Buscando investigar quais sintomas são reportados pelas mulheres

brasileiras na perimenopausa, um estudo realizado na região sul (11) avaliou 156 mulheres, observando que 77% destas apresentaram fogachos, 53% sudorese noturna, 81% fadiga e 39% ressecamento vaginal. Ademais, 80% das mulheres reportaram queixa de perda de memória.

#### 2.1.2.1. Sintomas vasomotores

Diversos estudos de coorte avaliaram a incidência, trajetória e fatores de risco associados aos sintomas vasomotores na transição da menopausa. Com duração de 13 anos de acompanhamento, um estudo derivado do *Melbourne Women's Midlife Health Project*, (12) publicado em 2009, avaliou 205 mulheres, tendo encontrado que a média de duração dos sintomas vasomotores em mulheres que não utilizaram terapia de reposição hormonal foi de 5,2 (DP 3,8) anos. O único fator associado com a duração dos fogachos foi exercício regular. Nesse estudo, foi encontrada uma redução da duração dos fogachos em mulheres que realizavam mais exercícios.

Em artigo publicado em 2011, (13) Gjesvik avaliaram 2.002 mulheres entre 40 e 44 anos selecionadas randomicamente de um estudo nacional da Noruega, sendo acompanhadas de 1997 a 2009. Nesse período, 36% das mulheres reportaram apresentar fogachos em um ou mais questionários anuais. A prevalência dos fogachos aumentou de 2% aos 41-42 anos para 22% aos 53-54 anos. A média de idade do período menstrual final foi de 51,1 (IC 50,9-51,3) anos. Tabagismo e menor escolaridade foram fatores de risco independentes associados a apresentação de fogachos.

O estudo de coorte *Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)* (14) acompanhou por cerca de 10 anos mais de 3.000 mulheres, tendo encontrado que 60-80% das mulheres apresentaram sintomas vasomotores durante a transição para a menopausa, sendo mais comuns na perimenopausa tardia e início da pós-menopausa. Fatores de risco importantes para a presença dos sintomas vasomotores incluíram baixa escolaridade, tabagismo e afeto negativo.

Em relação à trajetória dos sintomas vasomotores, Tepper *et al* (15)

avaliaram 1.455 mulheres também do *Study of Women's Health Across the Nation* com menopausa não cirúrgica por, em média, 15,4 anos. Quatro trajetórias distintas foram encontradas: início precoce (18,4%): 11 anos antes do período menstrual final) com declínio após a menopausa; início perto do período menstrual final com declínio tardio (29%); início precoce com frequência persistentemente elevada (25,6%); e com frequência persistentemente baixa (27%). Mulheres com frequência persistentemente alta e com início precoce dos sintomas vasomotores tiveram um perfil psicossocial e de saúde mais adverso em comparação às mulheres com frequência persistentemente baixa dos sintomas vasomotores. Especificamente, as mulheres com início precoce dos sintomas vasomotores tinham maior probabilidade de apresentar sintomas depressivos e ansiosos mais intensos no início do estudo, pior saúde e maior idade na menopausa.

No estudo *Penn Ovarian Aging*,(16) 225 mulheres foram avaliadas em um período de 16 anos. Entre os resultados reportados, destaca-se que prevalência de fogachos moderados/graves aumentou a cada ano da pré-menopausa, atingindo um pico de 46% nos primeiros dois anos após período menstrual final. A duração média dos fogachos moderados a graves foi de 4,6 (DP 2,9) anos. Mulheres negras, obesas e com aumento da ansiedade tiveram maior risco de apresentarem fogachos, sendo o maior nível de educação um fator protetor.

Destaca-se também o estudo transversal realizado por Hunter *et al* em 2013, (17) no qual foram avaliados os fatores que influenciam os sintomas vasomotores em mulheres na peri e pós menopausa em centros do Chile, Equador, Panamá e Espanha. Do total da amostra, 58,5% apresentavam sintomas vasomotores. Os preditores encontrados, nesse estudo, associados a maior frequência dos fogachos foram ansiedade, maior temperatura, pior satisfação com a vida, maior idade, realização de mais exercício físico regular extenuante e dieta incluindo ingestão regular de alimentos apimentados. Já para a avaliação do desconforto gerado pelos fogachos, os fatores preditores identificados foram ansiedade, pior satisfação com a vida, menor altitude, menor frequência de exercícios e humor depressivo.



### **2.1.3. Panorama hormonal da perimenopausa**

#### 2.1.3.1. A evolução do processo de envelhecimento reprodutivo

A redução gradual dos níveis de estrogênio explica grande parte dos sintomas relacionados à perimenopausa. Contudo, o processo é bastante mais complexo em termos fisiológicos, não sendo simplesmente uma diminuição de estrogênio acompanhada por aumento dos níveis de FSH. (18) Outros hormônios, como o hormônio antimulleriano (AMH) e a inibina B, que são produzidos por folículos pequenos em crescimento no ovário, também têm um papel importante nesse processo.

A inibina B, assim como o AMH, suprime diretamente a secreção pituitária do FSH. Quando a linhagem de folículos ovarianos diminui, menos inibina B é produzida, o que leva ao bem descrito aumento do FSH, cardinal da transição da menopausa. Porque a linhagem está relativamente preservada no ponto inicial do processo, o FSH frequentemente é normal e só ocasionalmente elevado. As mulheres usualmente não observam mudanças no seu ciclo menstrual ou ocorre um leve aumento da variabilidade da duração do ciclo.

No estágio -2, a transição inicial da menopausa, a linhagem folicular ovariana apresenta uma redução a um nível crítico e, frequentemente, a mulher percebe sua primeira menstruação perdida nesse momento. Algumas mulheres podem também perceber que a variação na duração do ciclo menstrual ultrapassa 7 dias. Nesse período, o FSH está mais consistentemente elevado e as medidas da reserva ovariana, como a inibina B, o AMH ou uma medida da contagem de folículos antrais por ultrassonografia, estão bastante baixos. Já que nos estágios iniciais a linhagem folicular está relativamente preservada, o aumento do FSH causa o aumento da velocidade da foliculogênese, sendo a fase folicular do ciclo menstrual encurtada. Os folículos crescem mais rapidamente, porém parecem ovular em um tamanho menor. Um aumento da fase lútea do crescimento folicular também é observada, o que significa que o folículo dominante do ciclo seguinte já começou a crescer antes do início da menstruação. Este tipo de ciclos contribui para o aumento da irregularidade

menstrual da perimenopausa e está associado a padrões de secreção hormonal que se desviam do apresentado pelas mulheres em meia idade reprodutiva. Especificamente, menor progesterona lútea e maior nível de FSH são observados, além de padrões erráticos da secreção de estrogênio. Assim, pode haver uma mudança hormonal associada com padrões menstruais alterados e aumento da irregularidade menstrual, podendo estes serem profundos e contribuírem para a sintomatologia.

No estágio -1, a transição final, os ciclos menstruais se tornam altamente irregulares e as menstruações são escassas. O estrogênio circulante provavelmente está reduzido nos ciclos anovulatórios e os longos períodos de amenorreia são acompanhados de um aumento agudo da prevalência dos sintomas da menopausa. Contudo, quando a mulher ainda tem um ciclo menstrual, este pode ser ovulatório, anovulatório com níveis relativamente altos de estrogênio ou anovulatórios com baixos níveis de estrogênio. Este estágio potencializa a velocidade da transição da menopausa.

Em média, o marco menstrual da transição inicial ocorrerá aos 47 anos de idade, da transição final aos 49 anos e o período menstrual final aos 51 anos, mas pode haver uma grande variabilidade no surgimento destes marcos. A entrada na transição em uma idade menor não necessariamente está associado a um período menstrual final mais cedo, havendo evidências de que a entrada na transição em uma idade mais precoce pode sinalizar um período maior e, portanto, mais desconfortável.

No ano em que ocorre o período menstrual final e no ano posterior, a progesterona não é mais produzida, mas podem ocorrer flutuações nos níveis de estrogênio. Após este período, os hormônios se estabilizam em seus níveis permanentes da pós-menopausa.

#### 2.1.3.2 Hormônio Folículo Estimulante (FSH)

Diversos estudos avaliaram a relação do FSH com os sintomas da perimenopausa, sendo de especial importância a associação deste hormônio com os

sintomas vasomotores. Thurston e Joffe (14) observaram que, durante cinco anos de seguimento do estudo SWAN, o aumento dos níveis de FSH e a redução dos níveis de estradiol foram associados a uma maior probabilidade de reportar sintomas vasomotores, enquanto somente o aumento do FSH foi associado aos sintomas vasomotores quando os dois hormônios foram analisados em conjunto. Após um seguimento de cerca de 15 da mesma coorte, Tepper *et al* (15) confirmaram este achado.

Após 9 anos de seguimento da coorte *Penn Ovarian Aging*, Freeman *et al* (19) encontraram que o aumento nos níveis de FSH estava associado a fogachos ( $p < 0,001$ ), dor e rigidez articular ( $p = 0,002$ ). Uma associação do estradiol e do FSH especificamente com sintomas vasomotores moderados a graves foi reportada após 14 anos de seguimento da mesma coorte.(20)

#### 2.1.3.3 Tireotrofina (TSH)

Anormalidades da função tireoidiana assemelham-se aos sintomas da menopausa, sendo importante diferenciar as alterações secundárias a variações dos níveis de hormônios tireoidianos daquelas secundárias ao declínio da função ovariana. (21) Ademais, alterações no funcionamento da tireoide podem contribuir para a variação na frequência e intensidade dos sintomas do climatério, bem como nos padrões de sangramento durante a transição da menopausa.(22)

Oi e Ohi (2013) (21) avaliaram sintomas de menopausa e função tireoidiana de 853 mulheres entre 35 e 59 anos. Sintomas como rubor facial e sudorese foram relacionados positivamente com idade e status menstrual, enquanto dispneia e palpitações foram relacionados à Doença de Graves. Além disso, sudorese, irritabilidade, rigidez nos ombros, dor lombar e dor nas articulações foram relacionadas a tumores da tireoide.

Mais de 3.000 mulheres do estudo SWAN que estavam nos estágios da pré-menopausa e perimenopausa inicial, foram avaliadas quanto aos níveis de hormônios tireoidianos e sintomas da menopausa. (22) A média e a mediana da concentração de TSH foram 2,4 (2,2 DP) nas pré-menopáusicas e 1,9mIU/mL (1,3-2,8 intervalo interquartil) nas perimenopáusicas, incluindo as mulheres em

tratamento para doenças tireoidianas. Quando as mulheres tratadas com hormônios tireoidianos foram excluídas, a média e a mediana da concentração de TSH foram de 2,3 (DP 1,9) e 1,89 (1,33-2,77) mIU/mL, respectivamente. Somente dois sintomas relacionados à menopausa foram associados às concentrações de TSH: sentimentos de medo nas duas últimas semanas antes da entrevista ( $P < 0.008$ ) e menor interesse sexual (média de concentrações de TSH das com menor interesse sexual 2,03 versus 2,16 mIU/mL das com interesse sexual mantido;  $P < 0,03$ ). Os níveis de TSH não foram associados aos distúrbios do sono, sudorese noturna, fogachos, ressecamento vaginal, incontinência urinária, irritabilidade, tristeza, mudanças de humor, esquecimentos ou palpitações nas duas semanas anteriores à entrevista. As mulheres classificadas como tendo sintomas depressivos tiveram níveis médios de TSH de 2,07, enquanto as sem estes sintomas tiveram uma média de 2,13 mIU/mL ( $P < 0,4$ ). As mulheres com valores de TSH fora do intervalo de 0,5-5,0 mIU/mL tiveram mais chance de apresentar períodos menstruais mais curtos ou longos ( $P = 0,004$  para ambos), do que as mulheres com valores dentro do intervalo. Os achados desse estudo, contudo, ainda não têm uma relevância clínica claramente estabelecida.

#### 2.1.3.4 Cortisol

Durante a transição da menopausa, ocorre uma ativação adrenal, que pode estar associada a diversos fatores. Woods *et al* (23) observaram, em mulheres do *Seattle Midlife Women's Health Study*, um aumento dos níveis de cortisol noturno durante a transição do estágio inicial para o final da transição da menopausa, o que também poderia ser explicado pelo aumento da idade. Além disso, evidências suportam a hipótese de que o cortisol está aumentado nesse período em resposta ao aumento tanto dos níveis endógenos como exógenos de estrogênio, o que pode ser explicado pelo fato de o estrogênio regular a expressão de genes do Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH). Práticas de saúde como exercício físico, uso de álcool, cafeína e tabagismo, queixas cognitivas menores, uma pior percepção da saúde e sintomas vasomotores também foram associados a níveis aumentados de cortisol.

Pesquisadores da mesma coorte avaliaram, posteriormente, a relação dos níveis de cortisol com outros hormônios e com fatores como estresse e sintomas de humor e vasomotores na transição da menopausa. Os resultados encontrados nesse estudo foram uma associação significativa dos níveis de cortisol noturno com os níveis de estrona, testosterona e FSH e uma associação negativa fraca deste com os sintomas vasomotores apresentados no mesmo dia ou no dia seguinte. Não houve relação do cortisol noturno com o estresse percebido e outros estressores sociais, nem com sintomas depressivos, o que, segundo os autores, pode sugerir que os níveis de cortisol noturno, nesse período, são mais relacionados às mudanças biológicas do que sociais.

Especificamente sobre a relação de depressão e níveis de cortisol em mulheres na transição da menopausa, um estudo baseado na coorte SWAN, (24) observou que ter um maior número de sintomas depressivos foi associado com uma curva de cortisol significativamente mais plana, comparando-se com um ter menor número de sintomas, mesmo ajustando para covariáveis.

## **2.2. Afeto negativo**

O *Research Domain Criteria* (RDoC), proposto pelo *National Institute of Mental Health*, (25) é centrado nas dimensões dos constructos psicológicos que são relevantes ao comportamento humano e aos transtornos mentais, medidos através de múltiplos métodos e estudados nos contextos essenciais das trajetórias de desenvolvimento e influências ambientais. Os constructos são agrupados em domínios do comportamento humano e de funcionamento, que refletem o conhecimento atual sobre os sistemas maiores de emoção, cognição, motivação e comportamento social. Métodos utilizados para investigar e entender os constructos (conceituados como unidades de análise) podem incluir avaliações moleculares, genéticas, neurocircuitárias e comportamentais. A matriz do RDoC retrata os constructos, domínios e unidades de análise que atualmente constituem a estrutura do RDoC. Estas são baseadas em extensas pesquisas e foram examinadas por 200 pesquisadores de campos relevantes. Atualmente, existem cinco domínios na matriz

do RDoC, sendo estes: 1 - sistema de valência positiva, 2 - sistema de valência negativa, 3 - sistemas cognitivos, 4 - sistemas de processos sociais e 5 - sistemas excitatórios/regulatórios.

O domínio de afetividade negativa engloba constructos primariamente responsáveis pelas respostas a situações ou contextos aversivos, como medo, ansiedade e perda. Depressão, ansiedade e irritabilidade podem, assim, ser considerados como parte deste domínio.

### **2.2.1. Depressão**

#### 2.2.1.1 Transtornos e sintomas depressivos na perimenopausa

A associação entre transtornos depressivos e o status menopáusicos é um importante problema de saúde pública. Apesar de, em 2005, o *US National Institute of Health* ter concluído que as evidências da associação entre os dois não eram tão fortes, diversos estudos, desde então, vem contribuindo com importantes evidências para tal associação, sugerindo que a maior vulnerabilidade para o surgimento de depressão em mulheres de meia-idade é a transição para a menopausa e não o período após a menopausa, como acreditava-se anteriormente.

Publicadas em 2016, as diretrizes canadenses para tratamentos de transtornos depressivos e de ansiedade, em sua seção para populações especiais (jovens, mulheres e idosos), (26) afirmam, com base nas evidências disponíveis, que a perimenopausa está associada a risco tanto de recorrência de episódio depressivo, quanto a de surgimento de um novo episódio, mesmo sem a presença de história prévia. Além de maiores taxas de transtornos depressivos e de ansiedade, este período está associado ao surgimento de sintomas menopáusicos, sendo que os fogachos e a sudorese noturna foram identificados como preditores independentes de depressão na perimenopausa.

Em mulheres na pré-menopausa, acompanhadas por até 10 anos durante a transição menopáusicas, no estudo SWAN, (27) a chance de apresentar um transtorno depressivo (diagnosticado através de entrevista clínica estruturada segundo os critérios do DSM IV) foi significativamente maior durante a

perimenopausa (razão de chances de 2,2) e a pós-menopausa (razão de chances de 3,57), em comparação a pré-menopausa. Esta associação foi independente de uso de psicotrópicos, eventos adversos de vida, características dos hormônios reprodutivos, índice de massa corporal e sintomas vasomotores.

Análises após de oito anos de seguimento da coorte *Penn Ovarian Aging* demonstraram que, em mulheres sem história de depressão, a probabilidade de apresentar um diagnóstico de transtorno depressivo foi 2,5 vezes maior na transição da menopausa, comparado com a pré-menopausa. (4)

Em relação aos sintomas depressivos, os achados também apontam para uma maior ocorrência na perimenopausa. Dados obtidos no estudo SWAN (28) mostraram um aumento consistente da razão de chances de apresentar escores mais altos de sintomas depressivos durante a transição menopáusicas (razão de chances na perimenopausa inicial e perimenopausa tardia e na pós-menopausa de 1,3 a 1,71, comparando-se com a pré-menopausa). Achados semelhantes foram reportados no *Penn Ovarian Aging*, (4) no qual sintomas depressivos apresentaram uma probabilidade quatro vezes maior de ocorrer na transição da menopausa, comparado com a pré-menopausa (razão de chances de 4,29, IC 2,39-7,72,  $p < 0,001$ ).

Poucos estudos brasileiros avaliaram a prevalência de sintomas e transtornos depressivos na transição da menopausa. Em um estudo de caso-controle realizado no Rio de Janeiro, (29) foi reportado que 18,7% da amostra apresentou diagnóstico de transtornos depressivos e, em estudo longitudinal no Maranhão, 34,3% de uma amostra de mulheres na peri e pós-menopausa tiveram estes diagnósticos. (30) Em Minas Gerais, pesquisadores encontraram, em um estudo transversal, (31) que a prevalência de sintomas depressivos em mulheres na perimenopausa foi de 46,9%.

#### 2.2.1.2 Depressão e sintomas vasomotores

A maioria dos estudos que avaliaram sintomas depressivos na perimenopausa reportaram que os sintomas vasomotores têm um papel importante na gênese e manutenção destes, seja por mecanismos fisiopatológicos comuns (declínio do estrogênio) ou por causarem alterações no sono e cognição, sintomas também referidos nos episódios depressivos.

Worsley *et al* realizaram uma revisão sistemática (32) com o objetivo de examinar as evidências da associação entre sintomas e transtornos depressivos e os sintomas vasomotores em mulheres previamente hígdas. Os resultados encontrados, a partir de importantes estudos de coorte como o SWAN e o *Penn Ovarian Aging*, foram que, de fato, a literatura suporta a associação entre sintomas depressivos e vasomotores e esta parece ser independente de fatores como idade, índice de massa corporal, estado conjugal, educação e estresse percebido. Ademais, as evidências apontam para a bidirecionalidade desta associação. Já em relação a transtornos depressivos, não foi encontrada uma associação com os sintomas vasomotores, sendo sugerido que estes podem ser associado a sintomas depressivos subsindrômicos.

No entanto, Silva *et al* (30) e Schmidt *et al* (33) reportaram, em seus estudos longitudinais, que a presença de sintomas vasomotores estava associada a transtornos depressivos. O primeiro estudo avaliou 70 mulheres atendidas em um ambulatório de climatério do Rio de Janeiro e o segundo 29 mulheres da comunidade nos Estados Unidos. Assim sendo, estes resultados devem ser interpretados com cautela devido aos possíveis vieses secundários a sua amostra e tamanho amostral.

## **2.2.2. Ansiedade**

### 2.2.2.1. Transtornos e sintomas de ansiedade na perimenopausa

Considerando-se os estudos realizados sobre ansiedade na perimenopausa, pode-se dizer que a literatura atual é caracterizada por medidas inadequadas tanto do status menopausal como dos sintomas de ansiedade. A maioria dos estudos utilizou diversas medidas breves e não-validadas para sintomas de ansiedade, cuja significância clínica é questionável, (34) e poucos avaliaram a presença de transtornos de ansiedade.

Exceções são os estudos de Li *et al* (35), que utilizaram a escala validada *Zung Anxiety Inventory*, e os estudos Bauld e Brown (2009) (36) e Tangen e Mykletun (2008) (37), que utilizaram as escalas *Depression Anxiety Stress Scales* e a *Hospital Anxiety and Depression Scale*. Nesses três estudos, tanto a prevalência



de ansiedade como os níveis de ansiedade reportados foram considerados dentro da faixa de normalidade.

Ainda em relação aos sintomas de ansiedade, Polisseni *et al*, (31) em um estudo transversal com pacientes do ambulatório do Climatério do Hospital Universitário de Juiz de Fora, encontrou uma prevalência de sintomas de ansiedade de 56,3% nas mulheres na perimenopausa. Em estudos transversais realizados nos Estados Unidos (38) e com mulheres de Beijing, (35) foram encontradas prevalências de 21% e 9%, respectivamente.

Avaliando a prevalência de transtornos de ansiedade na transição da menopausa, destaca-se o estudo de caso-controle de Veras *et al*, (29) que entrevistou 86 mulheres em atendimento no ambulatório de menopausa do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, tendo encontrado que 33,3% destas tiveram diagnóstico de transtornos de ansiedade.

O estudo de caso-controle realizado por Pacchierotti *et al* (39) reportou a prevalência de transtorno do pânico, diagnosticado através da entrevista estruturada para o DSM-IV, em mulheres acompanhadas em uma clínica de menopausa. Em uma amostra de 45 pacientes, 18% foram diagnosticadas com transtorno do pânico, das quais 62% reportaram início do transtorno no começo da menopausa e 38% reportaram piora dos sintomas nesse período. Os autores, contudo, sinalizam que pode haver sobreposição dos sintomas do transtorno do pânico com os sintomas vasomotores.

Apesar de apresentarem diferentes prevalências em relação aos sintomas e transtornos de ansiedade na transição da menopausa, a maioria dos estudos sinaliza a importância de outras variáveis associadas à presença destes sintomas que não o status hormonal; por exemplo, Freeman *et al* (40) encontraram que história prévia de depressão e estresse percebido foram preditores fortes de ansiedade, enquanto Moilanen *et al* (41) enfatizaram o papel dos fatores relacionados ao estilo de vida, como sobrepeso, sedentarismo e alto consumo de álcool. Assim, mais estudos são necessários para melhor entender a ansiedade na transição da menopausa, sendo que um fator que parece ser essencial é a associação entre os sintomas de ansiedade e os sintomas vasomotores.

#### 2.2.2.2. Ansiedade e sintomas vasomotores

Existem muitos estudos reportando a ansiedade como sendo fator de risco para a presença e maior gravidade dos sintomas vasomotores, mas esta associação é controversa. Os achados inconsistentes são, em parte, devido às variadas manifestações dos transtornos de ansiedade e da natureza dos sintomas somáticos de ansiedade, que são similares às queixas somáticas dos sintomas vasomotores, dificultando a diferenciação das duas condições. Existem poucas evidências que indicam se a ansiedade é precursora ou consequência dos sintomas vasomotores e se a ansiedade influencia a percepção das mulheres em relação ao seus sintomas, assim como se influencia o aumento de frequência destes. (42)

O estudo de coorte *Penn Ovarian Aging* (42) trouxe importantes contribuições nesse sentido. A ansiedade, especificamente em sua dimensão somática, foi fortemente associada à presença dos sintomas vasomotores na transição da menopausa, durante os 14 anos de acompanhamento. A associação seguiu sendo forte após ajustar para fatores sabidamente associados aos sintomas vasomotores, como idade, estágio da menopausa, níveis dos hormônios reprodutivos, obesidade, história de depressão, educação, etnia, estresse percebido, uso de álcool e tabagismo. Resultados similares persistiram quando examinada a associação entre ansiedade somática precedendo sintomas vasomotores nos relatos das pacientes, o que sugere que a ansiedade somática não é apenas uma medida redundante dos sintomas vasomotores, mas prediz significativamente o risco de sintomas vasomotores de intensidade moderada a grave. Quando sintomas que poderiam ser sobrepostos entre ansiedade somática e sintomas vasomotores foram removidos na análise, a associação temporal entre ansiedade somática e os sintomas vasomotores persistiu.

Estes achados fornecem informações adicionais aos estudos anteriores sobre ansiedade e sintomas vasomotores na menopausa. Em um estudo da mesma coorte *Penn Ovarian Aging*, publicado previamente, (40) as mulheres com ansiedade moderada apresentavam chance de até 3 vezes maior de reportarem sintomas vasomotores e as mulheres com ansiedade grave até 5 vezes mais chances, quando comparadas a mulheres com níveis de ansiedade dentro da normalidade. Hunter *et al*, (17) em um estudo transversal multi-nacional, encontraram uma

associação de sintomas ansiosos com a frequência e o incômodo dos sintomas vasomotores. Ademais, em um estudo proveniente do SWAN, publicado em 2005, (43) a presença de sintomas de ansiedade no baseline foi um dos fatores de risco para apresentar sintomas vasomotores durante o seguimento (OR=3.10; 95% IC=2.33 - 4.12).

Uma das explicações para a associação entre a ansiedade somática e os sintomas vasomotores seria de que sintomas vasomotores subclínicos são referidos como ansiedade erroneamente. Contudo, existe também a possibilidade de que os sintomas sejam de fato de ansiedade somática, e que esta poderia amplificar as experiências físicas como os sintomas vasomotores, o que seria consistente com o conceito de sensibilidade à ansiedade. Esta caracteriza uma condição cognitiva na qual as percepções são ligadas a sensações relacionadas à ansiedade ou sensações físicas aversivas.

#### 2.2.2.3. Sensibilidade à ansiedade

Sensibilidade à ansiedade consiste no medo da ansiedade e de sensações relacionadas, o qual surge a partir da crença errônea de que essas sensações podem ter consequências prejudiciais físicas, psicológicas ou sociais. Indivíduos com alta sensibilidade à ansiedade têm a tendência de catastrofizar sensações físicas benignas de ansiedade, como acreditar que o aumento da frequência dos batimentos cardíacos é um indicativo de um infarto agudo do miocárdio iminente. (44)

Considera-se que a sensibilidade à ansiedade é uma variável cuja diferença individual é relativamente estável, contribuindo para a aquisição do medo, comportamento evitativo, hipervigilância e transtornos de ansiedade. Empiricamente, foi demonstrado que a sensibilidade à ansiedade é diferente da tendência de experienciar sintomas de ansiedade com maior frequência (como o traço de ansiedade) e de outras variáveis de propensão ao afeto negativo (como o neuroticismo). Apesar de inicialmente ter sido conceitualizada como um fator de vulnerabilidade específico para o transtorno do pânico, recentemente a sensibilidade à ansiedade tem sido estabelecida mais amplamente como um índice de intolerância

à aflição. O papel da sensibilidade à ansiedade em relação a comportamentos impulsivos ou evitativos pode ser caracterizado como um fator de ampliação, aumentando a aversão e a necessidade de escapar ou evitar experiências de afeto negativo ou somáticas. (45)

Além da importância na explicação de ataques de pânico e transtorno do pânico, a sensibilidade à ansiedade tem sido incorporada a formulações teóricas de vários transtornos psíquicos, incluindo depressão, uso de substâncias, fobia específica, ansiedade social e dor. (44)

Sigmon *et al* (46) estudaram o impacto da sensibilidade à ansiedade na percepção dos diferentes sintomas apresentados durante o ciclo menstrual, criando a hipótese da reatividade menstrual. De acordo com esta hipótese, o aumento no foco das sensações corporais estaria associado a uma experiência mais intensa dos sintomas menstruais.

Considerando a mesma natureza biológica (mudanças hormonais) do ciclo menstrual e das mudanças que ocorrem no final do período reprodutivo, pode-se assumir que traços de personalidade e diferenças individuais na percepção dos sintomas pode ter também um papel em explicar as alterações de humor e afeto no período da perimenopausa. Muslic *et al* (47) realizaram um estudo transversal com 660 mulheres entre 35 e 52 anos, com o objetivo de entender o papel de traços de personalidade e da sensibilidade à ansiedade na determinação do nível de desconforto apresentado na perimenopausa. Os resultados do estudo demonstraram que, em mulheres de 46-52 anos, os maiores níveis de desconforto com os sintomas da perimenopausa foram observados nas mulheres com altos níveis de sensibilidade à ansiedade, sendo esta mais importante do que o traço de ansiedade.

Em um estudo longitudinal realizado em Boston, (48) 643 mulheres sem história de depressão e sem ansiedade no baseline, foram acompanhadas durante 3 anos. Nesse período, 4,5% reportaram o surgimento (35%) ou recorrência (65%) de transtornos de ansiedade. Os transtornos incluídos nas análises foram pânico (N=9), ansiedade social (N=9), ansiedade generalizada (N=7), agorafobia (N=3) e estresse pós-traumático (N=1). Como preditores prospectivos de surgimento e recorrência de

transtornos de ansiedade durante a perimenopausa, destacou-se o papel da sensibilidade à ansiedade e do neuroticismo.

Com o intuito de desenvolver e testar um modelo teórico cognitivo-comportamental que explicasse a diferença na experiência dos sintomas vasomotores em mulheres na transição da menopausa, Hunter *et al* (49) realizaram um estudo transversal com 140 mulheres aferindo amplificação somática, estresse percebido, sintomas de ansiedade e depressão, assim como as crenças sobre os sintomas vasomotores e sua frequência subjetiva e objetiva. Os resultados encontrados foram que estresse, amplificação somática e ansiedade influenciam o incômodo causado pelos sintomas vasomotores através do seu efeito nas crenças sobre os sintomas vasomotores. Ademais, a amplificação somática pode aumentar a probabilidade de detecção dos sintomas, mas também pode aumentar como os sintomas vasomotores são reportados devido a um aumento da sensibilidade e atenção seletiva a pequenas variações nas sensações termorregulatórias. O estudo encontrou também uma associação entre a frequência subjetiva dos sintomas vasomotores e as crenças a seu respeito, hipotetizando que mulheres com sintomas vasomotores mais frequentes podem desenvolver mais crenças negativas mas também aquelas com crenças negativas percebem mais sintomas vasomotores.

### 3. JUSTIFICATIVA

A perimenopausa é um período crítico na vida das mulheres, especialmente por se tratar de uma fase em que se observa o surgimento de sintomas associados à oscilação dos níveis de estrogênio e sua posterior privação. Dados da Organização Mundial de Saúde estimam que, em 2025, a expectativa de vida nos países desenvolvidos será de 81 anos e de 78 anos naqueles em desenvolvimento. (50) No Brasil, a expectativa de vida feminina aumentou de 70 anos em 1990 para 77 anos em 2009. De acordo com estimativas do DATASUS, em 2007, a população feminina brasileira totalizou mais de 98 milhões. Nesse universo, cerca de 30 milhões têm entre 35 e 65 anos, o que significa que 32% das mulheres no Brasil estão na faixa etária em que ocorre o climatério. (51) Após a menopausa, que ocorre em média aos 51 anos, as mulheres dispõem de cerca de 1/3 de suas vidas. O climatério é, portanto, importante tema de saúde pública.

Considerando-se a alta prevalência e o impacto dos transtornos mentais na população, especialmente da depressão e da ansiedade, torna-se necessário analisar os períodos do ciclo vital em que se observa aumento de sintomas e diagnósticos destes transtornos. A perimenopausa tem sido identificada como período de especial vulnerabilidade para o surgimento destes transtornos, devendo, assim, ser um foco de estudos na área da saúde mental.

A extensão de quanto a transição da menopausa está associada a uma franca síndrome depressiva tem sido um assunto controverso. Achados inconsistentes na literatura podem dever-se à heterogeneidade dos estudos: a maioria dos estudos define depressão baseado em medidas auto-aplicadas que indicam sofrimento ou sintomas depressivos, mas não indicam de maneira conclusiva o diagnóstico clínico de depressão. As escalas foram desenvolvidas para serem usadas como rastreamento e não para diagnosticar depressão. Contudo, apesar das limitações metodológicas, parece haver uma associação significativa entre a transição da menopausa e o risco para depressão, o que é corroborado por diversos estudos longitudinais que acompanharam mulheres nesta transição. (52)

No que se refere à associação entre ansiedade e a transição da menopausa, existe um menor número de estudos, o que confirma que a pouca importância e

valorização dos sintomas e transtornos de ansiedade, comparando-se à depressão, observada em outras faixas etárias, aplica-se também às mulheres na meia-idade. A hipótese de que níveis maiores de ansiedade durante a fase de transição da menopausa, evoluindo com redução após a menopausa, é amplamente proposta. Contudo, os estudos sobre ansiedade e menopausa são limitados de maneira importante devido a medidas inadequadas dos sintomas tanto de ansiedade quanto vasomotores e alguns estudos que de fato utilizaram medidas validadas reportaram níveis de ansiedade em uma faixa dentro da normalidade. Portanto, é provável que exista um aumento dos sintomas de ansiedade durante a menopausa, mas isto ainda não foi claramente demonstrado, sendo necessários estudos que avaliem a prevalência e a gravidade dos transtornos de ansiedade durante a transição da menopausa. (34)

#### 4. HIPÓTESES

- Mulheres na perimenopausa apresentarão maior prevalência de sintomas e de transtornos de depressão e ansiedade quando comparadas a mulheres de outras faixas etárias.
- Mulheres na perimenopausa que apresentam sintomas de afeto negativo reportarão sintomas vasomotores mais frequentes e/ou incômodos quando comparadas às mulheres perimenopáusicas que não apresentam sintomas de afeto negativo.
- Mulheres na perimenopausa com maiores níveis de preocupação reportarão maior frequência e/ou incômodo com os sintomas vasomotores, quando comparadas às mulheres perimenopáusicas com menores níveis de preocupação.
- Mulheres na perimenopausa com maiores níveis de sensibilidade à ansiedade reportarão maior frequência e/ou incômodo com os sintomas vasomotores, quando comparadas às mulheres perimenopáusicas com menores níveis de sensibilidade à ansiedade.



## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo Geral:**

- Investigar a prevalência de sintomas de afeto negativo e de transtornos de ansiedade e depressivo e sua associação com os sintomas vasomotores em mulheres na perimenopausa

### **5.2. Objetivos Específicos:**

- Avaliar a prevalência de sintomas e de transtornos de ansiedade em mulheres na perimenopausa
- Avaliar a prevalência de sintomas e de transtornos depressivos em mulheres na perimenopausa
- Avaliar o nível de preocupações apresentado por mulheres na perimenopausa
- Avaliar o nível de sensibilidade à ansiedade apresentado por mulheres na perimenopausa
- Avaliar o perfil sociodemográfico e de saúde de mulheres na perimenopausa
- Avaliar a frequência dos sintomas vasomotores e o grau de incômodo relacionado a estes sintomas
- Analisar a associação entre os sintomas e transtornos de ansiedade e depressão e a frequência e o incômodo dos sintomas vasomotores
- Analisar a associação entre o nível de preocupações e a frequência e o incômodo dos sintomas vasomotores
- Analisar a associação entre os níveis de sensibilidade à ansiedade e a frequência e o incômodo dos sintomas vasomotores

## **6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O estudo está de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 466/2012), tendo sido submetido ao Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, aprovado sob o número 16-0550 e financiado pelo FIPE-HCPA.

## **7. ARTIGO**

### **7.1. Carta de submissão**

02/27/2018

Dear Ms de Barros Jaeger:

Your submission entitled "Understanding the impact of negative affect and anxiety sensitivity on vasomotor symptoms during perimenopause" has been assigned the following manuscript number: MENO-D-18-00062.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author.

<https://meno.editorialmanager.com/>

Thank you for submitting your work to Menopause - The Journal of The North American Menopause Society.

Sincerely,

Katherine Graham, BA

Assistant Editor

Menopause - The Journal of The North American Menopause Society

## 7.2. Manuscrito

### **Understanding the impact of negative affect and anxiety sensitivity on vasomotor symptoms**

Marianna de Barros Jaeger, MD, Postgraduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

Camila Schorr Miná, Psychologist, Postgraduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

Sofia Alves, Medical Student, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

Gabriela Jungblut Schuh, Medical Student, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

Maria Celeste Osório Wender, MD, PhD, Postgraduate Program in Obstetrics and Gynecology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Gisele Gus Manfro, MD, PhD, Department of Psychiatry, Postgraduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

The study was funded by FIPE/HCPA.

#### **Correspondence**

Marianna Jaeger Hospital de Clínicas de Porto Alegre Ramiro Barcelos, 2350, room 2202 90035-003 Porto Alegre, RS – Brazil Phone/Fax: (+55 51) 3359-8983 Email: [mariannabjaeger@gmail.com](mailto:mariannabjaeger@gmail.com)

## Abstract

**Objective:** Vasomotor symptoms affect 60 to 80% of women during the menopausal transition, a period when a high prevalence of negative affect symptoms is also observed. Anxiety, depression and anxiety sensitivity can have an important role in explaining the distress related to the experience of vasomotor symptoms. Our aim was to evaluate the association of negative affect symptoms and vasomotor symptoms.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted with 89 perimenopausal women, aged 45-55 years. A psychiatric evaluation was carried out and clinical, gynecologic and sociodemographic information were collected, along with laboratory tests. The primary outcome was problem-rating of vasomotor symptoms, assessed by the Hot Flush Rating Scale and the main study factor was anxiety sensitivity, assessed by the Anxiety-Sensitivity Index Revised. Linear regression analyses were conducted to examine the associations of the study factors and the primary outcome and a multiple regression model was created to assess which variables were independently associated with problem-rating.

**Results:** The prevalence of anxiety and depression symptoms were 58% and 62%, respectively, and of vasomotor symptoms was 73%. Depression, anxiety and anxiety sensitivity were positively associated with problem-rating. The association of anxiety sensitivity and problem-rating remained significant after controlling for perimenopausal stage, Tirotropin, Follicle Stimulating Hormone and psychotropic medication use ( $B=0.314$ ,  $p=0.002$ ).

**Conclusions:** These findings suggest that a better understanding of the impact of anxiety sensitivity on the experience of vasomotor symptoms is needed and new strategies focusing on related thoughts and behavior may help to improve the quality of life of perimenopausal women.

**Keywords:** Negative affect, Anxiety sensitivity, Vasomotor symptoms, Perimenopause

## Introduction

Vasomotor symptoms (VMS) are characterized by hot flashes and night sweats and are considered a major and troublesome symptom of menopause, affecting 60-80% of women during the menopausal transition, especially in the late perimenopause and early postmenopausal years.<sup>1</sup> Perimenopause is also known as a period of high prevalence of negative affect symptoms: 46.9% and 56.3% of perimenopausal Brazilian women reported depression and anxiety symptoms, respectively.<sup>2</sup> Although the relationship between negative affect and VMS is not fully understood, these two factors have consistently been associated across investigations.<sup>1</sup> This association suggests that women with more depression, anxiety and general negative mood are at increased risk for reporting VMS and are more bothered by symptoms, regardless of its frequency. Alternatively, VMS may also have a negative impact on mood.<sup>3</sup> Regarding to depression, the bidirectional nature of the association with VMS is largely supported by the literature.<sup>4</sup> However, the association between anxiety and vasomotor symptoms is still controversial, since different results inquire about the presence of a direct relationship between the severity of vasomotor symptoms and anxiety symptoms.<sup>5</sup> Two main questions remain unclear: whether anxiety precede or is a consequence of hot flashes and whether anxiety can influence perceptions of hot flashes or augments the event of hot flashes.<sup>6</sup>

A possible explanation for the lack of consensus regarding to the association between anxiety and VMS is the heterogeneity of the anxiety and the vasomotor measures. Moreover, measures that confound physical and psychological symptoms would not be able to distinguish the somatic aspects of anxiety from vasomotor symptoms.<sup>5</sup> A study by Gibson *et al* (2011)<sup>3</sup> aimed to evaluate the temporal associations of VMS and negative affect in the multi-site Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). In their sample, negative affect, adjusted by same day VMS, was not associated with next day VMS. In contrast, VMS, adjusted by same day negative mood, was associated with next day negative mood. In another longitudinal analysis of data from the SWAN, Bromberger *et al* (2013)<sup>7</sup> reported that, after a 10-years follow-up, the association of frequent VMS with high levels of anxiety was significant for women with and without high anxiety at baseline, but the odds

were greater among the former women (3.56 versus 2.43). For women who did not have high levels of baseline anxiety, vasomotor symptoms increased the odds of having high anxiety across the stages of menopause transition.<sup>8</sup> A recent study from the Penn Ovarian Aging Cohort<sup>6</sup> explored the differences between affective and somatic anxiety symptoms and found that the somatic symptom dimension increased the risk of hot flashes more than 3 times (OR 3.13, 95% CI: 2.16, 4.53,  $P < 0.001$ ) in the menopause transition, in a 14-year follow-up interval. However, affective anxiety was not significantly associated with hot flashes after adjustment for other study variables. These findings were consistent with concepts that somatic anxiety and other similar anxiety constructs such as anxiety sensitivity (AS) describe a trait-like cognitive condition in which perceptions are linked with anxiety-related sensations or aversive physical sensations.

Individuals with high anxiety sensitivity are hypervigilant regarding internal stimuli and are more likely to misinterpret benign physical sensations as having harmful consequences. A study found that women with high levels of AS reported greater levels of anxiety, depression and menstrual distress across the menstrual cycle, comparing to women with low levels of AS.<sup>9</sup> Also, AS has been identified as having an important role in explaining the heightened reactions to hormonal changes exhibited by some women in menstrual distress.

The aim of this study is to explore the association between negative affect, mainly anxiety and its different components, and hot flashes and night sweats, in perimenopausal women. The primary objective is to evaluate the association between AS symptoms and the bothersome of vasomotor symptoms. Our hypothesis is that perimenopausal women with more negative affect symptoms, specifically anxiety sensitivity symptoms, will present higher problem-rating of the vasomotor symptoms.

## **Methods**

### **Procedures and participants**

This is a cross-sectional investigation that was approved by the Ethical Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a federal University Hospital

(project number 160550). Written informed consent was obtained from all participants.

Women were enrolled by the media (Internet and newspapers) between March and September of 2017. The announcements included a request for women who wanted to volunteer for a study of the menopause transition and provided an e-mail for contact. A woman was included if she was between 45 to 55 years old and was in the menopausal transition, which was defined according to the STRAW criteria: <sup>10</sup> if she menstruated within the past 12 months but had either perceived a persistent difference of 7 days or more in length of consecutive cycles or an interval of amenorrhea of 60 days or more. The exclusion criteria were comorbid diagnosis of substance abuse or psychotic episode (past or present), clinical diseases with no treatment, menopause after surgery or chemotherapy and use of hormone replacement therapy or oral contraceptive. A screening protocol was applied by phone to confirm the inclusion and exclusion criteria, then the interviews were scheduled.

At their visit to the hospital Clinical Research Center, women were interviewed by trained psychiatrist or psychologist, who asked for sociodemographic, clinical and gynecological information and evaluated the presence of psychiatric disorders, severity of anxiety and depressive symptoms and vasomotor symptoms. Also, the participants completed self-reported questionnaires regarding AS and their physical activity. Considering the importance of differential diagnosis between clinical diseases and depression and anxiety symptoms, a blood sample was collected in order to evaluate the complete blood count, Follicle Stimulant Hormone (FSH), Tireotropin (TSH) and cyanocobalamin.

## **Measurements**

Sociodemographic, clinical and gynecological information variables were collected using a structured questionnaire. The sociodemographic characteristics evaluated were age, self-reported skin color, educational level, paid employment and socioeconomic class (according to the Brazilian economic classification ABEP 2016). <sup>11</sup> Regarding clinical variables, smoking, weight profile (participants were measured by the investigators), presence of chronic disease, use of psychotropic medication



(antidepressant, antipsychotic, mood stabilizer or anxiolytic) and family history of psychiatric disorders were assessed by the researchers. Gynecological information were the presence of premenstrual syndrome before being perimenopausal, family history of vasomotor symptoms and perimenopausal stage (according to the date of the last period). Physical activity was evaluated using the **International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)- Short Form**, which assesses the intensity of different activities, including programmed exercises and house chores. This questionnaire was translated and validated to Portuguese and has a good reliability.

12

Psychiatric disorders were assessed throughout the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I), which consists on a structured and validated diagnosis interview based on DSM-IV and CID-10<sup>13</sup> psychiatric diagnosis classification, adapted by the researchers for DSM 5. It was translated and validated to Portuguese.<sup>14</sup>

The severity of anxiety and depression symptoms were evaluated using the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) and the Hamilton Depression Scale (HAM-D) respectively. The HAM-A is a 14-item clinical scale widely used that measures somatic and psychic anxiety symptoms. Inter-rater reliability has been reported as an Intraclass Correlation Coefficient of 0.74–0.96.<sup>15</sup> The scores obtained from the scale were classified as “14-17” points mild anxiety, “18-24” points moderate anxiety and 25 points and above moderate to severe anxiety.<sup>16</sup> It was translated and validated to Portuguese with good psychometric properties<sup>17</sup>.

The HAM-D investigates how the patient has been feeling in the last seven days. We used the validated version of the scale. Scores above 25 characterize severely depressed patients; between 18-24, moderately depressed patients; and between 7-17; mildly depressed patients.<sup>18</sup>

Hot flash and night sweat (HF/NS) frequency was measured with the Hot Flush Rating Scale (HFRS), which records the number of HF/NS experienced in the previous week and has good test-retest reliability ( $r = 0.8$ ) and validity, with significant correlations with daily diary recordings ( $r = 0.97$ ,  $p < 0.001$ ) for hot flushes and ( $r = 0.94$ ,  $p < 0.001$ ) for night sweats. The HFRS was derived using factor analysis with good internal consistency (Cronbach's  $\alpha = 0.9$ ) and test-retest reliability ( $r = 0.8$ ). It

was translated and adapted to Portuguese, with good internal consistency (Frequency - Cronbach's  $\alpha = 0.739$ ; Problem-Rating- Cronbach's  $\alpha = 0.912$ ). Problem-rating, the primary outcome of this study, is determined by the mean of three items: 'To what extent do you regard your flashes/sweats as a problem?'; 'How distressed do you feel about your hot flashes?'; and 'How much do your hot flashes interfere with your daily routine?'. Each item is measured on a ten-point scale, from low to high, high scores indicating more problematic hot flushes.<sup>19</sup>

The Penn State Worry Questionnaire (PSWQ) is a 16-item self-report scale with good validity for assessing the trait of worry. Internal consistency is high, and test-retest reliability is quite good.<sup>20</sup> Each item is scored 1-5, and items 1, 3, 8, 10, and 11 are reversed scored. Total is sum of all 16 items. Possible range of scores is 16-80: 16-39 low worry; 40-59 moderate worry; 60-80 high worry).<sup>21</sup> It was translated and validated to Portuguese, with good internal consistency.<sup>22</sup>

To evaluate the level of anxiety sensitivity, the main study factor, it was used the Anxiety Sensitivity Index - Revised. It consists on a likert scale from 0 (agree very little) to 4 (strongly agree). The answer to the 36 items is scored to represent the AS level. The higher the score, the more intense level of AS.<sup>23</sup> The ASI-R has been shown to display adequate criterion validity, in that patients with anxiety disorder diagnoses tend to score higher than individuals with no history of anxiety disorders. The ASI-R has demonstrated excellent internal consistency ( $\alpha = .95$ ), with all 36 items showing adequate item-total correlations.<sup>24</sup> Factorial analysis were able to identify four lower order factors: 1 - Fear of respiratory symptoms; 2 - fear of publicly observable anxiety reactions; 3 - fear of cardiovascular symptoms; and 4 - fear of cognitive dyscontrol. This scale was translated and validated to Portuguese, with good internal consistency and item-total correlation coefficients.<sup>23</sup>

## **Data Analysis**

Frequencies and percentages were used to describe categorical variables. Median and percentiles (25 and 75) or means and standard deviation were used to describe the numeric variables. Shapiro-Wilk test demonstrated that the variable of problem-rating of vasomotor symptoms did not have a normal distribution. All analyses were conducted using SPSS version 25.0.

To compare characteristics between patients with and without a diagnosis of any anxiety disorder (Panic Disorder, Agoraphobia, Social Anxiety Disorder and Generalized Anxiety Disorder),  $\chi^2$  test was used regarding the sociodemographic, gynecological and clinical factors and Independent-sample Mann-Whitney test was used to compare with the factors related to vasomotor symptoms.

To test the association between the dependent variable (problem-rating of vasomotor symptoms) and the independent variables, simple regressions were carried out. To assess which variables were independently associated with problem-rating of vasomotor symptoms, a multiple regression model was created, using the variance inflation factor to evaluate multicollinearity.

The sample size calculation considered the probability of type I error of 0.05 (bilateral) and type II error of 0.2. It was expected to find a correlation coefficient of 0.3 between anxiety and vasomotor symptoms, based on the study of Freeman et al (2003) regarding depressive symptoms<sup>25</sup>, which led to a number of 85 women. A significance level of 5% was accepted in all analyses and all tests were two-tailed.

## Results

Among the 240 women who sought the study by email, 92 were interviewed and 89 were eligible to participate in the study (one patient was not perimenopausal, one patient was not able to finish the interview and one patient received hormonal contraceptive medication). Sociodemographic, clinical and gynecological characteristics of the sample are described in table 1.

The complete psychiatric evaluation is depicted in table 2. The prevalence of anxiety symptoms in our sample was 58.43% and of diagnosis of any anxiety disorder was 39.3%. Also, 61.79% of women reported depressive symptoms and 82.35% of women presented moderate or severe worry (mean PSWQ score 50.53, SD=11.72).

Seventy three percent of women reported having vasomotor symptoms: 66.3% had hot flashes and 52.8% had night sweats. The median of vasomotor frequency was 10 per week and of problem-rating 4.33 (table 3). Women with diagnosis of any anxiety disorders had more premenstrual syndrome and

psychotropic medication use, as well as higher scores in all components of the problem-rating of vasomotor symptoms scale (extent as a problem, distress and interference with daily routine), comparing to those without anxiety disorders.

Perimenopausal stage, complete blood count, AS Index, FSH, TSH, Hamilton Anxiety Scale, Hamilton Depression Scale and number of diagnosis according to M.I.N.I. exhibited statistically significant associations with the problem-rating of VMS in unadjusted analysis (table 4). Frequency of VMS was also associated with problem-rating ( $\beta=0.505$ ,  $p<0.001$ ), predicting 25.5% of its variance. Regarding the association between problem-rating of vasomotor symptoms and AS, the  $\beta$  was 0.254,  $t=2.406$ ,  $p=0.018$ . The association between AS and frequency of VMS was not statistically significant ( $\beta =-0.032$ ,  $p=0.768$ ).

For the multivariate analysis, we excluded the Hamilton Anxiety Scale, Hamilton Depression Scale and the number of diagnosis according to the M.I.N.I. for their collinearity with the AS Index. We chose to include psychotropic medication use, although the correlation with problem-rating of vasomotor symptoms was not statistically significant in our sample, because the literature indicates that these drugs can interfere with both anxiety symptoms and vasomotor symptoms.<sup>26</sup>

After adjustment, the association between problem-rating of VMS and AS symptoms remained statistically significant ( $\beta =0.314$ ,  $t=3.185$ ,  $p=0.002$ ), controlling for perimenopausal stage, psychotropic medication use, FSH and TSH. (table 5). This model explained 26.9% of problem-rating of vasomotor symptoms variance.

## **Discussion**

In a sample of perimenopausal women, the majority reported having vasomotor symptoms with hot flashes/night sweats and considered them as dysfunctional. Moreover, more than half of the sample had depressive and anxiety symptoms. Furthermore, the diagnosis of any anxiety disorder was present in 39.3% of the studied population. Women with anxiety disorders described their vasomotor symptoms as more bothersome, more dysfunctional and distressful and with greater

interference with daily routine as compared to women without diagnosis of any anxiety disorder. A worse evaluation of problem-rating vasomotor symptoms was associated with perimenopausal stage, FSH and TSH values, depressive and anxious symptoms, number of diagnosis of psychiatric disorders and AS symptoms. An important finding was that the association of AS and problem-rating of vasomotor symptoms remained significant when adjusted for FSH, TSH, perimenopausal stage and psychotropic medication use. To our knowledge, few studies have explored the relationship between negative affect and problem-rating of vasomotor symptoms, focusing specifically in the role of AS.

Although the prevalence rates of major depression disorder and depressive symptoms in our sample are high, they are in agreement to the literature. In Brazilian studies with perimenopausal women, the prevalence of diagnosis of depression ranged from 18.7%<sup>27</sup> to 34.3%<sup>28</sup> and the prevalence of depressive symptoms was reported as being 46.9%.<sup>2</sup> In a cross-sectional study from the SWAN cohort, 68.6% of the perimenopausal women reported depressive symptoms. Likewise, the prevalence of anxiety disorders and symptoms in our study resemble the rates found by other studies. Veras et al<sup>27</sup> found that 33.3% of peri and postmenopausal Brazilian women had the diagnosis of anxiety disorders according to the M.I.N.I and the prevalence of anxiety symptoms reported by Polisseni *et al*<sup>2</sup> was 56.3%. However, studies have also found different prevalences of anxiety symptoms, from 9%<sup>29</sup> to 21%.<sup>8</sup> We hypothesize that those rates could be lower because the first study selected women from health centers and had broad inclusion criteria and the second study excluded women using psychotropic medication.

Women from our study presented slightly higher levels of AS as compared to the one found in a nonclinical sample of undergraduate American and Canadian women (ASI-R: 12.8; SD 10.5),<sup>30</sup> but lower than the mean total score of a sample of patients with primary anxiety diagnosis (ASI-R: 30.8; SD 15.3).<sup>23</sup> Since we haven't found any studies that evaluated the ASI-R in perimenopausal women, it is possible to infer that our results are more similar to nonclinical samples. When we considered the rates of worry, the majority of our sample presented moderate or severe worry (mean PSWQ score 50.53, SD=11.72), which is similar to a Brazilian study with 871

undergraduate students (mean score: 48.86; SD=10.14).<sup>22</sup> and to a Canadian study also with undergraduate women (mean 49.45, SD=14.19).<sup>31</sup> As women is known to engage in a ruminative style of coping when mildly depressed<sup>31</sup> and that worry is a core symptom of Generalized Anxiety Disorder, this finding could account for women who reported mild depressive symptoms (44.9%) as well as women with diagnosis of GAD (36%). Detecting higher levels of worry in women during the menopausal transition could identify subthreshold symptoms of anxiety and depressive disorders, giving the opportunity to health care providers to manage those symptoms through non-pharmacological treatments such as psychoeducation and mindfulness-based psychotherapies.

The prevalence of vasomotor symptoms in our sample is similar to the one found by a cross-sectional Brazilian study.<sup>28</sup> In SWAN, 60-80% of women experienced VMS during the menopausal transition<sup>1</sup> and in a cross-sectional study of women from Chile, Ecuador, Panama and Spain, 58.5% of the sample reported VMS.<sup>19</sup> More than a half of our sample reported having hot flashes and 52.8% complained of night sweats, rates that are also similar to a study of perimenopausal women from the South region of Brazil.<sup>32</sup> The frequency of hot flashes and night sweats in our study are lower than the ones found by a large study with a sample from different countries, but the results are similar in terms of problem-rating scores.<sup>19</sup> These findings could be explained by the higher rates of negative affect symptoms in our sample. Several studies also reported an association between depressive and vasomotor symptoms,<sup>28, 33, 34</sup> but few have focused on the bothersome of hot flashes and night sweats.<sup>19</sup> On the other hand, a great number of studies with anxiety found an association with VMS severity and bothersome.<sup>19, 35, 36, 37, 38</sup> Our study showed high rates of Generalized Anxiety Disorder and Social Anxiety Disorder. Since the first disorder is marked by catastrophization of situations, thoughts and body sensations and the second by hypervigilance to social and somatic clues, we can hypothesize that women with those diagnoses could have higher anxiety sensitivity, therefore being more bothered by VMS.

In our sample, problem-rating of VMS was associated with perimenopausal stage, FSH and TSH. Longitudinal studies also found an association of

perimenopausal stage and vasomotor symptoms, reporting an increase in its frequency and severity in the late perimenopausal stage.<sup>35, 39, 40, 41</sup> In the adjusted analysis, however, perimenopausal stage was not associated with problem-rating, a finding also reported by Freeman *et al*<sup>6</sup> As in our study, several researches reported an association between frequency and severity of vasomotor symptoms and FSH.<sup>1, 39, 41</sup> Since VMS occur in the context of the dramatic reproductive hormone changes of the menopausal transition (decline of estrogen levels and rise in FSH levels, stabilizing in the late transition and postmenopause),<sup>42</sup> it is possible to infer that women with higher levels of FSH would have more frequent and bothersome vasomotor symptoms. Interestingly, we found a negative association between TSH and problem-rating of vasomotor symptoms. Very few studies explored this association and most of them reported that symptoms of thyroid function abnormalities could be very similar to those of menopause, including vasomotor symptoms.<sup>43</sup> Because of the numerous interactions of thyroid hormones with most body systems and their major role in metabolism, the relationship between thyroid hormones and the pathogenesis of vasomotor symptoms requires further investigation.<sup>39</sup>

The hypothesis that women who presented higher levels of negative affect and, specifically, higher rates of AS, would be more bothered by VMS was confirmed in this study. Moreover, adjusting for biological variables (FSH and TSH), perimenopausal stage and use of psychotropic medication, the association with AS, conceptualized as a trait-like cognitive characteristic,<sup>23</sup> remained significant. This finding is consistent with the menstrual reactivity hypothesis developed by Sigmon and colleagues,<sup>9</sup> that proposes that beliefs surrounding the menstrual cycle and expectancies related to body sensations contribute to the self-report of greater menstrual distress. Muslic *et al* (2015)<sup>44</sup> tested if the reactivity hypothesis could account for the variation in the experiences of perimenopausal distress amongst middle-aged women. They reported that, in their sample, specifically in the subgroup of women aged 46-52 years, AS demonstrated an important role in explaining the perimenopausal distress experience. Focusing on vasomotor symptoms, Hunter and Chilcot (2012)<sup>45</sup> developed a cognitive behavioral model which includes four stages of experience of hot flashes and night sweats: physiological processes, symptom

perception, cognitive appraisal and behavioral reactions to symptoms. This study suggests that the level of symptom perception and somatic amplification may increase the likelihood of symptom detection, but may also increase reporting of hot flashes and night sweats due to a higher sensitivity and selective attention to small variations in thermoregulatory sensations.

Our study findings must be interpreted in the light of certain limitations. The cross-sectional design does not provide information of causal relationship of the factors. Furthermore, our sample is not large, even though our sample size has enough power to detect differences. Selection bias secondary to the means of enrollment and to the fact that it is related to an University hospital could have determined that women with higher education and more concerned about their health were interviewed. However, this study has also many strengths. We conducted a broad psychiatric evaluation assessed by trained clinicians, instead of using only self-reported questionnaires. Not only anxiety and depression symptoms severity were evaluated, but also the presence of the diagnosis of depressive and anxiety disorders. Besides, exploring the factors related to problem-rating of VMS provides important information for clinical purposes. Few researches have focused on the association of AS and VMS. Further studies with larger samples and longitudinal design are needed to explore the relationship of negative affect and the bothersome of VMS, understanding the role of AS.

Based on our findings, it is possible to conclude that evaluation of women seeking treatment for VMS should include assessment of negative affect symptoms. Moreover, the early identification of women with higher levels of AS and VMS would allow caregivers to develop new strategies aiming to interfere in those symptoms like cognitive behavioral techniques, reducing the burden of all psychological and somatic changes brought by the menopausal transition.



## Tables

Table 1 – Characteristics of the sample and comparisons of women with and without anxiety diagnosis

Characteristics	N (%)	With anxiety diagnosis N (%)	Without anxiety diagnosis N (%)	P-value
Skin color				1.0
White	77 (86.5)	31 (40.3)	46 (59.7)	
Nonwhite	12 (13.5)	4 (33.3)	8 (66.7)	
Marital status				1.0
With partner	62 (69.7)	24 (38.7)	38 (61.3)	
Without partner	27 (30.3)	11 (40.7)	16 (59.3)	
Education				0.692
0-8 y	6 (6.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	
9-11 y	33 (37.1)	15 (45.4)	18 (54.6)	
12 y or more	50 (56.2)	18 (36)	32 (64)	
Paid employment				0.339
With	64 (71.9)	23 (35.9)	41 (64.1)	
Without	25 (28.1)	12 (48)	13 (52)	
Sociodemographic class				0.367
A	13 (14.6)	3 (23.1)	10 (76.9)	

	B1	18 (20.2)	10 (55.5)	8 (44.5)	
	B2	27 (30.3)	10 (37)	17 (63)	
	C1	21 (23.6)	7 (33.3)	14 (66.7)	
	C2	9 (10.1)	5 (55.6)	4 (44.4)	
	D -E	1 (1.1)	0 (0)	1 (1)	
Smoking					1.0
	Nonsmoker	83 (93.3)	33 (39.8)	50 (60.2)	
	Smoker	6 (6.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	
Physical activity (IPAQ) (N=83)					1.0
	Active	69 (83.1)	27 (39.1)	42 (60.9)	
	Sedentary	14 (16.9)	6 (42.9)	8 (57.1)	
Weight profile					0.290
	Normal weight (BMI 18,5- 24,9 kg/m <sup>2</sup> )	24 (26.9)	9	15	
	Overweight (BMI 25-29,9 kg/m <sup>2</sup> )	33 (37.1)	10	23	
	Obese (BIM > or = 30)	32 (36)	16	16	
Chronic disease					0.829
	Yes	50 (56.2)	19 (38)	31 (62)	
	No	39 (43.8)	16 (41)	23 (59)	
Use of psychotropic medication					0.032
	Yes	19 (21.3)	12 (63.2)	7 (38.8)	

	No	70 (78.7)	23 (32.9)	47 (67.1)	
Premenstrual syndrome					0.046
	Yes	54 (60.7)	26 (48.1)	28 (51.9)	
	No	35 (39.3)	9 (25.7)	26 (74.3)	
Family history of vasomotor symptoms					0.368
	Yes	58 (65.2)	25 (43.1)	33 (56.9)	
	No	31 (34.8)	10 (32.3)	21 (67.7)	
Family history of psychiatric disorders					0.829
	Yes	40 (44.9)	15 (37.5)	25 (62.5)	
	No	49 (55.1)	20 (40.8)	29 (59.2)	
Perimenopausal stage					0.521
	Early	39 (44.3)	14 (35.9)	25 (64.1)	
	Late	49 (55.7)	21 (42.9)	28 (57.1)	

Table 2 – Psychiatric characteristics evaluation

Measurement	N (%)
<b>Mini-International Neuropsychiatric Interview (n=89)</b>	
Major Depressive Episode – current	22 (24.7)
Major Depressive Episode – previous	27 (30.3)
Persistent depression	9 (10.1)
Suicide risk	1 (1.1)
Bipolar Disorder type I	2 (2.2)
Bipolar Disorder type II	1 (1.1)
Panic Disorder	5 (5.6)
Agoraphobia	14 (15.7)
Social Anxiety Disorder	17 (19.1)
Obsessive-Compulsive Disorder	2 (2.2)
Post-Traumatic Stress Disorder	1 (1.1)
Compulsive Eating disorder	3 (3.4)
Generalized Anxiety Disorder	32 (36)
Any anxiety disorder	35 (39.3)
<b>Hamilton Anxiety Scale (n=89)</b>	
No anxiety	37 (41.6)
Mild anxiety	14 (15.7)
Moderate anxiety	15 (16.9)
Moderate – Severe anxiety	23 (25.8)
<b>Hamilton Depression Scale (n=89)</b>	
No depression	34 (38.2)

---

Mild depression	40 (44.9)
Moderate depression	12 (13.5)
Severe depression	3 (3.4)
Anxiety Sensitivity Index - R (n=86)– Median (percentiles 25/75)	14 (5/46)
Factor I – Fear of Respiratory Symptoms (n=84)	4.5 (1/16.75)
Factor II – Fear of Publicly Observable Anxiety Reactions (n=82)	6 (2/13)
Factor III – Fear of Cardiovascular Symptoms (n=84)	3 (0/15.75)
Factor IV – Fear of Cognitive Dyscontrol (n=84)	2 (0/7)
Penn State Worry Questionnaire (n=85)	
Low worry	15 (17.6)
Moderate worry	49 (57.6)
Severe worry	21 (24.7)

---

Table 3 – Vasomotor symptoms

	N (%)	With anxiety diagnosis N (%)	Without anxiety diagnosis N (%)	P-value
Hot flashes and night sweats	65 (73)	27 (41.5)	38 (58.5)	0.626
Hot flashes	59 (66.3)	24 (40.7)	35 (59.3)	0.820
Night sweats	47 (52.8)	21 (44.7)	26 (55.3)	0.288
<b>Hot flush Rating Scale</b>				
Hot flashes frequency (per week; median [percentiles 25/75])	6 (0/21)	6 (0/21)	6 (0/21)	0.668
Night sweats frequency (per week; median [p25/p75])	1.0 (0/13)	3 (0/15)	0 (0/7.5)	0.202
Hot flashes and night sweats frequency (per week; median [p25/p75])	10 (0/35)	10 (1/35)	10 (0/35.75)	0.983
Rating of extent as a problem (median [p25/p75])	5.0 (1.0/8.0)	8 (1/9)	4.5 (1/8)	0.041
Rating of distress (median [p25/p75])	5 (1.0/8.0)	7 (1/8)	3.5 (1/6)	0.015
Rating of interference with daily routine (median [p25/p75])	2.0 (1.0/7.0)	5 (1/8)	1 (1/5)	0.019
Problem-rating (median [p25/p75])	4.33 (1/7.33)	6.33 (1/8)	3.67 (1/6.42)	0.016

Table 4 - Results from the simple regression of the study factors and the primary outcome<sup>a</sup>

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		
	B	Standard Error	$\beta$	t	P-value
Perimenopausal stage	1.305	.631	.218	2.068	.042
Complete blood count	2.050	.912	.235	2.247	.027
Anxiety Sensitivity Index	.025	.011	.254	2.406	.018
FSH	.026	.009	.296	2.888	.005
TSH	-.972	.302	-.326	-3.216	.002
Hamilton Anxiety Scale	.141	.028	.480	5.109	.000
Hamilton Depression Scale	.145	.045	.325	3.211	.002
Number of diagnosis on M.I.N.I	.606	.200	.310	3.037	.003
Penn State Worry Questionnaire	.039	.028	.153	1.409	.163
Psychotropic medication use	.493	.779	.068	.633	.528

<sup>a</sup> Problem-Rating of vasomotor symptoms

Table 5 - Results from the multiple regression of the chosen study factors and the primary outcome<sup>a</sup>

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		
	B	Standard Error	$\beta$	t	P-value
(Constant)	3.563	1.140		3.126	.002
Perimenopausal stage	.803	.621	.134	1.292	.200
FSH	.021	.009	.242	2.328	.022
TSH	-.993	.299	-.328	-3.325	.001
Anxiety Sensitivity Index	.031	.010	.314	3.185	.002
Psychotropic medication use	-.286	.701	-.040	-.407	.685

<sup>a</sup>Problem-rating of vasomotor symptoms



## References

1. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(3):489-501. doi:10.1016/j.ogc.2011.05.006
2. Polisseni ÁF, Araújo DAC de, Polisseni F, et al. Depressão e ansiedade em mulheres climatéricas: fatores associados. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia.* 2009;31(1):28-34. doi:10.1590/S0100-72032009000100006
3. Gibson CJ, Thurston RC, Bromberger JT, Kamarck T, Matthews KA. Negative affect and vasomotor symptoms in the Study of Women's Health Across the Nation Daily Hormone Study. *Menopause N Y N.* 2011;18(12):1270-1277. doi:10.1097/gme.0b013e3182230e42
4. Worsley R, Bell R, Kulkarni J, Davis SR. The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause: A systematic review. *Maturitas.* 2014;77(2):111-117. doi:10.1016/j.maturitas.2013.11.007
5. Bryant C, Judd FK, Hickey M. Anxiety during the menopausal transition: A systematic review. *J Affect Disord.* 2012;139(2):141-148. doi:10.1016/j.jad.2011.06.055
6. Freeman EW, Sammel MD. Anxiety as a risk factor for menopausal hot flashes: evidence from the Penn Ovarian Aging cohort. *Menopause.* 2016;23(9):942-949. doi:10.1097/GME.0000000000000662
7. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang Y, et al. Does risk for anxiety increase during the menopausal transition? Study of Women's Health Across the Nation: *Menopause J North Am Menopause Soc.* January 2013:1. doi:10.1097/gme.0b013e3182730599
8. Hantsoo L, Epperson CN. Anxiety Disorders Among Women: A Female Lifespan Approach. *Focus Am Psychiatr Publ.* 2017;15(2):162-172. doi:10.1176/appi.focus.20160042
9. Sigmon ST, Dorhofer DM, Rohan KJ, Boulard NE. The impact of anxiety sensitivity, bodily expectations, and cultural beliefs on menstrual symptom reporting: a test of the menstrual reactivity hypothesis. *J Anxiety Disord.* 2000;14(6):615-633.
10. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159-1168. doi:10.1210/jc.2011-3362
11. Critério Brasil - ABEP. <http://www.abep.org/criterio-brasil>. Accessed January 17, 2018.

12. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-1395. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
13. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33-57.
14. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(3):106-115. doi:10.1590/S1516-44462000000300003
15. Shear MK, Vander Bilt J, Rucci P, et al. Reliability and validity of a structured interview guide for the Hamilton Anxiety Rating Scale (SIGH-A). *Depress Anxiety.* 2001;13(4):166-178.
16. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-55.
17. Araújo DeSousa D, Luiz Moreno A, Gauer G, Gus Manfro G, Helena Koller S. Revisão sistemática de instrumentos para avaliação de ansiedade na população brasileira. *Aval Psicológica.* 2013;12(3). <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=335030096015>. Accessed February 15, 2018.
18. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, et al. Hamilton Scale: study of the psychometric characteristics in a sample from Southern Brazil. *J Bras Psiquiatr.* 2014;63(4):281-289. doi:10.1590/0047-2085000000036
19. Hunter MS, Gupta P, Chedraui P, et al. The International Menopause Study of Climate, Altitude, Temperature (IMS-CAT) and vasomotor symptoms. *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2013;16(1):8-16. doi:10.3109/13697137.2012.699563
20. Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL, Borkovec TD. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther.* 1990;28(6):487-495.
21. Fresco DM, Mennin DS, Heimberg RG, Turk CL. Using the Penn State Worry Questionnaire to identify individuals with generalized anxiety disorder: a receiver operating characteristic analysis. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2003;34(3-4):283-291. doi:10.1016/j.jbtep.2003.09.001
22. Castillo C, Macrini L, Cheniaux E, Landeira-Fernandez J. Psychometric properties and latent structure of the Portuguese version of the Penn State Worry Questionnaire. *Span J Psychol.* 2010;13(1):431-443.
23. Escocard MRPG, Fioravanti-Bastos ACM, Landeira-Fernandez J. Anxiety Sensitivity Factor Structure Among Brazilian Patients with Anxiety Disorders. *J Psychopathol Behav Assess.* 2008;31(3):246-255. doi:10.1007/s10862-008-9103-3

24. Arnau R, Broman-Fulks J, Green B, Berman M. The Anxiety Sensitivity Index—Revised. *Assessment*. 2009;16:165-180. doi:10.1177/1073191108328809
25. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Martin P. Psychometric properties of a menopausal symptom list. *Menopause N Y N*. 2003;10(3):258-265.
26. Jacob JA. Can Nonhormonal Treatments Dial Down the Heat During Menopause? *JAMA*. 2016;315(1):14-16. doi:10.1001/jama.2015.15910
27. Veras AB, Rassi A, Yukizaki LMG, Novo LD, Franco FS, Nardi AE. Impacto dos transtornos depressivos e ansiosos sobre as manifestações da menopausa. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*. 2007;29(3):315-320. doi:10.1590/S0101-81082007000300011
28. Silva M-NM da, Brito LMO, Chein MB da C, Brito LGO, Navarro PA de AS. Depressão em mulheres climatéricas: análise de mulheres atendidas ambulatorialmente em um hospital universitário no Maranhão. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*. 2008;30(2):150-154. doi:10.1590/S0101-81082008000300011
29. Li Y, Yu Q, Ma L, Sun Z, Yang X. Prevalence of depression and anxiety symptoms and their influence factors during menopausal transition and postmenopause in Beijing city. *Maturitas*. 2008;61(3):238-242. doi:10.1016/j.maturitas.2008.09.002
30. Taylor S, Zvolensky MJ, Cox BJ, et al. Robust dimensions of anxiety sensitivity: development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychol Assess*. 2007;19(2):176-188. doi:10.1037/1040-3590.19.2.176
31. Robichaud M, Dugas MJ, Conway M. Gender differences in worry and associated cognitive-behavioral variables. *J Anxiety Disord*. 2003;17(5):501-516. doi:10.1016/S0887-6185(02)00237-2
32. Oppermann K, Fuchs SC, Donato G, Bastos CA, Spritzer PM. Physical, psychological, and menopause-related symptoms and minor psychiatric disorders in a community-based sample of Brazilian premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women. *Menopause N Y N*. 2012;19(3):355-360. doi:10.1097/gme.0b013e31822ba026
33. Flores-Ramos M, Heinze G, Silvestri-Tomassoni R. Association between depressive symptoms and reproductive variables in a group of perimenopausal women attending a menopause clinic in México City. *Arch Womens Ment Health*. 2010;13(1):99-105. doi:10.1007/s00737-009-0107-0
34. Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell S. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause N Y N*. 2008;15(2):223-232. doi:10.1097/gme.0b013e3181450fc2
35. Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal Analysis of the Association Between Vasomotor Symptoms and Race/Ethnicity Across the Menopausal

- Transition: Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Public Health*. 2006;96(7):1226-1235. doi:10.2105/AJPH.2005.066936
36. Seritan AL, Iosif A-M, Park JH, DeatherageHand D, Sweet RL, Gold EB. Self-reported anxiety, depressive, and vasomotor symptoms: a study of perimenopausal women presenting to a specialized midlife assessment center. *Menopause N Y N*. 2010;17(2):410-415. doi:10.1097/gme.0b013e3181bf5a62
  37. Thurston RC, Bromberger JT, Joffe H, et al. Beyond frequency: who is most bothered by vasomotor symptoms? *Menopause*. 2008;15(5):841-847. doi:10.1097/gme.0b013e318168f09b
  38. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S, Ferdousi T. The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. *Menopause N Y N*. 2005;12(3):258-266.
  39. Ziv-Gal A, Flaws JA. Factors That May Influence the Experience of Hot Flashes by Healthy Middle-Aged Women. *J Womens Health*. 2010;19(10):1905-1914. doi:10.1089/jwh.2009.1852
  40. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924-932. doi:10.1097/GME.000000000000196
  41. Mitchell ES, Woods NF. Hot flush severity during the menopausal transition and early postmenopause: beyond hormones. *Climacteric*. 2015;18(4):536-544. doi:10.3109/13697137.2015.1009436
  42. Santoro N, Randolph JF. Reproductive Hormones and the Menopause Transition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):455-466. doi:10.1016/j.ogc.2011.05.004
  43. Oi N, Ohi K. Comparison of the symptoms of menopause and symptoms of thyroid disease in Japanese women aged 35-59 years. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2013;16(5):555-560. doi:10.3109/13697137.2012.717995
  44. Muslić L, Jokić-Begić N. The experience of perimenopausal distress: examining the role of anxiety and anxiety sensitivity. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2016;37(1):26-33. doi:10.3109/0167482X.2015.1127348
  45. Hunter MS, Chilcot J. Testing a cognitive model of menopausal hot flashes and night sweats. *J Psychosom Res*. 2013;74(4):307-312.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No cenário atual, em que a Psiquiatria busca compreender o comportamento humano e os transtornos mentais de maneira mais ampla e completa, valorizando avaliações moleculares, genéticas e neurocircuitárias, como proposto pelo RDoC, o estudo da relação entre fatores psicológicos, somáticos e hormonais revela-se de suma importância. Nesse sentido, mapear os períodos de maior vulnerabilidade para transtornos psiquiátricos no ciclo vital de homens e mulheres permite o desenvolvimento de pesquisas que explorem os fatores relacionados e, posteriormente, de estratégias de prevenção primária e secundária mais eficazes para tais transtornos. A perimenopausa, com seu panorama de alterações hormonais, tem sido descrita como uma “janela de vulnerabilidade” especialmente para transtornos de depressão e ansiedade, de cujos prejuízos funcionais e sociais são amplamente reconhecidos. A alta prevalência de sintomas e transtornos de ansiedade e depressão na amostra do estudo, similar às taxas encontradas na literatura, é coerente com este conceito.

O principal achado deste estudo foi demonstrar que fatores psicológicos como sintomas de afeto negativo são determinantes para a qualidade da experiência da transição da menopausa, sendo os sintomas vasomotores especialmente importantes. Enquanto algumas mulheres apresentam sintomas vasomotores frequentes e conseguem lidar melhor com o desconforto físico e social relacionados a estes, mulheres que apresentam sintomas de afeto negativo tendem a reportar maior incômodo com os fogachos e sudorese noturna, mesmo quando estes sintomas são menos frequentes. A interpretação subjetiva dos sintomas vasomotores, portanto, é um ponto chave no entendimento do impacto causado por estes na vida das mulheres na perimenopausa.

Buscando compreender esta relação, a sensibilidade à ansiedade surge como um possível fator significativo, visto que, enquanto traço cognitivo estável responsável pela interpretação catastrófica de sensações físicas, poderia diferenciar as mulheres com maior ou menor tendência a apresentarem maior incômodo com os sintomas vasomotores. Tal hipótese foi confirmada por este estudo, tendo demonstrado, além disso, que a sensibilidade à ansiedade está associada ao incômodo dos sintomas vasomotores independentemente de fatores como o estágio

da perimenopausa, níveis hormonais (TSH e FSH) e uso de medicamentos psicotrópicos.

Outra hipótese que surge em relação à sensibilidade à ansiedade é de que esta poderia ser mediadora da associação dos sintomas de ansiedade com o incômodo dos sintomas vasomotores. Esta hipótese foi testada, porém não foi incluída no artigo, não tendo sido confirmada pelas análises estatísticas, tampouco quando foram utilizados os quatro fatores da Escala de Sensibilidade à Ansiedade.

O papel de outros hormônios, como o Estradiol e o Cortisol, não foi explorado por este estudo, uma vez que os níveis do primeiro apresentam um comportamento errático na perimenopausa e do segundo, além de não ter uma associação clara com os sintomas vasomotores, principal objeto deste estudo, exigiria medidas como curva de Cortisol ou teste de estresse, os quais fogem do escopo de um estudo transversal.

Outro ponto importante do estudo foi a avaliação do nível de preocupação apresentado pelas mulheres na perimenopausa. Apesar de não ter sido diretamente associado ao grau de incômodo gerado pelos sintomas vasomotores, o fato de mais de 80% da amostra ter reportado apresentar níveis moderados ou graves de preocupação chama a atenção. Possivelmente, o nível de preocupação esteja mais relacionado a fatores cognitivos do que propriamente somáticos. Deve-se ter em mente que a transição da menopausa também é marcada por fatores estressores inerentes às mudanças de papel das mulheres nesta fase (cuidado com os pais idosos e com os filhos; ninho vazio; aposentadoria) e à falta de controle sobre as modificações físicas secundárias ao envelhecimento. Não por acaso, cerca de 45% da amostra apresentaram sintomas depressivos leves e 36% tiveram diagnóstico de Transtorno de Ansiedade Generalizada.

O fato de ser um estudo transversal, do tamanho amostral não ser considerado como grande e de que mulheres com um maior número de anos de estudo foram entrevistadas são algumas das limitações do estudo. Contudo, o fato de ter aplicado medidas validadas e amplamente utilizadas na avaliação psiquiátrica e de ter focado em diferentes componentes da ansiedade, como nível de preocupações e sensibilidade à ansiedade, são pontos fortes a serem considerados.

Os achados deste estudo apresentam uma alta relevância do ponto de vista

clínico. Uma porção cada vez maior da população será composta por mulheres na transição da menopausa e pós-menopausa, sendo necessário ampliar e melhorar as estratégias de atendimento destas mulheres. O rastreamento de transtornos de ansiedade e depressão através de instrumentos simples em mulheres na perimenopausa e a implementação de tratamentos eficazes para tais podem reduzir significativamente o desconforto trazido pelos sintomas vasomotores. Ademais, abordagens não farmacológicas como psicoeducação e técnicas cognitivo-comportamentais podem reduzir o efeito prejudicial da sensibilidade à ansiedade, como já realizado para outros transtornos, permitindo que as mulheres reduzam o foco em seus sintomas somáticos e vivenciem a transição da menopausa de maneira mais leve e saudável.

## 9. REFERÊNCIAS

1. Autores V. DSM 5. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Edição: 5ª. Artmed; 2014.
2. Vesco KK, Haney EM, Humphrey L, Fu R, Nelson HD. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. *Climacteric J Int Menopause Soc.* dezembro de 2007;10(6):448–65.
3. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang Y, Randolph JF, Avis NE, Gold EB, et al. Does risk for anxiety increase during the menopausal transition? Study of Women's Health Across the Nation: Menopause J North Am Menopause Soc. janeiro de 2013;1.
4. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry.* abril de 2006;63(4):375–82.
5. Gyllstrom ME, Schreiner PJ, Harlow BL. Perimenopause and depression: strength of association, causal mechanisms and treatment recommendations. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* abril de 2007;21(2):275–92.
6. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 16 de fevereiro de 2012;97(4):1159–68.
7. Sinopsys - Ciclo de vida da mulher: intervenção cognitivo-comportamental na saúde e na doença [Internet]. [citado 16 de setembro de 2016]. Disponível em: <https://www.sinopsyseditora.com.br/site/livros/ciclo-de-vida-da-mulher-intervencao-cognitivo-comportamental-na-saude-e-na-doenca-379>
8. Cray LA, Woods NF, Herting JR, Mitchell ES. Symptom Clusters during the Late Reproductive Stage through the Early Postmenopause: Observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause N Y N.* agosto de 2012;19(8):864–9.
9. Woods NF, Hohensee C, Carpenter JS, Cohen L, Ensrud K, Freeman EW, et al. Symptom clusters among MsFLASH clinical trial participants. *Menopause N Y N.* fevereiro de 2016;23(2):158–65.
10. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavioral correlates. *Obstet Gynecol.* janeiro de 2008;111(1):127–36.
11. Oppermann K, Fuchs SC, Donato G, Bastos CA, Spritzer PM. Physical, psychological, and menopause-related symptoms and minor psychiatric disorders in a community-based sample of Brazilian premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women. *Menopause N Y N.* março de 2012;19(3):355–60.



12. Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause N Y N.* junho de 2009;16(3):453–7.
13. Gjelsvik B, Rosvold EO, Straand J, Dalen I, Hunskaar S. Symptom prevalence during menopause and factors associated with symptoms and menopausal age. Results from the Norwegian Hordaland Women's Cohort study. *Maturitas.* dezembro de 2011;70(4):383–90.
14. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* setembro de 2011;38(3):489–501.
15. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF, Crawford SL, El Khoudary SR, Gold EB, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition: *Menopause.* julho de 2016;1.
16. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause.* setembro de 2014;21(9):924–32.
17. Hunter MS, Gupta P, Chedraui P, Blümel JE, Tserotas K, Aguirre W, et al. The International Menopause Study of Climate, Altitude, Temperature (IMS-CAT) and vasomotor symptoms. *Climacteric J Int Menopause Soc.* fevereiro de 2013;16(1):8–16.
18. Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health* 2002. abril de 2016;25(4):332–9.
19. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Pien GW, Nelson DB, et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol.* agosto de 2007;110(2 Pt 1):230–40.
20. Freeman EW, Sammel MD. Anxiety as a risk factor for menopausal hot flashes: evidence from the Penn Ovarian Aging cohort. *Menopause.* setembro de 2016;23(9):942–9.
21. Oi N, Ohi K. Comparison of the symptoms of menopause and symptoms of thyroid disease in Japanese women aged 35-59 years. *Climacteric J Int Menopause Soc.* outubro de 2013;16(5):555–60.
22. Sowers M, Luborsky J, Perdue C, Araujo KLB, Goldman MB, Harlow SD, et al. Thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations and menopausal status in women at the mid-life: SWAN. *Clin Endocrinol (Oxf).* março de 2003;58(3):340–7.
23. Woods NF, Carr MC, Tao EY, Taylor HJ, Mitchell ES. Increased urinary cortisol levels during the menopausal transition. *Menopause N Y N.* abril de 2006;13(2):212–21.
24. Knight JM, Avery EF, Janssen I, Powell LH. Cortisol and depressive

- symptoms in a population-based cohort of midlife women. *Psychosom Med.* novembro de 2010;72(9):855–61.
25. NIMH » Definitions of the RDoC Domains and Constructs [Internet]. [citado 9 de fevereiro de 2018]. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/definitions-of-the-rdoc-domains-and-constructs.shtml>
  26. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder [Internet]. *The Canadian Journal of Psychiatry.* [citado 15 de setembro de 2016]. Disponível em: <http://cpa.sagepub.com/content/61/9/588.long>
  27. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang Y-F, Cyranowski JM, Brown C, Matthews KA. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med.* setembro de 2011;41(9):1879–88.
  28. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, Brockwell S, Avis NE, Kravitz HM, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition. *J Affect Disord.* novembro de 2007;103(1–3):267–72.
  29. Veras AB, Rassi A, Yukizaki LMG, Novo LD, Franco FS, Nardi AE. Impacto dos transtornos depressivos e ansiosos sobre as manifestações da menopausa. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul.* dezembro de 2007;29(3):315–20.
  30. Silva M-NM da, Brito LMO, Chein MB da C, Brito LGO, Navarro PA de AS. Depressão em mulheres climatéricas: análise de mulheres atendidas ambulatorialmente em um hospital universitário no Maranhão. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul.* agosto de 2008;30(2):150–4.
  31. Polisseni ÁF, Araújo DAC de, Polisseni F, Junior M, Alberto C, Polisseni J, et al. Depressão e ansiedade em mulheres climatéricas: fatores associados. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia.* janeiro de 2009;31(1):28–34.
  32. Worsley R, Bell R, Kulkarni J, Davis SR. The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause: A systematic review. *Maturitas.* fevereiro de 2014;77(2):111–7.
  33. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry.* dezembro de 2004;161(12):2238–44.
  34. Bryant C, Judd FK, Hickey M. Anxiety during the menopausal transition: A systematic review. *J Affect Disord.* julho de 2012;139(2):141–8.
  35. Li Y, Yu Q, Ma L, Sun Z, Yang X. Prevalence of depression and anxiety symptoms and their influence factors during menopausal transition and postmenopause in Beijing city. *Maturitas.* 20 de novembro de 2008;61(3):238–42.
  36. Bauld R, Brown RF. Stress, psychological distress, psychosocial factors,

- menopause symptoms and physical health in women. *Maturitas*. 20 de fevereiro de 2009;62(2):160–5.
37. Tangen T, Mykletun A. Depression and anxiety through the climacteric period: an epidemiological study (HUNT-II). *J Psychosom Obstet Gynaecol*. junho de 2008;29(2):125–31.
  38. Hantsoo L, Epperson CN. Anxiety Disorders Among Women: A Female Lifespan Approach. *Focus Am Psychiatr Publ*. 2017;15(2):162–72.
  39. Claudia P, Andrea C, Chiara C, Stefano L, Giuseppe M, Vincenzo DL, et al. Panic disorder in menopause: a case control study. *Maturitas*. 15 de junho de 2004;48(2):147–54.
  40. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S, Ferdousi T. The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. *Menopause N Y N*. junho de 2005;12(3):258–66.
  41. Moilanen J, Aalto A-M, Hemminki E, Aro AR, Raitanen J, Luoto R. Prevalence of menopause symptoms and their association with lifestyle among Finnish middle-aged women. *Maturitas*. dezembro de 2010;67(4):368–74.
  42. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, et al. Longitudinal Analysis of the Association Between Vasomotor Symptoms and Race/Ethnicity Across the Menopausal Transition: Study of Women’s Health Across the Nation. *Am J Public Health*. julho de 2006;96(7):1226–35.
  43. Arnau R, Broman-Fulks J, Green B, Berman M. The Anxiety Sensitivity Index—Revised. *Assessment*. 1º de junho de 2009;16:165–80.
  44. Otto MW, Eastman A, Lo S, Hearon BA, Bickel WK, Zvolensky M, et al. Anxiety sensitivity and working memory capacity: Risk factors and targets for health behavior promotion. *Clin Psychol Rev*. novembro de 2016;49:67–78.
  45. Sigmon ST, Dorhofer DM, Rohan KJ, Boulard NE. The impact of anxiety sensitivity, bodily expectations, and cultural beliefs on menstrual symptom reporting: a test of the menstrual reactivity hypothesis. *J Anxiety Disord*. dezembro de 2000;14(6):615–33.
  46. Muslić L, Jokić-Begić N. The experience of perimenopausal distress: examining the role of anxiety and anxiety sensitivity. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2016;37(1):26–33.
  47. Calkins AW, Otto MW, Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Hearon BA, et al. Psychosocial predictors of the onset of anxiety disorders in women: Results from a prospective 3-year longitudinal study. *J Anxiety Disord*. dezembro de 2009;23(8):1165–9.
  48. Hunter MS, Chilcot J. Testing a cognitive model of menopausal hot flashes and night sweats. *J Psychosom Res*. abril de 2013;74(4):307–12.

49. Menopausa - o Que Você Precisa Saber - 2ª Ed. 2014 [Internet]. Default Store View. [citado 15 de setembro de 2016]. Disponível em: <http://www.saraiva.com.br/menopausa-o-que-voce-precisa-saber-2-ed-2014-8117432.html>
50. MANUAL DE ATENÇÃO À MULHER NO CLIMATÉRIO/MENOPAUSA [Internet]. Bibliofarma. 2015 [citado 11 de fevereiro de 2018]. Disponível em: <http://bibliofarma.com/manual-de-atencao-a-mulher-no-climateriomenopausa/>
51. Cohen LS, Soares CN, Joffe H. Diagnosis and management of mood disorders during the menopausal transition. Am J Med. 19 de dezembro de 2005;118 Suppl 12B:93–7.

## **10. DIVULGAÇÃO PARCIAL DOS RESULTADOS**

### **10.1 Eventos**

#### **10.1.1 Pôster**

- Apresentação de trabalho no evento: 37ª Semana Científica do HCPA: Alves SG, Jaeger MB, Gosmann NP, Miná CS, Manfro GG. Associação entre a ansiedade e os sintomas da perimenopausa e mediação pela Sensibilidade à Ansiedade: uma análise preliminar, 2017

## 11. PERSPECTIVAS

A experiência da transição da menopausa pode estar associada a um alto grau de sofrimento para algumas mulheres. Nesse sentido, julgamos importante dar continuidade a esse trabalho na tentativa de ter um maior conhecimento sobre o assunto e poder ajudar de alguma forma o maior número de mulheres.

O estudo das diferentes dimensões da qualidade de vida das mulheres na perimenopausa e o foco em outros sintomas característicos deste período, como alterações sexuais, relacionando com sintomas de afeto negativo, propiciará um entendimento mais completo do impacto das mudanças físicas e psíquicas desta fase.

Além disso, é necessário explorar as alterações das funções executivas como memória e atenção, visto que são queixas comuns das mulheres no climatério.

Por fim, um estudo com o objetivo de intervir nas distorções cognitivas e nos comportamentos disfuncionais característicos das mulheres que apresentam sintomas vasomotores e de afeto negativo através de técnicas cognitivo-comportamentais poderia criar uma alternativa de tratamento não-farmacológico para esta população.

## **12. APÊNDICE**

### **12.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**Projeto GPPG nº 16-0550**

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

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

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação, que serão realizados no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA, são os seguintes: participar de uma entrevista com um pesquisador e responder por escrito a questionários que avaliam a presença de sintomas relacionados à menopausa, de ansiedade, depressão, atenção, irritabilidade, além de fornecer amostras de sangue para a realização de exames laboratoriais. Serão coletados cerca de 15mL de sangue (o equivalente a 1 colher de sopa), para avaliar a presença de alterações nos níveis de algumas substâncias no sangue, que podem estar relacionadas aos sintomas pesquisados. As amostras de sangue serão encaminhadas para análise no HCPA e descartadas após sua utilização.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa, porém pode haver algum desconforto para responder as perguntas, no preenchimento dos questionários e na coleta de sangue. Em relação ao preenchimento dos questionários, o tempo médio de resposta deverá ser de 1 hora e 30 minutos e você pode ficar cansado ou se sentir constrangido por responder perguntas sobre os próprios sentimentos. A coleta do sangue pode trazer algum desconforto ou leve dor no momento da coleta, bem como ocasionar um hematoma (mancha roxa) no local que deverá desaparecer em alguns dias.

Não há benefícios diretos pela participação na pesquisa, mas o participante terá disponível o resultado de uma avaliação clínica psiquiátrica e psicológica estruturada, além de obter os resultados de seus exames de sangue. Também, espera-se conhecer melhor a apresentação de transtornos e sintomas psiquiátricos na perimenopausa, o que poderá ajudar outros pacientes no futuro.

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

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

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

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados. Após a utilização do material biológico coletado nesse projeto, este material será conservado. Nenhum uso comercial do material poderá ser feito sem sua prévia autorização.

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

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

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

\_\_\_\_\_  
Assinatura

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

\_\_\_\_\_  
Assinatura

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