

Título: Efeitos cerebrais e neuropsicológicos do hipoestrogenismo e da reposição hormonal em mulheres após menopausa: um estudo de coorte prospectiva com neuroimagem multimodal

1. RESUMO

O período perimenopausa representa uma fase crucial da vida de metade da população mundial, na qual os níveis séricos de hormônios sexuais declinam progressivamente, resultando em impacto em diversos órgãos e sistemas. O efeito da terapia hormonal da menopausa no controle de fogachos, saúde óssea e genitourinária já é bem estabelecido na literatura. A redução da produção de estrógenos também apresenta impacto importante no sistema nervoso central, sendo associada à pior desempenho em algumas funções cognitivas, piora de qualidade de sono e alteração no balanço energético, predispondo ao aumento do apetite e ganho de peso. A literatura é contundente em demonstrar que a menopausa representa um estágio de transição neurológica importante. Foi demonstrado que mulheres pós-menopausa apresentam uma diminuição da substância cinzenta e branca cerebral, padrões de resposta e conectividade funcional distintos e alterações no metabolismo regional em áreas envolvidas no processamento cognitivo, apetite e termorregulação corporal. Desta forma, o presente projeto tem como objetivo avaliar através de ressonância magnética funcional o controle do apetite e função neuropsicológica em mulheres pós-menopausa e o efeito da terapia hormonal nestas variáveis, bem como sua correlação com variáveis como capacidade física, questionários de qualidade de vida, nível de atividade física e de saúde mental, qualidade de sono, função sexual, marcadores bioquímicos e composição corporal.

2. INTRODUÇÃO

De maneira importante, estima-se que a população mundial de mulheres na menopausa e após menopausa esteja projetada para aumentar para 1,2 bilhão até 2030, com 47 milhões de novas entrantes a cada ano (Hill, 1996). A menopausa é definida como um ponto num continuum de estágios da vida das mulheres e marca o fim dos seus anos reprodutivos (Harlow et al., 2012). Assim, a menopausa é um inevitável componente do envelhecimento feminino que envolve a perda da função reprodutiva ovariana, ocorrendo espontaneamente (i.é. natural) ou secundária a outras condições (Susan R Davis et al., 2015) A menopausa natural é considerada para ocorrer após 12 meses consecutivos sem menstruação, para os quais não exista nenhuma outra causa fisiológica ou patológica óbvia, e na ausência de intervenções clínicas (Harlow et al., 2012). Ademais, a idade na menopausa natural (~48 anos) é considerada um marcador do envelhecimento biológico e tem sido reconhecida como uma sentinela dos riscos de doenças crônicas na vida adulta (Schoenaker et al., 2014)(Schoenaker et al., 2014)(Schoenaker et al., 2014).

Dentre as alterações hormonais que ocorrem com a perda da função ovariana na menopausa, o fator mais importante para o desenvolvimento de sintomas é provavelmente o grau de depleção e as taxas em que os estrógenos diminuem (Gambrell, 1982) . De fato, a partir da influência dos estrógenos em muitos processos fisiológicos em mamíferos, incluindo mais não limitada à reprodução, saúde cardiovascular, integridade óssea, cognição e comportamento (Deroo & Korach, 2006), o declínio da produção do hormônio causa sintomas que podem ser debilitantes, incluindo ondas de calor e suores noturnos, atrofia urogenital, disfunção sexual, mudanças no humor, perda óssea, assim como

alterações metabólicas que predisõem doenças cardiovasculares e o diabetes (Susan R Davis et al., 2015). As mudanças hormonais relacionadas com a menopausa também agravam a qualidade de vida ao predispor mulheres à sarcopenia e osteoporose e, mais tarde, à incapacidade de mobilidade e fraturas relacionadas com quedas (Sipilä et al., 2020). Esta relação entre a menopausa e diminuição na qualidade de vida é independentemente da idade e outras variáveis sociodemográficas (Blumel et al., 2000), o que torna esses efeitos ainda mais impactantes particularmente por ocorrerem no momento da vida das mulheres onde papéis importantes são desempenhados na sociedade, no trabalho e na família (Monteleone et al., 2018).

Mulheres na meia-idade também experienciam modificações relacionadas ao envelhecimento, menopausa, e estilo de vida que favorecem o ganho de peso (Hurtado et al. 2024). Embora o ganho de peso per se não pode ser atribuído para a transição da menopausa, as alterações no *milieu* hormonal neste estágio estão associadas com um aumento na gordura corporal e abdominal (S R Davis et al., 2012). De maneira alarmante, a obesidade, particularmente com distribuição de gordura abdominal, está diretamente relacionada à mortalidade por todas as causas em mulheres de meia-idade (Milewicz et al., 2001). Ademais, o excesso de peso na meia-idade não é apenas associado com aumentado risco para doenças cardiovasculares e metabólicas, mas também pode impactar de maneira adversa a qualidade de vida e a função sexual feminina (S R Davis et al., 2012).

Neste cenário, além do extenso papel na reprodução e no eixo hipotálamo-pituitária-gonadal (HPG), os estrógenos são altamente envolvidos na regulação da homeostase corporal por modular a ingestão alimentar e gasto energético no

SNC (Dragano et al., 2020). Em função disso, maiores flutuações dos níveis hormonais também podem aumentar o risco do desenvolvimento de distúrbios alimentares em mulheres (Bryant et al., 2006; Hardin et al., 2020; Hormes & Timko, 2011), o que tem sido associado com alterações da estrutura e atividade do sistema córtico-límbico durante o ciclo menstrual (Catenaccio et al., 2016; Dubol et al., 2021; Zsido et al., 2023). Além disso, em animais ovariectomizadas (OVX) ou mulheres após menopausa, as reduções nos níveis de estradiol conduzem a hiperfagia, baixa atividade metabólica, e obesidade (López & Tena-Sempere, 2015) indicando, possivelmente, uma estreita relação entre a sensibilidade aos hormônios ovarianos e a patologia alimentar (Hardin et al., 2020).

Atualmente, os avanços nas técnicas de neuroimagem para avaliação cerebral, tornou possível estudarmos as alterações cerebrais decorrentes da menopausa e suas relações com a homeostase energética em humanos (Farr et al., 2016). De fato, mulheres na menopausa submetidas à ressonância magnética por imagem (MRI) e funcional (fMRI), ou tomografia por emissão de pósitrons (PET scan), exibiram uma diminuição da substância cinzenta e branca cerebrais (Catenaccio et al., 2016); (G.-W. Kim et al., 2018); (T.-H. Kim et al., 2023; Than et al., 2021), padrões de atividade e conectividade neural distintos

(De Bondt et al., 2015; He et al., 2021; G.-W. Kim et al., 2024; Lu et al., 2019; Thurston et al., 2015; Vega et al., 2016), além de alterações no metabolismo regional em áreas envolvidas no processamento cognitivo (Mosconi et al., 2021), apetite e termorregulação corporal (Joffe et al., 2012). Além disso, as diferenças substanciais entre os estágios da transição da menopausa (i.é., pré, peri e após menopausa) demonstrada pelas múltiplas técnicas para avaliação cerebral (ex: fMRI, MRI e PET scan), com a adição da imagem

por tensor de difusão (DTI) e espectroscopia por ressonância magnética de prótons (MRS), corroboram que a menopausa é uma transição neurológica dinâmica que afeta significativamente a estrutura, conectividade, e perfil metabólico durante o envelhecimento endócrino do cérebro feminino na meia-idade (Nerattini et al., 2023).

Os estrógenos também são conhecidos por aumentar a sensibilidade a alimentos palatáveis e as respostas da dopamina das regiões envolvidas com a recompensa cerebral (Diekhof, 2018). Foi demonstrado que mulheres apresentam maior sensibilidade à recompensa cerebral frente a imagens de alimentos hedônicos (Legget et al., 2018), sugestivo para uma diferença na ativação cerebral e nos comportamentos relacionados com recompensa durante as fases de alta e baixa disponibilidade de estradiol (Diekhof, 2018). Além disso, identificou-se em mulheres na pré-menopausa uma positiva correlação entre atividade da região da ínsula e os níveis de estradiol, enquanto que aquelas após a menopausa mostraram reduções significativas na ativação cerebral na maior parte do sistema límbico e gânglios da base (Baek et al., 2019). De maneira preocupante, a menopausa é acompanhada por um aumento no apetite *per se*, apesar de uma diminuição da ingestão alimentar (Duval et al., 2014), ao passo que a severidade dos sintomas atrelados à menopausa foi relacionada com aumento do consumo de alimentos de alto valor hedônico (Noll et al., 2021).

O declínio da cognição na meia-idade, especificamente em áreas do funcionamento executivo, é uma preocupação frequente para a qual as mulheres na menopausa procuram intervenção clínica (Shanmugan & Epperson, 2014). Dentre as principais queixas cognitivas, reduções na memória de trabalho e na atenção são mais observadas, surgindo com mais frequência na transição e após a menopausa

(Reuben et al., 2021). A perda na modulação dos sistemas pré-frontais pelo estrógeno endógeno pode ser uma das explicações para as dificuldades nas quais mulheres na menopausa experienciam no funcionamento cerebral relacionado à função executiva (Shanmugan & Epperson, 2014). De fato, evidências sobre mulheres após menopausa indicam uma correlação positiva entre a atividade da rede de controle executivo e as pontuações sobre queixas cognitivas, além de uma conectividade funcional reduzida no córtex pré-frontal (Vega et al., 2016)). Mulheres no estágio final da menopausa também apresentaram pior desempenho em teste da função executiva em comparação àquelas no estágio inicial, independente do QI e da idade, sugerindo que a deterioração rápida deste domínio cognitivo foi provocada pelas mudanças hormonais (Elsabagh et al., 2007).

Indubitavelmente, as medidas farmacológicas e não farmacológicas reconhecidas por impactar o *milieu* hormonal ovariano poderiam influenciar o cérebro feminino na meia-idade, especialmente após menopausa. Neste caso, a terapia de reposição hormonal (TH) permanece como o mais efetivo tratamento para sintomas vasomotores e a síndrome geniturinária da menopausa e tem sido mostrada para prevenir perda óssea e fraturas (The North American Menopause Society, 2022). Além disso, os estrógenos são reconhecidos por serem protetivos contra alterações cognitivas associadas à idade em humanos e modelos animais de neurodegeneração (Robertson et al., 2001). Em uma série de estudos, a terapia hormonal também foi associada com aumento do metabolismo regional (Rasgon et al., 2014; Silverman et al., 2011; Smith et al., 2011), integridade e o volume das substâncias branca e cinzenta (T.-H. Kim et al., 2023), além de influenciar positivamente a resposta cerebral relacionada à fisiopatologia da menopausa (Berent-Spillson et al., 2018; Girard et al., 2017). Deste modo, portanto, a relação entre o

uso da TH e as alterações cerebrais com a perda da função ovariana parece parcialmente associada à reversão dos efeitos em mulheres após menopausa.

Adicionalmente, tal como os sintomas vasomotores, os distúrbios do sono são um dos principais sintomas da menopausa (Xu et al., 2014). De maneira consequente, tal como os sintomas vasomotores, os distúrbios do sono são uma indicação comum para TH da menopausa (Cintron et al., 2017). O risco para disfunção sexual também é aumentado significativamente em pacientes com distúrbios do sono e pior qualidade de sono (Dilixiati et al., 2023), com uma alta prevalência desta condição em mulheres (Wolpe et al., 2017). Similar aos distúrbios do sono, a terapia de reposição hormonal melhorou a função sexual em mulheres após menopausa (Lara et al., 2023; Meziou et al., 2023; Sarmiento et al., 2022). Neste caso, apesar das diferenças entre a disfunção sexual com outras doenças (Dilixiati et al., 2023), as flutuações dos hormônios reprodutivos é um ponto comum com distúrbios do sono, bem como caminhos neurobiológicas que poderiam explicar, em parte, a reversão dos sintomas pela reposição hormonal (Lu et al., 2023).

É relevante ressaltar, contudo, que os achados supracitados provêm de estudos na sua maioria transversais, retrospectivos e com grande heterogeneidade metodológica, principalmente na seleção da amostra (ausência de grupo referência no período pré-menopausa) e na associação entre os desfechos cerebrais com biomarcadores centrais e periféricos relacionados com a menopausa (ex: BDNF, E2, PG, FSH e citocinas inflamatórias). Assim, estudos longitudinais composto por avaliações cerebrais e dos biomarcadores são necessários para investigar os efeitos sobre o controle do apetite e homeostase corporal na meia-idade, ao passo que o uso de métodos considerados

padrão-ouro para avaliar as respostas cerebrais ligadas ao apetite hedônico após a TH (ex: rs-fMRI com pistas alimentares), bem como sua relação com os marcadores clínicos envolvidos na menopausa, são de grande relevância para cobrir um relevante tópico que tem atraído mais atenção de profissionais da pesquisa básica, translacional e clínicas, além de cientistas interessados no campo do envelhecimento cerebral endócrino.

Destaca-se, todavia, que as diretrizes atuais da Sociedade Americana de Menopausa não apoiam a indicação da TH em qualquer idade para a prevenção ou tratamento das alterações cognitivas em mulheres (The North American Menopause Society, 2022). Apesar da existência de estudos que sustentam o papel terapêutico da reposição hormonal sobre o funcionamento cerebral em quadros de declínio do *milieu* hormonal ovariano (Rocca et al., 2009, 2012), a ausência de resultados mais definitivos não permite uma recomendação para mulheres após a menopausa (The North American Menopause Society, 2022). Por outro lado, tem sido hipotetizado que a terapia hormonal pode conferir maiores benefícios cognitivos se for administrada na transição da menopausa e/ou em mulheres saudáveis, com efeitos neutros na presença de comorbidades ou mesmo prejudiciais após longo período desde o climatério (Reuben et al., 2021). Diante do exposto, recente revisão sistemática e meta-análise (Andy et al. 2024), assim como o posicionamento de especialistas (The North American Menopause Society, 2022), recomendam que incorporação de estudos longitudinais com grande número amostral e com desenho experimental mais homogêneo, podem contribuir para elucidar os efeitos da menopausa e da reposição hormonal sobre a função cognitiva na meia-idade, tal como um estudo de coorte prospectiva com mulheres sintomáticas que farão uso, ou não, da TH.

De maneira importante, a TH da menopausa aumenta o fluxo sanguíneo cerebral regional coexistente com aumento do nível sérico de 17β -estradiol (Słopień et al., 2003). A terapia estrogênica também pode ajudar na restauração do padrão normal do encefalograma do sono que, em geral, pode contribuir para melhorar a função cognitiva após menopausa (Antonijevic et al., 2000). Além disso, a preservação volumétrica do CPF dorsolateral indicou que a TH pode ter efeitos de longo prazo na estrutura cerebral após menopausa (Kantarci et al., 2018). Em função disso, supostamente, a identificação de marcadores específicos de uma pior saúde cerebral é crucial para elegibilidade de mulheres que merecem prevenção e intervenção precocemente, onde os sintomas vasomotores têm o potencial de servir como um informante na meia-idade feminina (Thurston et al., 2023). Todavia, apesar dos benefícios da TH sobre os distúrbios do sono e disfunção sexual em mulheres com sintomas vasomotores, nenhum estudo investigou prospectivamente os impactos na estrutura e função cerebrais em condições associadas à menopausa.

3. Objetivos

1. Investigar, de maneira prospectiva, os efeitos do hipoestrogenismo e da terapia hormonal no controle cerebral do apetite em mulheres após menopausa.

2. Investigar, longitudinalmente, o impacto do envelhecimento cerebral endócrino feminino, associado ou não a terapia hormonal, sobre o desempenho neuropsicológico, na meia-idade.

3. Identificar possíveis fatores (ex: características sociodemográficas, IMC, capacidade física, questionários de qualidade de vida, nível de atividade física, qualidade de sono, função sexual e de saúde mental, exames bioquímicos e de composição corporal) associados com os desfechos cerebrais e neuropsicológicos decorrentes do hipoestrogenismo e da terapia hormonal em mulheres pós-menopausa.

4. Métodos

4.1. Amostra

As participantes do estudo serão recrutadas por meio da divulgação nas mídias e redes sociais, ou advindas da comunidade em geral. Adicionalmente, o recrutamento deverá contar com a participação de ambulatorios direcionados ao tratamento da menopausa em instituições governamentais, com intuito de otimizar a seleção das voluntárias com as características específicas do estudo. Vale ressaltar que essa coorte prospectiva será feita de forma observacional, onde os pesquisadores responsáveis irão apenas coletar dados sobre os parâmetros cerebrais, neuropsicológicos, bioquímicos e físicos dos participantes, sem a prescrição do tratamento hormonal.

Devido à natureza observacional do estudo, assim como as características da população investigada, coortes prospectivas similares são escassas na literatura, o que dificulta a estimativa do tamanho amostral necessário para os desfechos cerebrais e neuropsicológicos específicos. Todavia, baseado em estudos longitudinais que investigaram os efeitos cerebrais e neuropsicológicos, em função ou não da terapia hormonal da menopausa (Kantarci et al., 2016; Mosconi et al., 2021), esperamos cerca de 100 participantes no presente estudo, com uma subamostra de mulheres selecionadas para as avaliações cerebrais por MRI. Além disso, como pretendemos incluir tanto mulheres aptas que receberão intencionalmente o tratamento hormonal, quanto aquelas não elegíveis ou que se recusam a receber a terapia com hormônios, uma amostra de 100 mulheres é factível. De maneira consequente, com uma grande amostra, diminui a chance de se cometer o erro tipo II, garantindo também um número suficiente de participantes

para as análises cerebrais longitudinais por MRI. Para tanto, os critérios de inclusão para a participação das mulheres candidatas para a terapia hormonal serão: i) idade entre 45 e 55 anos; ii) ausência de menstruação nos últimos seis meses e não mais que 36 meses; iii) última menstruação espontânea ocorrendo após os 40 anos de idade; iv) níveis plasmáticos de FSH > 40 IU/L e de estradiol < 25 pg/mL; v) indicação clínica para a TH; vi) intenção de administrar a TH por ≥ 16 semanas ininterruptas; v) possuir escolaridade maior ou igual a 7 anos de estudo formal. Os critérios de exclusão das mulheres candidatas para a terapia hormonal serão: i) uso prévio de TH; ii) uso de antidepressivos, anticonvulsivantes, benzodiazepínicos ou demais fármacos com efeito sobre o sistema nervoso central; iii) portadoras de transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade, transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia ou qualquer outro transtorno psiquiátrico e doenças neurológicas com impacto na cognição; iv) histórico pessoal de câncer de mama, histórico de tromboembolismo venoso, histórico de acidente vascular encefálico, doença coronariana estabelecida, hepatopatia ativa, câncer de endométrio de alto risco, sangramento uterino de causa desconhecida. Para o grupo de mulheres não elegíveis e/ou que se recusaram a receber a terapia com hormônios, os critérios de inclusão serão: i) idade entre 45 e 55 anos; ii) ausência de menstruação nos últimos seis meses e não mais que 36 meses; iii) última menstruação espontânea ocorrendo após os 40 anos de idade; iv) níveis plasmáticos de FSH > 40 IU/L e de estradiol < 25 pg/mL; v) possuir escolaridade maior ou igual a 7 anos de estudo formal. Já os critérios de exclusão do grupo de mulheres não elegíveis e/ou que se recusaram a receber a terapia com hormônios serão: i) ter feito ou estar sob uso de terapias farmacológicas não hormonais da menopausa; ii) uso de antidepressivos, anticonvulsivantes, benzodiazepínicos ou demais fármacos com efeito

sobre o sistema nervoso central; iii) portadoras de transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade, transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia ou qualquer outro transtorno psiquiátrico e doenças neurológicas com impacto na cognição; iv) histórico pessoal de câncer de mama, histórico de tromboembolismo venoso, histórico de acidente vascular encefálico, doença coronariana estabelecida, hepatopatia ativa, câncer de endométrio de alto risco, sangramento uterino de causa desconhecida.

A fim de estabelecer uma comparação aos grupos de mulheres pós-menopausa no período basal, será incluído no recrutamento um grupo referência composto por mulheres pré-menopausa, cujos critérios de inclusão serão: i) idade entre 35 e 40 anos de idade; ii) ter ciclos menstruais regulares; iii) possuir escolaridade maior ou igual a 7 anos de estudo formal. Os critérios de exclusão do grupo de mulheres pré-menopausa serão: i) ciclos menstruais irregulares; ii) ausência de menstruação nos últimos seis meses; iii) ter feito ou estar sob uso de métodos anticoncepcionais; iv) uso de antidepressivos, anticonvulsivantes, benzodiazepínicos ou demais fármacos com efeito sobre o sistema nervoso central; iii) portadoras de transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade, transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia ou qualquer outro transtorno psiquiátrico e doenças neurológicas com impacto na cognição; iv) histórico pessoal de câncer de mama, histórico de tromboembolismo venoso, histórico de acidente vascular encefálico, doença coronariana estabelecida, hepatopatia ativa, câncer de endométrio de alto risco, sangramento uterino de causa desconhecida.

Adicionalmente, para as participantes dos grupos incluídas nas subamostras que realizarão os exames de imagem por ressonância magnética (RM), os critérios de exclusão específicos serão: massa corporal >150 kg; possuir aparelho ortodôntico/prótese dentária

não removível, marcapasso cardíaco ou desfibrilador interno, clip de aneurisma, expansor mamário, válvula cerebral, prótese (ouvido - ocular) ou prótese ortopédica (metálica/titânio), ferimentos com farpas metálicas ou arma de fogo, traqueostomia metálica, claustrofobia ou qualquer outra limitação para a realização do exame.

4.2. Delineamento experimental

Este estudo de coorte prospectiva tem como objetivo acompanhar diferentes parâmetros cerebrais e neuropsicológicos envolvidos com a fisiopatologia da menopausa através da parceria entre os departamentos de endocrinologia e metabologia, ginecologia, centro de medicina do estilo de vida e radiologia (as assinaturas dos signatários do projeto encontram-se nos Anexos 1 e 2). As avaliações pertencentes ao estudo serão realizadas antes (PRÉ) e após 24 semanas do início do tratamento hormonal (PÓS) (figura 1.). Em cada momento de avaliação os participantes irão comparecer ao Ambulatório de Endocrinologia e Metabologia localizado no HCFMUSP. Antes do início das avaliações, as voluntárias serão recebidas individualmente no local a fim de detalhar de maneira assertiva as participantes sobre os riscos envolvidos com o uso do tratamento hormonal, o qual não será monitorado pela equipe de pesquisadores do projeto. Para o grupo referência composto por mulheres pré-menopausa, as voluntárias irão comparecer para as avaliações apenas no período PRÉ. A bateria de avaliações inclui coleta sanguínea (a fim de mensurar as concentrações de diferentes metabólitos e os hormônios ovarianos), teste cardiorrespiratório em repouso e durante esforço em exercício aeróbio máximo, força muscular máxima, teste de funcionalidade, avaliação da composição corporal, anamnese de saúde e questionários sobre dados socioeconômicos, qualidade de vida, sono, função

sexual e atividade física, comportamento alimentar, sintomas depressivos, ansiedade, teste cognitivos e avaliações cerebrais por MRI.

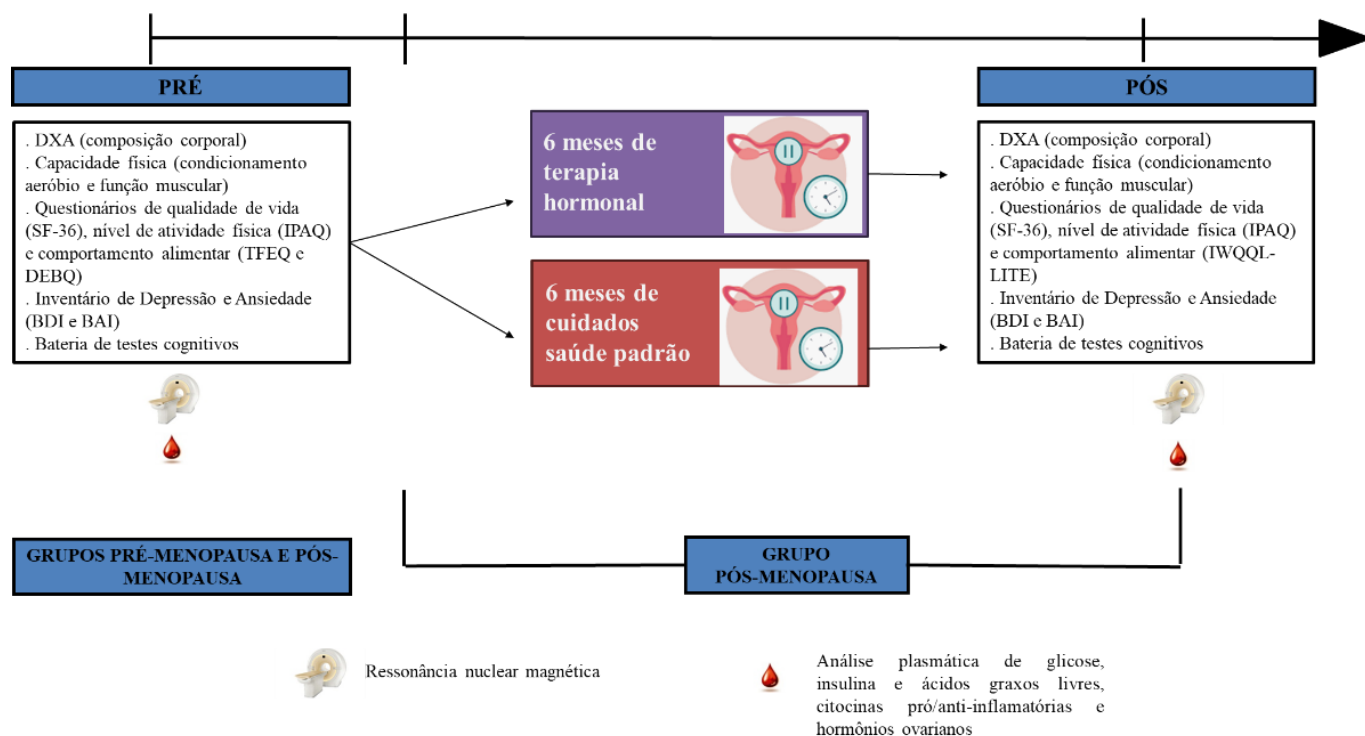


Figura 1. Desenho experimental

4.3. Coleta sanguínea

As amostras de sangue serão coletadas após jejum de 12 horas para as análises das concentrações de hormônios, marcadores lipídicos, marcadores inflamatórios, assim como biomarcadores do metabolismo da glicose.

Para avaliação dos hormônios gonadais e tireoidianos, as concentrações de estradiol, progesterona, testosterona, hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), hormônio tireoestimulante (TSH) e T4 livre serão dosados pelo método quimioluminescência utilizando kits Alinity (Abbott - Illinois, EUA).

Para avaliação do metabolismo lipídico, amostras de soro com as concentrações de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e triglicérides (TG) serão determinadas por métodos enzimáticos colorimétricos.

Para avaliação do processo inflamatório de fase aguda, as concentrações sanguíneas da proteína C reativa (PCR) serão determinadas por método de imunoturbidimetria. Além disso, os níveis séricos das citocinas IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-10 e a adipocina leptina serão determinados utilizando-se imunoensaio com microesferas magnéticas do tipo multiplex. Cerca de 25 μ L das amostras serão analisadas por kit disponível comercialmente (Lincoplex, Millipore, Missouri, EUA) e quantificado no analisador Luminex® (MiraBio, Alameda, CA) de acordo com as instruções do fabricante.

Para avaliação dos biomarcadores do metabolismo da glicose, a concentração sanguínea da hemoglobina glicada será determinada pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Para avaliação das concentrações sanguíneas de glicose e insulina em jejum, serão utilizados os métodos enzimáticos hexoquinase e eletroquimioluminescência, respectivamente. A partir dos valores de glicemia e insulina

de jejum, será calculado o índice *Homeostase Model Assessment* (HOMA - IR) (Matthews et al., 1985).

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) será dosado através do método ELISA sanduíche (RayBioTech, Norcross, GA, EUA) de acordo com as instruções do fabricante.

4.4 Antropometria e composição corporal

A massa corporal será avaliada com o auxílio de uma balança digital (i.e., Filizola, PL 200 kg) e, nesta mesma balança, a estatura será determinada na posição em pé, com auxílio de um estadiômetro. A partir dessas medidas o IMC será calculado (i.e.; peso/estatura^2). A composição corporal (i.e.; tecido adiposo visceral e massa gorda (%)) será avaliada por meio da densitometria de dupla emissão com fonte de raio-X (Lunar iDXA densitometer, GE Healthcare, Madison, WI, USA), específico para pacientes com diferentes tamanhos corporais, localizada no Laboratório de Metabolismo Ósseo da Faculdade de Medicina da USP (LIM 17).

4.5. Avaliação da capacidade física

As avaliações da aptidão aeróbia, força muscular máxima e a funcionalidade, serão realizadas por um profissional da educação física e membro da equipe de trabalho. Todas as avaliações ocorrerão no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE), localizado no 4o andar do Prédio dos Ambulatórios do HCFMUSP.

Inicialmente, o eletrocardiograma em repouso será avaliado através de eletrocardiógrafo, com 12 derivações simultâneas (Ergo PC, Micromed, Brasil). Os participantes ficarão em repouso em posição supina por 5 minutos na mesma sala silenciosa e com temperatura controlada. O último minuto será utilizado para análise do eletrocardiograma. A aptidão cardiorrespiratória será determinada através do teste ergoespirométrico em esteira rolante (Centurion 200, Micromed), seguindo protocolo de rampa com aumento a cada minuto na carga de trabalho (velocidade e/ou inclinação) até a exaustão. Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular será continuamente avaliado através do eletrocardiógrafo, com as 12 derivações simultâneas. A frequência cardíaca e pressão arterial serão registradas continuamente ao longo de todo o teste de esforço e nos 2 primeiros minutos de recuperação.

A potência aeróbia máxima e os limiares metabólicos serão avaliados pela medida direta do consumo de oxigênio por um sistema de sensor que permite a mensuração da ventilação pulmonar (VE) a cada expiração (Metalyzer modelo III b/ breath-by-breath). A potência aeróbia máxima (VO_{2pico}) será considerada como o consumo de oxigênio registrado no exato momento em que o exercício é interrompido. Já o limiar anaeróbio ventilatório (LAV) será considerado como o ponto de aumento do equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e da pressão parcial de oxigênio ($PetO_2$). Por fim, o aumento concomitante no VE/VO_2 e no equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2) associado com uma redução na pressão parcial de dióxido de carbono ($PetCO_2$) será considerado como o ponto de compensação respiratória.

Todos os testes serão determinados por dois avaliadores experientes e, em caso de divergência, será solicitada a determinação por um terceiro avaliador. Todos os testes

serão conduzidos sob a supervisão de um médico e por um avaliador membro da equipe de trabalho.

Para a determinação da capacidade de força dinâmica, os pacientes serão submetidos ao teste de uma repetição máxima (1RM). Os pacientes realizarão aquecimento com 5 a 10 repetições, com um peso leve (40% a 60% da percepção de 1RM). Após um minuto de intervalo, nova série com 3 a 5 repetições será realizada, dessa vez com peso moderado (60% a 80% da percepção de 1RM). Após 2 minutos de intervalo, serão realizadas três a quatro tentativas para estimar a carga máxima, com 3 a 5 minutos de descanso entre cada tentativa. Os testes serão realizados nos aparelhos *leg press* e supino vertical.

Para a avaliação da função muscular, será utilizado o teste “time-stands”, no qual se determina o tempo para se levantar e se sentar em uma cadeira por dez vezes usando apenas os membros inferiores. A mobilidade funcional será avaliada pelo teste “*time up-and-go*”, no qual se avalia o tempo necessário para que o paciente se levante de uma cadeira, caminhe três metros, dê uma volta de 180 graus, e retorne à cadeira.

O nível de atividade física será avaliado pelo questionário internacional de atividade física (IPAQ - Anexo 3), na versão longa, o qual estima o tempo gasto em atividades sedentárias, atividade física de intensidades moderada e vigorosa, além de permitir a classificação dos indivíduos em ativos e inativos através da atividade física realizada nos últimos sete dias de uma semana habitual

4.6. Avaliação da qualidade de vida e sintomatologia da menopausa

A qualidade de vida das voluntárias será medida utilizando o questionário SF-36 (Short-Form Health Survey – Anexo 4), um instrumento validado no Brasil (Ciconelli et al., 1999) que avalia diversos aspectos da qualidade de vida. Esse questionário é composto por 36 perguntas, agrupadas em oito escalas ou componentes: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais, saúde mental, além de uma pergunta de comparação entre a saúde atual e a saúde há um ano atrás. O SF-36 avalia tanto os aspectos negativos da saúde, como doenças ou enfermidades, quanto os aspectos positivos, como bem-estar. Cada pergunta recebe uma pontuação que é posteriormente transformada em uma escala de 0 a 100, onde zero indica um estado de saúde pior e 100 indica um estado de saúde melhor. Cada dimensão é analisada separadamente para avaliação dos resultados. (Silva et al., 2021)

A sintomatologia da menopausa será estudada através da Escala de Avaliação da Menopausa (MRS - Menopause Rating Scale - Anexo 5). Esta escala foi desenhada para ser autoadministrada e avaliar os sintomas e queixas de mulheres de meia idade, além de medir a gravidade dos sintomas e acompanhar mudanças após a terapia hormonal da menopausa. O MRS consiste em uma lista de 11 itens (sintomas ou queixas). Cada um dos onze sintomas contidos na escala pode receber de 0 (nenhuma queixa) até 4 pontos de pontuação (sintomas graves). A pontuação aumenta com o aumento da gravidade dos sintomas percebidos. As pontuações compostas para cada uma das dimensões (subescalas) são baseadas na soma das pontuações de cada item das respectivas dimensões. A pontuação composta (pontuação total) é a soma das pontuações das dimensões. (Heinemann et al., 2004)

4.6. Função cognitiva

A bateria de avaliações da função cognitiva será composta pelos seguintes testes: Teste de Stroop de cores e palavras (Stroop, 1935), Figura complexa de Rey, teste de dígitos direto e inverso (Figueiredo & Nascimento, 2007), e o Teste de Trilhas (Arbuthnott & Frank, 2010). Os testes que compõem essa bateria foram aplicados em populações similares às do presente estudo e apresentaram um alto valor de reprodutibilidade (para revisão ver (Strauss et al., 2006)). Os participantes serão submetidos a uma sessão de habituação sete dias antes do período basal, pelo mesmo pesquisador, no mesmo ambiente e horário da avaliação que será utilizada para análises.

4.6.1 Teste Stroop de cores e palavras

O teste tem como objetivo avaliar atenção seletiva e controle inibitório. Serão utilizados três cartões brancos (18 x 11,5cm) compostos por vinte e quatro estímulos de cores (Anexo 3) No primeiro cartão, o objetivo será nomear as cores dos retângulos no mais curto intervalo de tempo. No cartão seguinte, o objetivo será nomear as cores, a despeito da influência de estímulos conflitantes, como, por exemplo, palavras dissociadas de cores (ex. “CADA”, “NUNCA”, “HOJE”, “TUDO”). No terceiro cartão, o objetivo será nomear as cores das palavras, que são grafadas de maneira divergente à cor impressa (ex. palavra “Azul” impressa em vermelho) (Stroop, 1935)

4.6.2 Figura complexa de Rey

O teste é amplamente utilizado para avaliação da memória não-verbal e habilidades visuoespaciais. O instrumento de avaliação é composto por uma figura complexa, geométrica e abstrata, impressa em um cartão de papel (Anexo 4). A aplicação é dividida em duas partes: primeiro pede-se ao avaliado que copie a figura em uma folha de papel com o maior número de detalhes possíveis. Após três minutos, pede-se ao avaliado que desenhe novamente a mesma figura, mas sem a apresentação prévia, ou seja, as partes que o indivíduo conseguir lembrar da tarefa anterior. Serão avaliados 18 itens no teste, sendo que o máximo de pontos em cada item são dois, um para precisão e um para localização, com a pontuação máxima de 36 pontos (Oliveira et al., 2004).

4.6.3 Teste de Dígitos direto e inverso

O teste de dígitos constitui uma medida para avaliação da atenção e memória operacional composto por oito séries em ordem direta e sete para ordem inversa, com um aumento gradual da quantidade de dígitos em cada uma das séries (Anexo 5). O avaliador apresentará oralmente as séries de dígitos para o avaliado repetir na mesma ordem em que são lidas e outros em ordem contrária (inversa). O teste de dígitos não apresenta tempo limite, mas a aplicação será suspensa quando o avaliado não conseguir responder corretamente o mesmo item duas vezes. A pontuação máxima no teste é de 30 pontos, sendo o resultado máximo esperado na ordem direta é de 16 pontos e na ordem inversa de 14 pontos. (Figueiredo & Nascimento, 2007)

4.6.4 Teste de Trilhas

Este teste será utilizado para avaliar a flexibilidade mental e o controle inibitório. O teste inclui duas condições, sendo a primeira responsável por avaliar o controle visual e

motor, e a segunda, o controle executivo adicional (Anexo 6) (Strauss et al., 2006). Na primeira condição, os participantes serão instruídos a conectarem, em ordem crescente, os números de um a 15, que serão distribuídos aleatoriamente em uma folha de papel individual. Na segunda condição, os participantes serão instruídos a conectarem, alternadamente, letras e números, respeitando-se as ordens numérica e alfabética, respectivamente (ex: 1-A-2-B-3-C). Caso os participantes não completem os exemplos prévios ou cometam sete erros em cada condição, o teste será desconsiderado (Arbuthnott & Frank, 2010).

4.7 Comportamento alimentar, sintomas de depressão e ansiedade

Na avaliação clínica serão empregados questionários de comportamento alimentar (TFEQ - The Three-Factor Eating Questionnaire), questionário holandês de comportamento alimentar (DEBQ - Dutch Eating Behaviour Questionnaire), escalas de depressão de Hamilton e inventários de depressão e ansiedade de Beck.

O questionário de padrões alimentares TFEQ-21 (Natacci & Ferreira Júnior, 2011) analisa três dimensões do comportamento alimentar humano, restrição cognitiva, alimentação emocional e descontrole alimentar, através de 21 perguntas (Anexo 7). A escala de restrição cognitiva aborda seis itens e identifica o controle alimentar para mudanças no peso ou forma corporal. A escala de alimentação emocional composta por seis itens considera a propensão a comer exageradamente em resposta a estados emocionais negativos. A escala de descontrole alimentar, composta por nove itens, avalia a tendência a perda do controle alimentar na presença de fome ou estímulos externos.

O DEBQ foi desenvolvido para medir três estilos alimentares com base em três teorias psicológicas principais sobre a etiologia da alimentação excessiva: teoria psicossomática, teoria da externalidade e teoria da restrição (Anexo 8). Cada uma dessas teorias concentra-se em um tipo de comportamento alimentar (ou seja, alimentação emocional, externa e restrita) que é avaliado separadamente por três escalas, constituindo assim uma estrutura de três fatores. (van Strien et al., 1986)

Para avaliação dos sintomas depressivos, será utilizado o inventário de depressão de Beck (Richter et al., 1998) . Este inventário é composto por 21 itens de múltipla-escolha, nos quais as opções de resposta variam de 0 a 3 (Anexo 9). Os itens abrangem desde o sentimento de tristeza até autodepreciação e ideias suicidas. Os valores referentes a cada item são somados para compor o escore final. Considerando a avaliação dos sintomas de ansiedade, será aplicado o questionário de Beck (BAI) (Beck et al., 1988), composto por 21 itens relacionados ao quanto o paciente sente-se incomodado com cada um dos sintomas na última semana (Anexo 10). As respostas são estruturadas de acordo com uma escala Likert, com variação entre 0 (ausência de ansiedade) a 3 (sintomas severos de ansiedade). Dessa forma, maiores escores indicam maior intensidade dos sintomas de ansiedade.

Além disso, os parâmetros de ingestão alimentar serão avaliados por uma escala analógica visual (EAV) (Anexo 11). Brevemente, a escala é composta por blocos envolvendo perguntas como o quão “faminto” ou “saciado” o indivíduo está naquele momento, com o preenchimento das respostas conforme a sensação sendo marcadas nas opções entre cada extremidade da escala (i.é., de menos até mais, e vice-versa). (Flint et al., 2000)

4.8. Avaliações da qualidade do sono e disfunção sexual

A qualidade do sono será avaliada, de maneira subjetiva, através dos do *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI – Anexo 12), ferramenta que vem sendo amplamente utilizada para a avaliação da qualidade do sono em diferentes grupos. A ferramenta avalia a qualidade do sono durante o mês anterior à consulta, período considerado suficiente para detecção de padrões disfuncionais de sono e gravidade dos distúrbios no momento da pesquisa). O questionário, validado para utilização em pesquisas brasileiras, é composto por 19 questões respondidas pelo paciente e 5 questões respondidas pelos companheiros de quarto (as últimas utilizadas apenas para fornecimento de informações clínicas). As 19 questões são categorizadas em 7 componentes, os quais serão graduados de 0 a 3. Os componentes são: 1) avaliação subjetiva da qualidade do sono; 2) latência; 3) duração; 4) hábitos relacionados ao sono; 5) distúrbios de sono; 6) utilização de medicações para indução de sono; 7) repercussões durante o dia. A soma das pontuações nos 7 componentes gera um *score* global que varia de 0 a 21, no qual valores mais altos indicam pior qualidade do sono. Uma pontuação maior que 5 no PSQI indica dificuldades graves em pelo menos 2 componentes avaliados ou moderadas em mais de 3 componentes (Bertolazi et al., 2011).

Para a avaliação de disfunção sexual feminina na amostra estudada, lançaremos mão do Quociente Sexual Feminino (QS-F – Anexo 13), questionário especialmente elaborado para a população brasileira. Trata-se de uma ferramenta que avalia o desempenho e a satisfação feminina de modo global (desejo, excitação e orgasmo), bem como pode ser utilizado para mensuração de eficácia de uma intervenção voltada para o tratamento das disfunções sexuais femininas (Abdo, 2009). O questionário é composto

por 10 questões, cada qual respondida em uma escala de 0 a 5. O resultado da soma das 10 respostas deve ser multiplicado por dois, o que resulta em um índice total que varia de 0 a 100. A sétima questão requer tratamento diferente: o valor da resposta (0 a 5) deve ser subtraído de 5 para se ter o escore final da questão. No índice total, os maiores valores indicam melhor desempenho/satisfação sexual; estabeleceu-se um ponto de corte de 60 como forma de rastreamento para disfunção sexual feminina.

4.9. Avaliações cerebrais por imagens por ressonância magnética

As avaliações cerebrais serão realizadas com aparelho de 7 Tesla (Magnetom, Siemens, Erlangen/Alemanha), utilizando uma bobina de cabeça com 1 canal de transmissão e 32 de recepção (Head Coil, Nova Medical, Inc., Wilmington MA, EUA). Para a realização do exame, os participantes serão admitidos em uma sala de exame preparatório após jejum noturno (~12 horas), com roupas leves e sem nenhum tipo de material paramagnético. Todos os exames de imagem por RM serão conduzidos por um biomédico e realizados no Instituto de Radiologia e Oncologia do HCFMUSP (LIM 44). Os participantes se deitarão na mesa do equipamento, em decúbito dorsal, com pés paralelos e mãos ao lado do corpo. Do mesmo modo, uma fita será colocada ao redor da cabeça da participante, assim como almofadas nas laterais do pescoço a fim de evitar movimentações excessivas durante o exame. Ademais, a sequência das aquisições estruturais, funcionais e dos metabólitos cerebrais seguirão uma ordem, não randomizada, em cada um dos exames por ressonância magnética, com uma duração total de 60 minutos.

4.9.1. Aquisição, processamento e análise das imagens da estrutura cerebral por ressonância magnética por imagem.

A aquisição estrutural de alta resolução ponderada em T1 será realizada com a técnica tridimensional de Magnetization prepared rapid gradient-echo (3DT1-MPRAGE) adquirindo um total de 192 imagens sagitais para cobrir a cabeça inteira. A espessura das imagens será de 1 mm³, com FOV= 256 x 256 mm² e matriz de 256 x 256 resultando numa resolução isotrópica de 1 mm. Será utilizado um ângulo de inclinação de 10°, com TE= 2 ms, TI= 650ms e TR= 1500 ms.

As imagens estruturais ponderadas em T1 serão processados utilizando a segmentação automática do software FreeSurfer 7.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Será utilizado o modelo longitudinal para as análises das imagens morfométricas oferecido pelo programa. Brevemente, uma imagem única juntando as aquisições ponderadas em T1 dos tempos será produzida criando um registro consistente e robusto para serem empregadas nas análises de processamento. Assim, o processo de reconstrução cortical incluirá: correção de movimento, transformação, correção de intensidade, remoção de crânio, marcação de volume, segmentação, extração e modelagem de superfície, estimativa de espessura cortical, registro e parcelamento. (Reuter et al., 2012).

4.9.2. Aquisição, processamento e análise das imagens cerebrais por ressonância magnética funcional no estado de repouso (rs-fMRI) e tarefa com pista alimentares (fMRI-task).

Para a investigação da funcionalidade cerebral no estado de repouso, será utilizada uma sequência gradiente eco (GRE) de imagem ecoplanar (EPI) ponderada em T2, incluindo os seguintes parâmetros: TE 30 ms; TR 1000 ms; ângulo de inclinação 50°; campo de visão 232 x 232 mm²; matriz 116 × 116; espessura de corte 2 mm (vóxeis isotrópicos de 2 mm). Os participantes serão instruídos a manter os olhos abertos olhando para uma cruz de fixação localizado dentro do equipamento durante ~10 minutos para aquisição de 600 volumes. Ademais, duas aquisições de rs-fMRI serão realizadas em cada sessão de RM, uma antes e outra após a tarefa experimental com pista alimentares (fMRI-task).

Para a investigação da funcionalidade cerebral durante o paradigma experimental (fMRI-task), será utilizada uma sequência gradiente eco (GRE) de imagem ecoplanar (EPI) ponderada em T2, incluindo os seguintes parâmetros: TE 30 ms; TR 1000 ms; ângulo de inclinação 50°; campo de visão 232 x 232 mm²; matriz 116 × 116; espessura de corte 2 mm (vóxeis isotrópicos de 2 mm). As participantes serão instruídas a manter os olhos abertos olhando para uma tela localizado dentro do equipamento durante ~6 minutos para aquisição de 310 volumes. Durante a aquisição fMRI-task, pistas visuais, alternando imagens com alimentos de baixa densidade energética, alimentos altamente palatáveis e imagens neutras como sendo o controle, serão apresentadas ao avaliado na tela no fundo do scanner. Para a apresentação dos estímulos visuais durante as aquisições de fMRI-task, será utilizado o programa E-PRIME v1.x (Psychology Software Tools, Pittsburgh PA, EUA, <https://pstnet.com/>), com as imagens projetadas por meio do equipamento EPSON PowerLite X36+ acoplado a um sistema de registro comportamental compatível para ressonância magnética (LUMINA LSC-440B), assim como os botões

LS-PAIR (Cedrus Corporation, San Pedro CA, EUA) para obtenção das respostas dos indivíduos na tarefa. As imagens que serão apresentadas foram retiradas de um banco de dados internacional utilizado para estudos experimentais sobre o comportamento alimentar e apetite (Gautier et al., 2019). Além disso, em cada sessão de RM, duas aquisições por fMRI-task serão feitas em sequência (Run 1 e Run 2), cujo momento será entre as avaliações por rs-fMRI.

As análises funcionais cerebrais por rs-fMRI e fMRI-task serão realizadas com auxílio do programa CONN-fMRI FC v19c (www.nitrc.org/projects/conn. RRID:SCR_009550) (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012) em conjunto com SPM 12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), utilizado em ambiente MATLAB R2015 (The MathWorks. Inc., Natick, Massachusetts). O programa CONN é uma ferramenta que permite a análise de correlação baseada em *seeds* de acordo com as flutuações temporais e de baixa frequência dos sinais BOLD. Os dados individuais de rs-fMRI e fMRI-task serão registrados nas imagens de alta resolução T1 e os respectivos volumes serão submetidos a pré-processamento. Os dados de rs-fMRI e fMRI-task serão corrigidos, realinhados e posteriormente normalizados para o modelo padrão do Montreal Neurological Institute (MNI 152), conforme implementado na plataforma de software Statistical Parametric Mapping (SPM). Os artefatos de imagem originados do movimento da cabeça serão corrigidos usando o procedimento de depuração baseado em ART como ferramenta de remoção de artefatos, utilizando um método robusto de correção de ruído baseado em componentes (CompCor) para redução de fontes fisiológicas e outras de ruído, usando os seguintes regressores: CSF e substância branca (5 parâmetros cada), realinhamento (6 parâmetros de movimento, 3 direções translacionais e rotacionais, 6 derivadas temporais

de primeira ordem) e artefato de depuração (149 parâmetros) e a regressão de depuração considerando se o movimento composto de uma imagem anterior excedeu 0,5 mm, ou se a intensidade média global foi >3 desvios padrão da intensidade média da imagem para toda a varredura em repouso (Muschelli et al., 2014; Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012). Os dados de rs-fMRI e fMRI-task serão filtrados por passagem de banda (0,008-0,09 Hz; simultâneo) e as imagens funcionais serão suavizadas espacialmente usando um filtro gaussiano de Kernel (largura total na metade do máximo = 6 mm) para a subsequente análises seed-to-voxel e ROI-to-ROI.

4.9.3. Aquisição, processamento e análise das imagens por tensor de difusão e tractografia (DTI)

A aquisição DTI será realizada com sequência spin-eco eco-planar (SE EPI) ponderada em difusão com valor de b de 1500 s/mm² aplicado em 32 direções diferentes. Para cobrir o cérebro inteiro serão adquiridas um total de 70 fatias axiais com espessura de 2 mm, FOV=256 x 256 mm, e matriz de 120 x 120 para conseguir resolução isotrópica de 2 mm. Será utilizado um TE= 53 ms e TR= 6000 ms. Serão adquiridas também várias imagens de referência com b=0 s/mm².

O processamento e análise das imagens por DTI serão realizadas pelo programa FSL (the FMRIB Software Library), um pacote de software específico para avaliações cerebrais por imagem, com auxílio do programa MatLab.

4.9.4. Aquisição, processamento e análises dos metabólitos cerebrais por espectroscopia de hidrogênio por ressonância magnética

As concentrações dos metabólitos cerebrais serão avaliadas utilizando a técnica semi-laser (SVS) (tamanho do voxel no cíngulo posterior 20 mm x 20 mm x 20 mm; com tempo de eco/tempo de repetição (TE/TR) de 26/9000ms.

A quantificação metabólica será conduzida utilizando o software LCModel (s-provencher.com/pages/lcmodel.shtml) com o conteúdo da água do voxel usado como referência interna. Para quantificar as diferentes composições do tecido, o conteúdo do voxel será segmentado pelo líquido cefalorraquidiano, substância branca e cinzenta. Além disso, diferenças no relaxamento da água e na concentração desses diferentes compartimentos do tecido serão quantificadas em ordem para obter as concentrações totais finais dos metabólitos cerebrais em mmol/L, como sugerido previamente (Zoelch et al., 2017).

Para determinar a composição do tecido cerebral no voxel de interesse, imagens tridimensionais serão obtidas usando a técnica de 3D-T1-FFE (campo de eco rápido) (FA=8°; TE/TR-3.2/7/900ms), com o tamanho de voxel isotrópico de 1mm³. As quantificações do tecido cerebral serão extraídas usando a ferramenta de extração de cérebro (BET), e a segmentação dentro do líquido cefalorraquidiano, substância branca ou cinzenta será mensurada utilizando a ferramenta de segmentação automática de cérebro (FAST) (Zhang et al., 2001).

5. Análises estatísticas

Os dados serão apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP) e diferença média estimada entre os grupos (EMD) após 24 semanas, com um intervalo de confiança de 95% (IC 95%). As características basais serão comparadas entre os grupos experimentais e o controle pré-menopausa, usando o teste t de Student ou o teste exato de Fisher. Os resultados das baterias de exames nos momentos PRÉ e PÓS (i.e., grupos de usuárias de TH e não-usuárias de TH) serão comparados com modelo misto, em que “tempo” será o fator fixo e “participante” será fator randômico. A análise utilizará o software SAS versão 9.1 (SAS Institute, Cary, NC). O nível de significância será considerado em $p < 0,05$.

Especificamente para a rs-fMRI e fMRI-task, os resultados obtidos das análises *seed-to-voxel* e *ROI-to-ROI* serão examinados usando a abordagem estatística do próprio software CONN toolbox. Para tanto, alterações na funcionalidade (i.e., PRÉ > PÓS e PÓS > PRÉ) serão examinadas dentro e entre os grupos nos contrastes usuárias de TH > não-usuárias de TH e não-usuárias de TH > usuárias de TH. Cada análise será corrigida separadamente para múltiplas comparações usando p-FDR (limiar corrigido de $p < 0,05$ aplicado para todos os níveis de cluster relatados).

6. Considerações éticas

A investigação sobre os efeitos cerebrais e neuropsicológicos da menopausa têm sido amplamente estudados na última década, com resultados ainda indefinidos e controversos, particularmente considerando os efeitos cognitivos da terapia hormonal. Todavia, a prescrição médica da terapia hormonal na menopausa é designada para mulheres com sintomas moderados a severos, com intuito da melhora na qualidade de vida (principalmente por reduzir sintomas vasomotores) e prevenção da perda óssea. Neste caso, ensaios clínicos controlados e randomizados envolvendo mulheres na menopausa, esbarram na dificuldade de se obter resultados definitivos principalmente por diferentes efeitos cerebrais e neuropsicológicos que as terapias hormonais podem exercer, em adição a necessidade de se padronizar a farmacologia em virtude das características basais das usuárias. Para que as possíveis relações causais possam ser mais bem estabelecidas, minimizando potenciais efeitos adversos da intervenção farmacológica com hormônios, a padronização na seleção de participantes com relação a terapia hormonal prescrita e a natureza observacional do presente estudo, poderão garantir a segurança para as voluntárias e fidedignidade para os achados. Além disso, a coorte prospectiva tem como objetivo elucidar potenciais mecanismos fisiológicos e suas relações comportamentais na menopausa, sem o intuito da prescrição da terapia hormonal somente para os fins cerebrais e cognitivos. Por outro lado, obviamente, a melhora dos parâmetros de saúde advindas da TH podem ser convergirem com modificações e benefícios cerebrais e cognitivos o que, substancialmente, contribuirá para uma intervenção mais focada na redução de danos paralelamente a produção de achados que guiarão condutas clínicas e programas de políticas públicas de saúde da mulher. Assim, a

relação de benefícios da realização do projeto supera os riscos. Independentemente disso, como descrito no item 4.2, será provido a participante um acompanhamento especializado ao longo do período do estudo.

7. Resultados esperados e divulgação

Como consequência dos resultados do presente projeto, vislumbra-se a produção de conhecimento científico suficiente para elucidar os mecanismos fisiológicos cerebrais e suas relações comportamentais na menopausa, com publicações nas mais conceituadas revistas da área do envelhecimento cerebral endócrino, além de congressos mundiais especializados em terapia hormonal. Além disso, o desenvolvimento deste projeto contribuirá numa ampla formação de acadêmicos nos mais diferentes níveis (i.e., Iniciação Científica, Mestrado, Doutorado e Pós-Doutorado), incluindo também informação para capacitação daqueles residentes e profissionais da saúde em geral que trabalham com esta população. Destaca-se, neste caso, que este projeto tem como intuito construir pontes entre diferentes áreas do conhecimento em torno do tema, o que garantirá uma produção científica e de assistência com excelência.

8. Referências

- Abdo, C. H. N. (2009). Quociente sexual feminino: um questionário brasileiro para avaliara atividade sexual da mulher. *Diagn. Tratamento*.
- Antonijevic, I. A., Stalla, G. K., & Steiger, A. (2000). Modulation of the sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 182(2), 277–282. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(00\)70211-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(00)70211-0)
- Arbuthnott, K., & Frank, J. (2010). Trail Making Test, Part B as a Measure of Executive Control: Validation Using a Set-Switching Paradigm. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(4), 518–528.
- Baek, H.-S., Kim, G.-W., Sundaram, T., Park, K., & Jeong, G.-W. (2019). Brain morphological changes with functional deficit associated with sexual arousal in postmenopausal women. *Sexual Medicine*, 7(4), 480–488. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2019.06.013>
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(6), 893–897. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.56.6.893>
- Berent-Spillson, A., Kelley, A. S., Persad, C. C., Love, T., Frey, K. A., Reame, N. E., Koeppe, R., Zubieta, J.-K., & Smith, Y. R. (2018). Postmenopausal hormone treatment alters neural pathways but does not improve verbal cognitive function. *Menopause*, 25(12), 1424–1431. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001157>
- Bertolazi, A. N., Fagundes, S. C., Hoff, L. S., Dartora, E. G., Miozzo, I. C. da S., de Barba, M. E. F., & Barreto, S. S. M. (2011). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Medicine*, 12(1), 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.020>
- Blumel, J. E., Castelo-Branco, C., Binfa, L., Gramegna, G., Tacla, X., Aracena, B., Cumsille, M. A., & Sanjuan, A. (2000). Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas*, 34(1), 17–23. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(99\)00081-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(99)00081-x)
- Bryant, M., Truesdale, K. P., & Dye, L. (2006). Modest changes in dietary intake across the menstrual cycle: implications for food intake research. *The British Journal of Nutrition*, 96(5), 888–894. <https://doi.org/10.1017/bjn20061931>
- Catenaccio, E., Mu, W., & Lipton, M. L. (2016). Estrogen- and progesterone-mediated structural neuroplasticity in women: evidence from neuroimaging. *Brain Structure & Function*, 221(8), 3845–3867. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1197-x>
- Ciconelli, R. M., Ferraz, M. B., Santos, W., Meinão, I., & Quaresma, M. R. (1999). Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev. Bras. Reumatol.*
- Cintron, D., Lipford, M., Larrea-Mantilla, L., Spencer-Bonilla, G., Lloyd, R., Gionfriddo, M. R., Gunjal, S., Farrell, A. M., Miller, V. M., & Murad, M. H. (2017). Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 55(3), 702–711. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1072-9>
- Davis, Susan R, Lambrinoudaki, I., Lumsden, M., Mishra, G. D., Pal, L., Rees, M., Santoro, N., & Simoncini, T. (2015). Menopause. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1, 15004. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.4>

- Davis, S R, Castelo-Branco, C., Chedraui, P., Lumsden, M. A., Nappi, R. E., Shah, D., Villaseca, P., & Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. (2012). Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*, 15(5), 419–429. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.707385>
- Deroo, B. J., & Korach, K. S. (2006). Estrogen receptors and human disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(3), 561–570. <https://doi.org/10.1172/JCI27987>
- De Bondt, T., Smeets, D., Pullens, P., Van Hecke, W., Jacquemyn, Y., & Parizel, P. M. (2015). Stability of resting state networks in the female brain during hormonal changes and their relation to premenstrual symptoms. *Brain Research*, 1624, 275–285. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.07.045>
- Diekhof, E. K. (2018). Estradiol and the reward system in humans. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 23, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.03.010>
- Dilixiati, D., Kadier, K., Laihaiti, D., Lu, J.-D., Rezhake, R., Azhati, B., & Rexiati, M. (2023). The relationship between sleep disorders, quality, and duration and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Sexual Medicine*. <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdad054>
- Dragano, N., Milbank, E., & López, M. (2020). Estradiol and appetite: To eat or not to eat. *Molecular Metabolism*, 42, 101061. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101061>
- Dubol, M., Epperson, C. N., Sacher, J., Pletzer, B., Derntl, B., Lanzenberger, R., Sundström-Poromaa, I., & Comasco, E. (2021). Neuroimaging the menstrual cycle: A multimodal systematic review. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 60, 100878. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100878>
- Duval, K., Prud'homme, D., Rabasa-Lhoret, R., Strychar, I., Brochu, M., Lavoie, J. M., & Doucet, E. (2014). Effects of the menopausal transition on dietary intake and appetite: a MONET Group Study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(2), 271–276. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.171>
- Elsabagh, S., Hartley, D. E., & File, S. E. (2007). Cognitive function in late versus early postmenopausal stage. *Maturitas*, 56(1), 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.06.007>
- Farr, O. M., Li, C.-S. R., & Mantzoros, C. S. (2016). Central nervous system regulation of eating: Insights from human brain imaging. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(5), 699–713. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.02.002>
- Figueiredo, V. L. M. de, & Nascimento, E. do. (2007). Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 23(3), 313–318. <https://doi.org/10.1590/S0102-37722007000300010>
- Flint, A., Raben, A., Blundell, J. E., & Astrup, A. (2000). Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 24(1), 38–48. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801083>
- Gambrell, R. D. (1982). The menopause: benefits and risks of estrogen-progestogen replacement therapy. *Fertility and Sterility*, 37(4), 457–474. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)46149-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)46149-2)
- Gautier, Y., Meurice, P., Coquery, N., Constant, A., Bannier, E., Serrand, Y., Ferré, J.-C., Moirand, R., & Val-Laillet, D. (2019). Implementation of a New Food Picture Database in the Context of fMRI and Visual Cognitive Food-Choice Task in Healthy Volunteers. *Frontiers in Psychology*, 10, 2620. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02620>

- Girard, R., Météreau, E., Thomas, J., Pugeat, M., Qu, C., & Dreher, J.-C. (2017). Hormone therapy at early post-menopause increases cognitive control-related prefrontal activity. *Scientific Reports*, 7, 44917. <https://doi.org/10.1038/srep44917>
- Hardin, S. L., Thornton, L. M., Munn-Chernoff, M. A., & Baker, J. H. (2020). Premenstrual symptoms as a marker of ovarian hormone sensitivity in eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, 53(2), 296–301. <https://doi.org/10.1002/eat.23213>
- Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., Sherman, S., Sluss, P. M., de Villiers, T. J., & STRAW + 10 Collaborative Group. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(4), 1159–1168. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362>
- Heinemann, K., Ruebig, A., Potthoff, P., Schneider, H. P. G., Strelow, F., Heinemann, L. A. J., & Do, M. T. (2004). The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2, 45. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-45>
- He, L., Guo, W., Qiu, J., An, X., & Lu, W. (2021). Altered spontaneous brain activity in women during menopause transition and its association with cognitive function and serum estradiol level. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 652512. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.652512>
- Hill, K. (1996). The demography of menopause. *Maturitas*, 23(2), 113–127. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(95\)00968-X](https://doi.org/10.1016/0378-5122(95)00968-X)
- Hormes, J. M., & Timko, C. A. (2011). All cravings are not created equal. Correlates of menstrual versus non-cyclic chocolate craving. *Appetite*, 57(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.03.008>
- Joffe, H., Deckersbach, T., Lin, N. U., Makris, N., Skaar, T. C., Rauch, S. L., Dougherty, D. D., & Hall, J. E. (2012). Metabolic activity in the insular cortex and hypothalamus predicts hot flashes: an FDG-PET study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(9), 3207–3215. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1413>
- Kantarci, K., Lowe, V. J., Lesnick, T. G., Tosakulwong, N., Bailey, K. R., Fields, J. A., Shuster, L. T., Zuk, S. M., Senjem, M. L., Mielke, M. M., Gleason, C., Jack, C. R., Rocca, W. A., & Miller, V. M. (2016). Early Postmenopausal Transdermal 17 β -Estradiol Therapy and Amyloid- β Deposition. *Journal of Alzheimer's Disease*, 53(2), 547–556. <https://doi.org/10.3233/JAD-160258>
- Kantarci, K., Tosakulwong, N., Lesnick, T. G., Zuk, S. M., Lowe, V. J., Fields, J. A., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Settell, M. L., Gleason, C. E., Shuster, L. T., Bailey, K. R., Dowling, N. M., Asthana, S., Jack, C. R., Rocca, W. A., & Miller, V. M. (2018). Brain structure and cognition 3 years after the end of an early menopausal hormone therapy trial. *Neurology*, 90(16), e1404–e1412. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005325>
- Kim, G.-W., Park, K., & Jeong, G.-W. (2018). Effects of Sex Hormones and Age on Brain Volume in Post-Menopausal Women. *The Journal of Sexual Medicine*, 15(5), 662–670. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.03.006>
- Kim, G.-W., Park, K., Kim, Y.-H., & Jeong, G.-W. (2024). Altered brain morphology and functional connectivity in postmenopausal women: automatic segmentation of whole-brain and thalamic subnuclei and resting-state fMRI. *Aging*, 16(6), 4965–4979. <https://doi.org/10.18632/aging.205662>
- Kim, T.-H., Kim, B., Kim, Y. R., Jeong, C.-W., & Lee, Y. H. (2023). Gray matter differences associated with menopausal hormone therapy in menopausal women: a DARTEL-based VBM study. *Scientific Reports*, 13(1), 1401. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28673-2>

- Lara, L. A., Cartagena-Ramos, D., Figueiredo, J. B., Rosa-E-Silva, A. C. J., Ferriani, R. A., Martins, W. P., & Fuentealba-Torres, M. (2023). Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), CD009672. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009672.pub3>
- Legget, K. T., Cornier, M.-A., Bessesen, D. H., Mohl, B., Thomas, E. A., & Tregellas, J. R. (2018). Greater Reward-Related Neuronal Response to Hedonic Foods in Women Compared with Men. *Obesity*, 26(2), 362–367. <https://doi.org/10.1002/oby.22082>
- López, M., & Tena-Sempere, M. (2015). Estrogens and the control of energy homeostasis: a brain perspective. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 26(8), 411–421. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.06.003>
- Lu, W., Guo, W., Cui, D., Dong, K., & Qiu, J. (2019). Effect of Sex Hormones on Brain Connectivity Related to Sexual Function in Perimenopausal Women: A Resting-State fMRI Functional Connectivity Study. *The Journal of Sexual Medicine*, 16(5), 711–720. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.03.004>
- Lu, W., Sun, Y., Gao, H., & Qiu, J. (2023). A review of multi-modal magnetic resonance imaging studies on perimenopausal brain: a hint towards neural heterogeneity. *European Radiology*, 33(8), 5282–5297. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09549-5>
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412–419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Meziou, N., Scholfield, C., Taylor, C. A., & Armstrong, H. L. (2023). Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis update. *Menopause*, 30(6), 659–671. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002185>
- Milewicz, A., Tworowska, U., & Demissie, M. (2001). Menopausal obesity--myth or fact? *Climacteric*, 4(4), 273–283.
- Monteleone, P., Mascagni, G., Giannini, A., Genazzani, A. R., & Simoncini, T. (2018). Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nature Reviews. Endocrinology*, 14(4), 199–215. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180>
- Mosconi, L., Berti, V., Dyke, J., Schelbaum, E., Jett, S., Loughlin, L., Jang, G., Rahman, A., Hristov, H., Pahlajani, S., Andrews, R., Matthews, D., Etingin, O., Ganzer, C., de Leon, M., Isaacson, R., & Brinton, R. D. (2021). Menopause impacts human brain structure, connectivity, energy metabolism, and amyloid-beta deposition. *Scientific Reports*, 11(1), 10867. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90084-y>
- Muschelli, J., Nebel, M. B., Caffo, B. S., Barber, A. D., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2014). Reduction of motion-related artifacts in resting state fMRI using aCompCor. *Neuroimage*, 96, 22–35. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.028>
- Natacci, L. C., & Ferreira Júnior, M. (2011). The three factor eating questionnaire - R21: tradução para o português e aplicação em mulheres brasileiras. *Revista de Nutrição*, 24(3), 383–394. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732011000300002>
- Nerattini, M., Jett, S., Andy, C., Carlton, C., Zarate, C., Boneu, C., Battista, M., Pahlajani, S., Loeb-Zeitlin, S., Havryulik, Y., Williams, S., Christos, P., Fink, M., Brinton, R. D., & Mosconi, L. (2023). Systematic review and meta-analysis of the effects of menopause hormone therapy on risk of Alzheimer's disease and dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, 1260427. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1260427>

- Noll, P. R. E. S., Campos, C. A. S., Leone, C., Zangirolami-Raimundo, J., Noll, M., Baracat, E. C., Júnior, J. M. S., & Sorpreso, I. C. E. (2021). Dietary intake and menopausal symptoms in postmenopausal women: a systematic review. *Climacteric*, 24(2), 128–138. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1828854>
- Oliveira, M., Rigoni, M., Andretta, I., & Moraes, J. F. (2004). Validação do Teste Figuras Complexas de Rey na população brasileira. *Avaliação Psicológica*.
- Rasgon, N. L., Geist, C. L., Kenna, H. A., Wroolie, T. E., Williams, K. E., & Silverman, D. H. S. (2014). Prospective randomized trial to assess effects of continuing hormone therapy on cerebral function in postmenopausal women at risk for dementia. *Plos One*, 9(3), e89095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089095>
- Reuben, R., Karkaby, L., McNamee, C., Phillips, N. A., & Einstein, G. (2021). Menopause and cognitive complaints: are ovarian hormones linked with subjective cognitive decline? *Climacteric*, 24(4), 321–332. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1892627>
- Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage*, 61(4), 1402–1418. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.084>
- Richter, P., Werner, J., Heerlein, A., Kraus, A., & Sauer, H. (1998). On the Validity of the Beck Depression Inventory. *Psychopathology*, 31(3), 160–168. <https://doi.org/10.1159/000066239>
- Robertson, D. M., van Amelsvoort, T., Daly, E., Simmons, A., Whitehead, M., Morris, R. G., Murphy, K. C., & Murphy, D. G. (2001). Effects of estrogen replacement therapy on human brain aging: an in vivo 1H MRS study. *Neurology*, 57(11), 2114–2117. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.11.2114>
- Rocca, W. A., Grossardt, B. R., Shuster, L. T., & Stewart, E. A. (2012). Hysterectomy, oophorectomy, estrogen, and the risk of dementia. *Neuro-Degenerative Diseases*, 10(1–4), 175–178. <https://doi.org/10.1159/000334764>
- Rocca, W. A., Shuster, L. T., Grossardt, B. R., Maraganore, D. M., Gostout, B. S., Geda, Y. E., & Melton, L. J. (2009). Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: unanswered questions from the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging. *Women's Health (London, England)*, 5(1), 39–48. <https://doi.org/10.2217/17455057.5.1.39>
- Sarmiento, A. C. A., Costa, A. P. F., Lírio, J., Eleutério, J., Baptista, P. V., & Gonçalves, A. K. (2022). Efficacy of hormonal and nonhormonal approaches to vaginal atrophy and sexual dysfunctions in postmenopausal women: A systematic review. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia : Revista Da Federacao Brasileira Das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 44(10), 986–994. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1756148>
- Schoenaker, D. A. J. M., Jackson, C. A., Rowlands, J. V., & Mishra, G. D. (2014). Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *International Journal of Epidemiology*, 43(5), 1542–1562. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu094>
- Shanmugan, S., & Epperson, C. N. (2014). Estrogen and the prefrontal cortex: towards a new understanding of estrogen's effects on executive functions in the menopause transition. *Human Brain Mapping*, 35(3), 847–865. <https://doi.org/10.1002/hbm.22218>
- Silva, R. de O. e, Pereira, J. N., & Milan, E. G. P. (2021). Avaliação da qualidade de vida com o instrumento SF-36 durante a pandemia do COVID-19: Um estudo piloto. *Research, Society and Development*, 10(9), e17110917596. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.17596>
- Silverman, D. H. S., Geist, C. L., Kenna, H. A., Williams, K., Wroolie, T., Powers, B., Brooks, J., & Rasgon, N. L. (2011). Differences in regional brain metabolism associated with specific

formulations of hormone therapy in postmenopausal women at risk for AD.

Psychoneuroendocrinology, 36(4), 502–513. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.08.002>
 Sipilä, S., Törmäkangas, T., Sillanpää, E., Aukee, P., Kujala, U. M., Kovanen, V., & Laakkonen, E. K. (2020). Muscle and bone mass in middle-aged women: role of menopausal status and physical activity. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 11(3), 698–709.

<https://doi.org/10.1002/jcsm.12547>

Słopień, R., Junik, R., Meczekalski, B., Halerz-Nowakowska, B., Maciejewska, M., Warenik-Szymankiewicz, A., & Sowiński, J. (2003). Influence of hormonal replacement therapy on the regional cerebral blood flow in postmenopausal women. *Maturitas*, 46(4), 255–262.

[https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(03\)00144-0](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(03)00144-0)

Smith, Y. R., Bowen, L., Love, T. M., Berent-Spillion, A., Frey, K. A., Persad, C. C., Reame, N. K., Koeppe, R. A., & Zubieta, J.-K. (2011). Early initiation of hormone therapy in menopausal women is associated with increased hippocampal and posterior cingulate cholinergic activity.

The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 96(11), E1761-70.

<https://doi.org/10.1210/jc.2011-0351>

Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neurological Tests: Administration, Norms, and Commentary*.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>

Than, S., Moran, C., Beare, R., Vincent, A. J., Collyer, T. A., Wang, W., Callisaya, M. L., Thomson, R., Phan, T. G., Fornito, A., & Srikanth, V. K. (2021). Interactions between age, sex, menopause, and brain structure at midlife: A UK biobank study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106(2), 410–420. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa847>

The North American Menopause Society. (2022). The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 29(7), 767–794.

<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>

Thurston, R. C., Maki, P. M., Derby, C. A., Sejdić, E., & Aizenstein, H. J. (2015). Menopausal hot flashes and the default mode network. *Fertility and Sterility*, 103(6), 1572-8.e1.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.008>

Thurston, R. C., Wu, M., Chang, Y.-F., Aizenstein, H. J., Derby, C. A., Barinas-Mitchell, E. A., & Maki, P. (2023). Menopausal vasomotor symptoms and white matter hyperintensities in midlife women. *Neurology*, 100(2), e133–e141.

<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000201401>

van Strien, T., Frijters, J. E. R., Bergers, G. P. A., & Defares, P. B. (1986). The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *International Journal of Eating Disorders*.

Vega, J. N., Zurkovsky, L., Albert, K., Melo, A., Boyd, B., Dumas, J., Woodward, N., McDonald, B. C., Saykin, A. J., Park, J. H., Naylor, M., & Newhouse, P. A. (2016). Altered Brain Connectivity in Early Postmenopausal Women with Subjective Cognitive Impairment. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 433. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00433>

Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connectivity*, 2(3), 125–141.

<https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>

Wolpe, R. E., Zomkowski, K., Silva, F. P., Queiroz, A. P. A., & Sperandio, F. F. (2017).

Prevalence of female sexual dysfunction in Brazil: A systematic review. *European Journal of*

Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, 211, 26–32.

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.018>

Xu, Q., Lang, C. P., & Rooney, N. (2014). A systematic review of the longitudinal relationships between subjective sleep disturbance and menopausal stage. *Maturitas*, 79(4), 401–412.

<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.09.011>

Zhang, Y., Brady, M., & Smith, S. (2001). Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(1), 45–57. <https://doi.org/10.1109/42.906424>

Zoelch, N., Hock, A., Heinzer-Schweizer, S., Avdievitch, N., & Henning, A. (2017). Accurate determination of brain metabolite concentrations using ERETIC as external reference. *NMR in Biomedicine*, 30(8). <https://doi.org/10.1002/nbm.3731>

Zsido, R. G., Williams, A. N., Barth, C., Serio, B., Kurth, L., Mildner, T., Trampel, R.,

Beyer, F., Witte, A. V., Villringer, A., & Sacher, J. (2023). Ultra-high-field 7T MRI

reveals changes in human medial temporal lobe volume in female adults during

menstrual cycle. *Nature Mental Health*, 1(10), 761–771.

<https://doi.org/10.1038/s44220-023-00125-w>

ANEXOS

- Anexo 1 – Carta de Participação – Laboratório de Ressonância Magnética em Neurorradiologia (LIM-44)
- Anexo 2 – Carta de participação – Laboratório de Investigação em Reumatologia (LIM-17)
- Anexo 3 – Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)
- Anexo 4 – Questionário SF-36
- Anexo 5 - Escala de Avaliação da Menopausa (MRS)
- Anexo 6– Teste Stroop de Cores e Palavras
- Anexo 7 – Figura Complexa de Rey
- Anexo 8 – Teste de Dígito Direto e Inverso
- Anexo 9 – Teste de Trilhas
- Anexo 10 – Questionário TFEQ-R21
- Anexo 11 – Questionário Holandês de Comportamento Alimentar
- Anexo 12 – Inventário de Depressão de Beck (BDI)
- Anexo 13 – Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)
- Anexo 14 - Escala Analógica Visual (EAV) de Fome e Saciedade
- Anexo 15 – Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI – Brasil)
- Anexo 16 – Quociente Sexual Feminino

Anexo 1 – Carta de Participação (LIM-44)



Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas FMUSP

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 75

CEP 05403-010- São Paulo/SP

Telefone/Fax: (11) 2661-7058

São Paulo, 22 de julho de 2024

CARTA DE PARTICIPAÇÃO

Eu, Maria Concepción García Otaduy, Assistente de Pesquisa no Setor de Ressonância Magnética do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (InRad – HCFMUSP), declaro que comporei o projeto intitulado **"Efeitos cerebrais e neuropsicológicos do hipoestrogenismo e da reposição hormonal em mulheres após menopausa: um estudo de coorte prospectiva com neuroimagem multimodal"**.

Atenciosamente,

Dra. Maria Concepción García Otaduy
Vice-Chefe LIM-44

Dra. Maria Maria Concepción García Otaduy

Instituto de Radiologia (InRad)

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP)

Anexo 2 – Carta de Participação (LIM-17)



Departamento de Clínica Médica

Hospital das Clínicas da FMUSP - Prédio do PAMB/ICHC

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 155 - 8º andar –
Bloco 8ª – Setor Azul - CEP 05403-000 - São Paulo/SP

E-mail: deptoclinicamedica.ichc@hc.fm.usp.br

Telefone/Fax: (11) 2661-6300

São Paulo, 22 de julho de 2024

CARTA DE PARTICIPAÇÃO

Eu, Prof. Dr. Bruno Gualano, Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da USP, chefe do Laboratório de Investigação Médica em Reumatologia (LIM17) e Presidente do Centro de Medicina do Estilo de Vida (CMEV), declaro que participarei do projeto intitulado "Efeitos cerebrais e neuropsicológicos do hipoestrogenismo e da reposição hormonal em mulheres após menopausa: um estudo de coorte prospectiva com neuroimagem multimodal".

Atenciosamente,

Bruno Gualano

Departamento de Clínica Médica

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP)

Anexo 3 – Questionário Internacional de Atividade Física

Nome: _____ Data: ____/____/____

Idade : ____ Sexo: F () M () Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não.

Quantas horas você trabalha por dia: ____

Quantos anos completos você estudou: ____

De forma geral sua saúde está: () Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **NORMAL USUAL** ou **HABITUAL**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

() Sim () Não – Caso você responda não Vá para seção 2: Transporte

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você faz em uma semana **USUAL** ou **NORMAL** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos** :

1b. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - Vá para a questão 1d.

1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho** ?

_____ horas _____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho** ?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - Vá para a questão 1f

1f. Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, **como parte do seu trabalho** ? Por favor **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - Vá para a seção 2 - Transporte.

1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho** ?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem a forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

2a. Em quantos dias de uma semana normal você anda de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - Vá para questão 2c

2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

2c. Em quantos dias de uma semana normal você anda de bicicleta por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para a questão 2f.

2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

2e. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para a Seção 3.

2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA

Esta parte inclui as atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

3a. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades físicas **vigorosas no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para a questão 3c

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar com **no jardim ou quintal**

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para questão 3e.

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

3e. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para seção 4

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER

Esta seção se refere às atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias de uma semana normal, você caminha **por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre**?

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para questão 4d

4b. Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4c. Em quantos dias de uma semana normal, você faz atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer jogging :

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para questão 4f

4e. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4f. Em quantos dias de uma semana normal, você faz atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis :

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para seção 5

4g. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____ horas _____ minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

_____ horas _____ minutos

Anexo 4 – Questionário SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificuldade muito	Sim, dificuldade um pouco	Não, não dificuldade de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

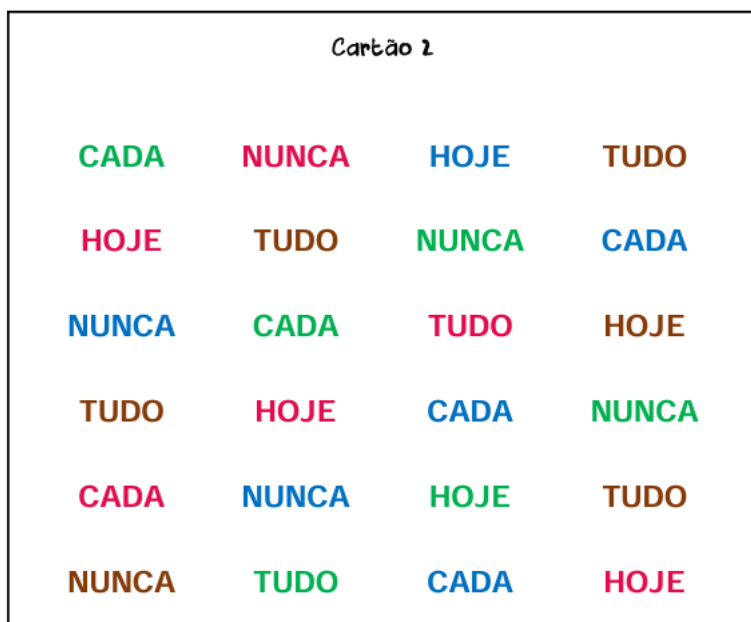
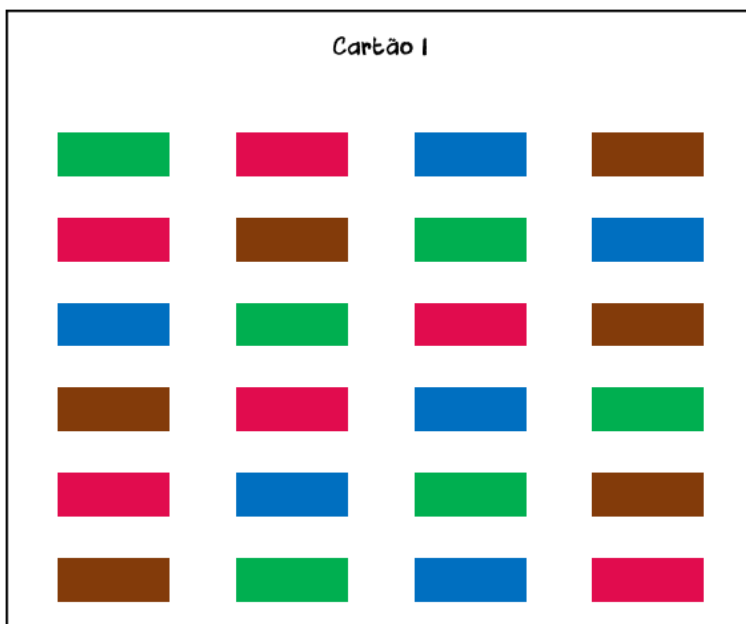
11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Anexo 5 - Escala de Avaliação da Menopausa (MRS)

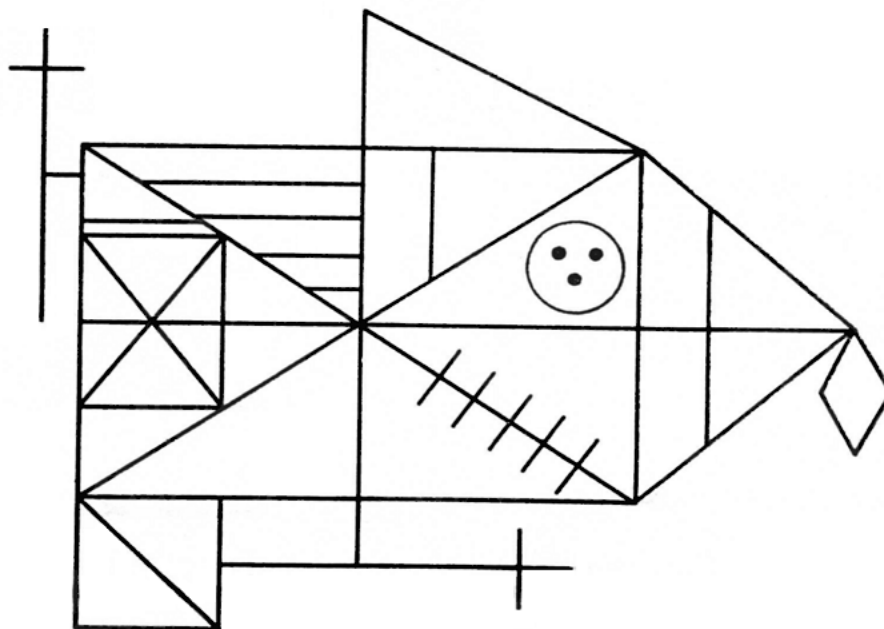
Qual dos seguintes sintomas e em que medida você diria que sente atualmente?					
Symptoms:	nenhum pouco severo moderado severo muito severo				
	----- ----- ----- -----				
	Score	= 0	1	2	3
1. Falta de ar, suores, calores.....	☐	☐	☐	☐	☐
2. Mal estar do coração (batidas do coração diferentes, saltos nas batidas, batidas mais longas, pressão).....	☐	☐	☐	☐	☐
3. Problemas de sono (dificuldade em consiliar o sono, em dormir toda a noite e despertar-se cedo).....	☐	☐	☐	☐	☐
4. Estado de animo depressivo (sentir-se decaída, triste, a ponto das lágrimas, falta de vontade, trocas de humor).....	☐	☐	☐	☐	☐
5. Irritabilidade (sentir-se nervosa, tensa, agressiva)	☐	☐	☐	☐	☐
6. Ansiedade (impaciência, panico)	☐	☐	☐	☐	☐
7. Esgotamento físico e mental (caída geral em seu desempenho, falta de concentração, falta de memória).....	☐	☐	☐	☐	☐
8. Problemas sexuais (falta no desejo sexual, na atividade e satisfação)	☐	☐	☐	☐	☐
9. Problemas de bexiga (dificuldade de urinar, incontinência, desejo excessivo de urinar)	☐	☐	☐	☐	☐
10. Ressecamento vaginal (sensação de ressecamento, ardência e problemas durante a relação sexual).....	☐	☐	☐	☐	☐
11. Problemas musculares e nas articulações (dores reumaticas e nas articulações)	☐	☐	☐	☐	☐

Anexo 6 – Teste Stroop de Cores e Palavras



Cartão 3			
MARROM	AZUL	ROSA	VERDE
AZUL	VERDE	MARROM	ROSA
MARROM	ROSA	VERDE	AZUL
VERDE	AZUL	ROSA	MARROM
MARROM	VERDE	AZUL	ROSA
ROSA	AZUL	VERDE	MARROM

Anexo 7 – Figura Complexa de Rey



Anexo 8 – Teste de Dígito Direto e Inverso**Ordem Direta**

2-8

7-3

4-8-5

2-6-8

5-7-2-4

7-6-2-9

4-7-1-5-9

2-8-3-6-9

8-3-7-1-4-2

7-8-4-9-3-6

8-2-1-9-3-7-4

2-9-5-4-9-6-8

3-1-7-9-4-2-5-8

7-2-8-1-9-6-5-3

5-8-1-9-2-6-4-7-3

7-3-1-9-4-2-5-6-8

Ordem Inversa

2-9

9-4

8-7-2

5-8-1

7-8-6-4

8-4-1-7

8-2-5-9-4

5-8-6-3-9

9-2-4-8-7-1

3-7-4-9-1-6

8-7-5-2-6-3-9

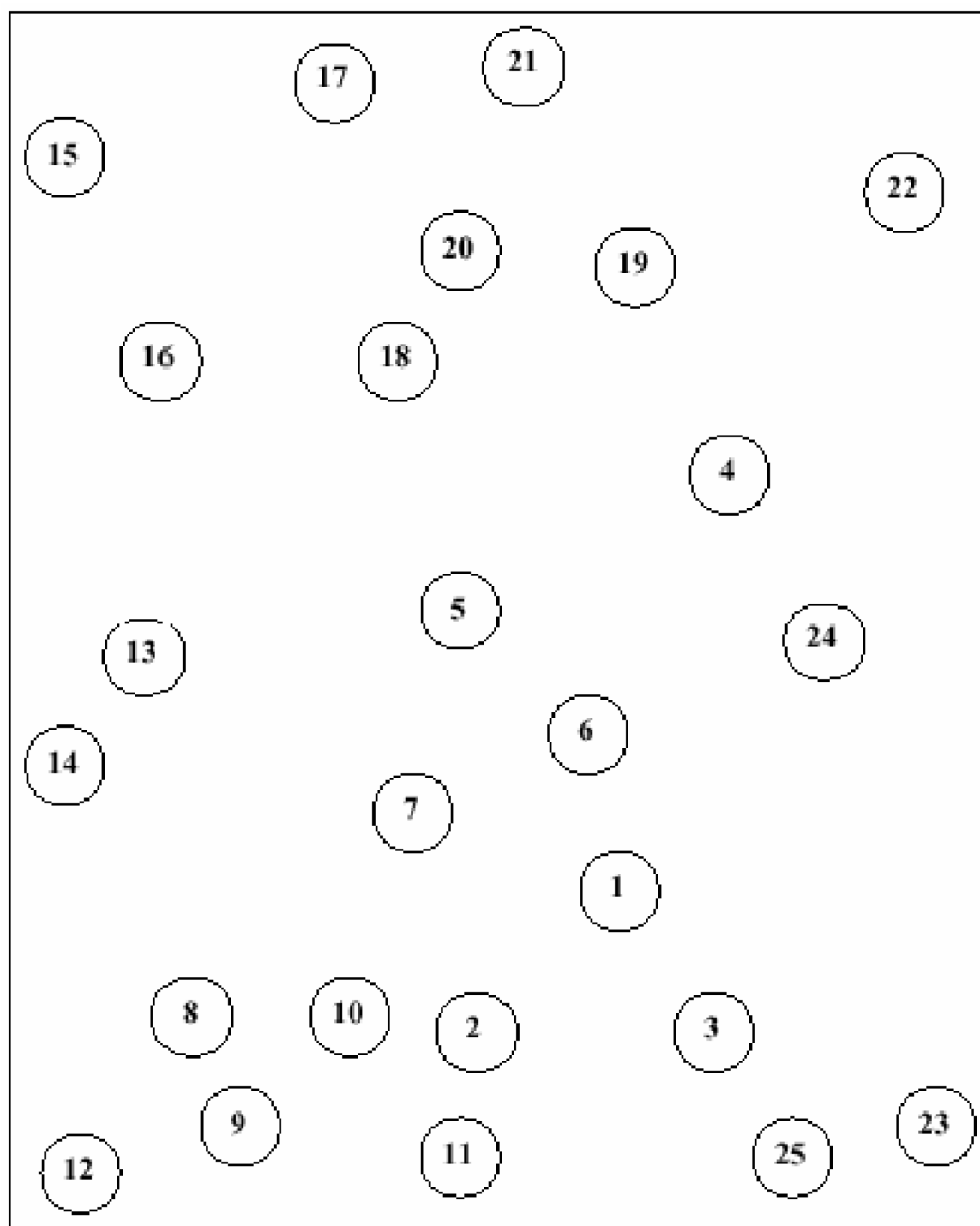
4-8-1-2-5-9-7

2-7-1-8-9-6-5-3

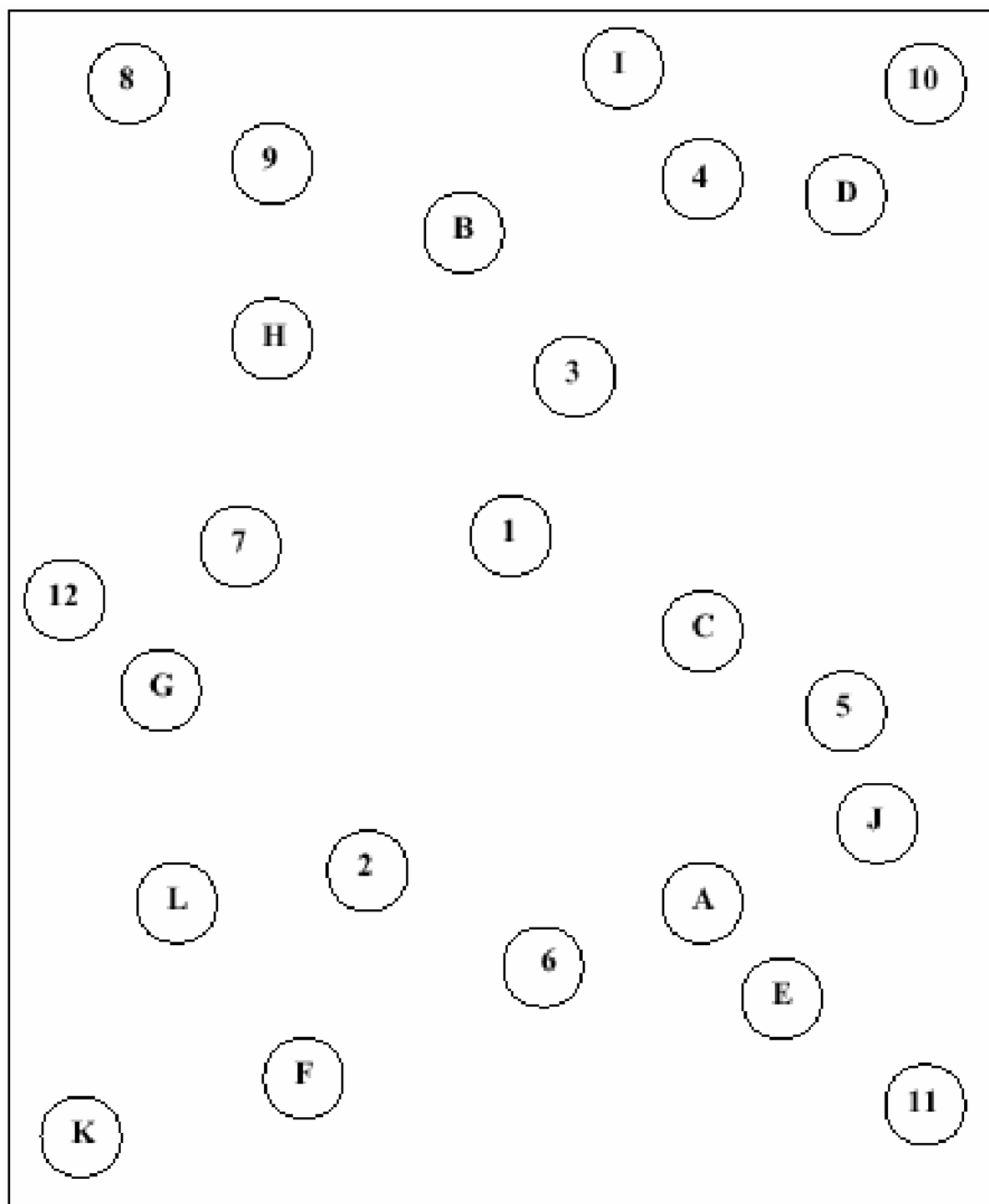
4-9-7-3-2-6-5-8

Anexo 9 – Teste de Trilhas

Parte A



Parte B



Anexo 10 – Questionário TFEQ-R21

Esta seção contém declarações e perguntas sobre hábitos alimentares e sensação de fome.

Leia cuidadosamente cada declaração e responda marcando a alternativa que melhor se aplica a você.

1. Eu deliberadamente consumo pequenas porções para controlar meu peso.
 - ☐ Totalmente verdade
 - ☐ Verdade, na maioria das vezes
 - ☐ Falso, na maioria das vezes
 - ☐ Totalmente falso
2. Eu começo a comer quando me sinto ansioso.
 - ☐ Totalmente verdade
 - ☐ Verdade, na maioria das vezes
 - ☐ Falso, na maioria das vezes
 - ☐ Totalmente falso
3. Às vezes, quando começo a comer, parece-me que não conseguirei parar.
 - ☐ Totalmente verdade
 - ☐ Verdade, na maioria das vezes
 - ☐ Falso, na maioria das vezes
 - ☐ Totalmente falso
4. Quando me sinto triste, frequentemente como demais.
 - ☐ Totalmente verdade
 - ☐ Verdade, na maioria das vezes
 - ☐ Falso, na maioria das vezes
 - ☐ Totalmente falso
5. Eu não como alguns alimentos porque eles me engordam.
 - ☐ Totalmente verdade
 - ☐ Verdade, na maioria das vezes
 - ☐ Falso, na maioria das vezes
 - ☐ Totalmente falso
6. Estar com alguém que está comendo, me dá frequentemente vontade de comer também.
 - ☐ Totalmente verdade
 - ☐ Verdade, na maioria das vezes
 - ☐ Falso, na maioria das vezes
 - ☐ Totalmente falso
7. Quando me sinto tenso ou estressado, frequentemente sinto que preciso comer.
 - ☐ Totalmente verdade
 - ☐ Verdade, na maioria das vezes
 - ☐ Falso, na maioria das vezes
 - ☐ Totalmente falso
8. Frequentemente sinto tanta fome que meu estômago parece um poço sem fundo.
 - ☐ Totalmente verdade
 - ☐ Verdade, na maioria das vezes
 - ☐ Falso, na maioria das vezes
 - ☐ Totalmente falso
9. Eu sempre estou com tanta fome, que me é difícil parar de comer antes de terminar toda a comida que está no prato.
 - ☐ Totalmente verdade
 - ☐ Verdade, na maioria das vezes
 - ☐ Falso, na maioria das vezes
 - ☐ Totalmente falso
10. Quando me sinto solitário (a), me consolo comendo.
 - ☐ Totalmente verdade
 - ☐ Verdade, na maioria das vezes
 - ☐ Falso, na maioria das vezes
 - ☐ Totalmente falso

11. Eu conscientemente me controlo nas refeições para evitar ganhar peso.
- ☐ Totalmente verdade
 - ☐ Verdade, na maioria das vezes
 - ☐ Falso, na maioria das vezes
 - ☐ Totalmente falso
12. Quando sinto o cheiro de um bife grelhado ou de um pedaço suculento de carne, acho muito difícil evitar de comer, mesmo que eu tenha terminado de comer há muito pouco tempo.
- ☐ Totalmente verdade
 - ☐ Verdade, na maioria das vezes
 - ☐ Falso, na maioria das vezes
 - ☐ Totalmente falso
13. Estou sempre com fome o bastante para comer a qualquer hora.
- ☐ Totalmente verdade
 - ☐ Verdade, na maioria das vezes
 - ☐ Falso, na maioria das vezes
 - ☐ Totalmente falso
14. Se eu me sinto nervoso(a), tento me acalmar comendo.
- ☐ Totalmente verdade
 - ☐ Verdade, na maioria das vezes
 - ☐ Falso, na maioria das vezes
 - ☐ Totalmente falso
15. Quando vejo algo que me parece muito delicioso, eu frequentemente fico com tanta fome que tenho que comer imediatamente.
- ☐ Totalmente verdade
 - ☐ Verdade, na maioria das vezes
 - ☐ Falso, na maioria das vezes
 - ☐ Totalmente falso
16. Quando me sinto depressivo(a), eu quero comer.
- ☐ Totalmente verdade
 - ☐ Verdade, na maioria das vezes
 - ☐ Falso, na maioria das vezes
 - ☐ Totalmente falso
17. O quanto frequentemente você evita "estocar" (ou se aprovisionar de) comidas tentadoras?
- ☐ Quase nunca
 - ☐ Raramente
 - ☐ Frequentemente
 - ☐ Quase sempre
18. O quanto você estaria disposto(a) a fazer um esforço para comer menos do que deseja?
- ☐ Não estou disposto(a)
 - ☐ Estou um pouco disposto(a)
 - ☐ Estou relativamente bem disposto(a)
 - ☐ Estou muito disposto(a)
19. Você comete excessos alimentares, mesmo quando não está com fome?
- ☐ Nunca
 - ☐ Raramente
 - ☐ Às vezes
 - ☐ Pelo menos 1 vez por semana
20. Com qual frequência você fica com fome?
- ☐ Somente nos horários das refeições
 - ☐ Às vezes entre as refeições
 - ☐ Frequentemente entre as refeições
 - ☐ Quase sempre
21. Em uma escala de 1 a 8, onde 1 significa nenhuma restrição alimentar, e 8 significa restrição total, qual número você daria para si mesmo?

	1	2	3	4	5	6	7	8	
Comer tudo o que quiser e sempre que quiser								Limitar constantemente a ingestão alimentar, nunca "cedendo"	

Anexo 11 – Questionário Holandês de Comportamento Alimentar

QUESTIONÁRIO HOLANDÊS DE COMPORTAMENTO ALIMENTAR (QHCA)

Responda as questões de acordo com a legenda abaixo:

1= Nunca

2= Raramente

3= As vezes

4 = Frequentemente

5 = Muito Frequentemente

		1	2	3	4	5
1	Você tem desejo de comer quando se sente irritado (a)					
2	Se a comida lhe parece apetitosa, você come mais do que o habitual?					
3	Sente desejo de comer quando não tem nada para fazer?					
4	Se o seu peso aumenta, você come menos do que o habitual?					
5	Tem desejo de comer quando se sente deprimido (a) ou desanimado (a)?					
6	Se a comida cheira bem ou tem bom aspecto, você come mais do que o habitual?					
7	Você recusa comida ou bebidas, por estar preocupado (a) com seu peso?					
8	Tem desejo de comer quando se sente sozinho (a)?					
9	Se você vê ou sente o aroma de algo muito gostoso, sente desejo de comer?					
10	Sente desejo de comer quando alguém o (a) deixa "pra baixo"?					
11	Durante as refeições, você tenta comer menos do que gostaria de comer?					
12	Se você tem alguma coisa muito saborosa para comer, come-a de imediato?					
13	Tem desejo de comer quando se sente zangado (a)?					
14	Você controla rigorosamente o que come?					
15	Quando passa por uma padaria, sente vontade de comprar algo gostoso?					
16	Sente desejo de comer quando alguma coisa desagradável parece estar prestes a acontecer?					
17	Você come, propositadamente, alimentos pouco "engordativos"?					
18	Se vê alguém comendo, sente também desejo de comer?					
19	Quando come demais em um dia, você procura comer menos no dia seguinte?					
20	Tem desejo de comer quando se sente ansioso(a), preocupado(a) ou tenso(a)?					
21	Você consegue deixar de comer alimentos muito apetitosos?					
22	Você come menos, propositadamente, para não aumentar o seu peso?					
23	Sente desejo de comer quando as coisas não estão indo bem?					
24	Quando você passa por uma confeitaria ou lanchonete, sente desejo de comer alguma coisa gostosa?					
25	Tem desejo de comer quando se sente impaciente?					
26	Você evita comer entre as refeições porque está controlando o peso?					
27	Você come mais do que o habitual quando vê alguém comendo?					
28	Você tem desejo de comer quando se sente aborrecido (a)?					
29	Você tenta não comer, fora das refeições, porque está controlando o peso?					
30	Tem desejo de comer quando se sente amedrontado (a)?					
31	Você leva em consideração o seu peso, quando escolhe o que vai comer?					
32	Tem desejo de comer quando se sente desapontado (a) ou desiludido (a)?					
33	Quando você prepara uma refeição, sente desejo de petiscar alguma coisa?					

Fonte: Viana e Sinde (2003).

Anexo 12 – Inventário de Depressão de Beck (BDI)

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9	0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o quera
5	0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	11	0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar
6	0 Não acho que esteja sendo punido 1 Acho que posso ser punido 2 Creio que vou ser punido 3 Acho que estou sendo punido	12	0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

13	0 Tomo decisões tão bem quanto antes 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões	18	0 O meu apetite não está pior do que o habitual 1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser 2 Meu apetite é muito pior agora 3 Absolutamente não tenho mais apetite
14	0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes 1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo 3 Acredito que pareço feio	19	0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente 1 Perdi mais do que 2 quilos e meio 2 Perdi mais do que 5 quilos 3 Perdi mais do que 7 quilos Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____
15	0 Posso trabalhar tão bem quanto antes 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa 3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho	20	0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa
16	0 Consigo dormir tão bem como o habitual 1 Não durmo tão bem como costumava 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir	21	0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava 2 Estou muito menos interessado por sexo agora 3 Perdi completamente o interesse por sexo
17	0 Não fico mais cansado do que o habitual 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa		

NOTA: Os valores básicos são: 0-9 indicam que o indivíduo não está deprimido, 10-18 indicam depressão leve a moderada, 19-29 indicam depressão moderada a severa e 30-63 indicam depressão severa. Valores maiores indicam maior severidade dos sintomas depressivos.

Anexo 13 – Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável, mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afoqueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

Anexo 14 - Escala Analógica Visual (EAV) de Fome e Saciedade**Com quanta fome você está?**

Sem fome nenhuma _____ Nunca tive tanta fome

O quão satisfeita você está?

Completamente vazia _____ Não conseguiria comer
nem mais um pedaço

O quão cheia você está?

Nem um pouco cheia _____ Totalmente cheia

Quanto você conseguiria comer?

Nada _____ Muito

Você gostaria de comer algo doce?

Sim, muito _____ Não, nem um pouco

Você gostaria de comer algo salgado?

Sim, muito _____ Não, nem um pouco

Você gostaria de comer algo condimentado?

Sim, muito _____ Não, nem um pouco

Você gostaria de comer algo gorduroso?

Sim, muito _____ Não, nem um pouco

Anexo 15 – Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI – Brasil)

Instruções:

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos usuais de sono durante o **último mês somente**. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da **maioria** dos dias e noites no último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o mês passado, a que horas você foi deitar à noite, na maioria das vezes?
Hora usual de deitar _____
2. Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) você demorou para pegar no sono na maioria das vezes?
Número de minutos _____
3. Durante o mês passado, a que horas você geralmente levantou de manhã.
Hora usual de levantar _____
4. Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite você dormiu? (pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)
Horas de sono por noite _____

Para cada uma das questões seguintes, escolha uma única resposta, que você ache mais correta. Por favor, responda todas as questões.

5. Durante o mês passado, com que frequência você **teve dificuldade de dormir** porque você...
 - a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos
 - () Nenhuma no último mês
 - () Menos de 1 vez por semana
 - () 1 ou 2 vezes por semana
 - () 3 ou mais vezes por semana
 - b) Acordou no meio da noite ou muito cedo pela manhã
 - () Nenhuma no último mês
 - () Menos de 1 vez por semana
 - () 1 ou 2 vezes por semana
 - () 3 ou mais vezes por semana
 - c) Precisou levantar para ir ao banheiro
 - () Nenhuma no último mês
 - () Menos de 1 vez por semana
 - () 1 ou 2 vezes por semana
 - () 3 ou mais vezes por semana
 - d) Teve dificuldade para respirar
 - () Nenhuma no último mês
 - () Menos de 1 vez por semana
 - () 1 ou 2 vezes por semana
 - () 3 ou mais vezes por semana
 - e) Tossiu ou roncou alto
 - () Nenhuma no último mês
 - () Menos de 1 vez por semana
 - () 1 ou 2 vezes por semana
 - () 3 ou mais vezes por semana

- f) Sentiu muito frio
() Nenhuma no último mês
() Menos de 1 vez por semana
() 1 ou 2 vezes por semana
() 3 ou mais vezes por semana

- g) Sentiu muito calor
() Nenhuma no último mês
() Menos de 1 vez por semana
() 1 ou 2 vezes por semana
() 3 ou mais vezes por semana

- h) Teve sonhos ruins ou pesadelos
() Nenhuma no último mês
() Menos de 1 vez por semana
() 1 ou 2 vezes por semana
() 3 ou mais vezes por semana

- i) Sentiu dores
() Nenhuma no último mês
() Menos de 1 vez por semana
() 1 ou 2 vezes por semana
() 3 ou mais vezes por semana

- j) Outra(s) razão(ões), por favor
descreva: _____

Com que frequência você teve dificuldade para dormir devido a esta razão:

- () Nenhuma no último mês
() Menos de 1 vez por semana
() 1 ou 2 vezes por semana
() 3 ou mais vezes por semana

6. Durante o mês passado como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?
() Muito boa
() Boa
() Ruim
() Muito ruim

7. Durante o mês passado com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou "por conta própria") para lhe ajudar a dormir?
() Nenhuma no último mês
() Menos de 1 vez por semana
() 1 ou 2 vezes por semana
() 3 ou mais vezes por semana

8. Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas para ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho ou estudo)
() Nenhuma no último mês
() Menos de 1 vez por semana
() 1 ou 2 vezes por semana
() 3 ou mais vezes por semana

9. Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de ânimo para realizar suas atividades diárias?
() Nenhuma indisposição nem falta de ânimo
() Pequena indisposição e falta de ânimo
() Moderada indisposição e falta de ânimo
() Muita indisposição e falta de ânimo

10. Você tem um(a) parceiro(a) ou colega de quarto?
- ☐ Não
 - ☐ Parceiro ou colega, mas em outro quarto
 - ☐ Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama
 - ☐ Parceiro na mesma cama

Se você tem um(a) parceiro(a) ou colega de quarto, pergunte a ele(a) com que frequência no último mês você teve...

- a) Ronco alto:
 - ☐ Nenhuma no último mês
 - ☐ Menos de 1 vez por semana
 - ☐ 1 ou 2 vezes por semana
 - ☐ 3 ou mais vezes por semana
- b) Longas paradas na respiração enquanto dormia:
 - ☐ Nenhuma no último mês
 - ☐ Menos de 1 vez por semana
 - ☐ 1 ou 2 vezes por semana
 - ☐ 3 ou mais vezes por semana
- c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia:
 - ☐ Nenhuma no último mês
 - ☐ Menos de 1 vez por semana
 - ☐ 1 ou 2 vezes por semana
 - ☐ 3 ou mais vezes por semana
- d) Episódios de desorientação ou de confusão durante o sono:
 - ☐ Nenhuma no último mês
 - ☐ Menos de 1 vez por semana
 - ☐ 1 ou 2 vezes por semana
 - ☐ 3 ou mais vezes por semana
- e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva: _____
 - ☐ Nenhuma no último mês
 - ☐ Menos de 1 vez por semana
 - ☐ 1 ou 2 vezes por semana
 - ☐ 3 ou mais vezes por semana

Anexo 16 – Quociente Sexual Feminino

Quadro 1. Quociente Sexual – Versão Feminina (QS-F)^a

Responda esse questionário, com sinceridade, baseando-se nos últimos seis meses de sua vida sexual, considerando a seguinte pontuação:

0 = nunca

1 = raramente

2 = às vezes

3 = aproximadamente 50% das vezes

4 = a maioria das vezes

5 = sempre

1. Você costuma pensar espontaneamente em sexo, lembra de sexo ou se imagina fazendo sexo?

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5

2. O seu interesse por sexo é suficiente para você participar da relação sexual com vontade?

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5

3. As preliminares (carícias, beijos, abraços, afagos etc.) a estimulam a continuar a relação sexual?

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5

4. Você costuma ficar lubrificada (molhada) durante a relação sexual?

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5

5. Durante a relação sexual, à medida que a excitação do seu parceiro vai aumentando, você também se sente mais estimulada para o sexo?

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5

6. Durante a relação sexual, você relaxa a vagina o suficiente para facilitar a penetração do pênis?

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5

7. Você costuma sentir dor durante a relação sexual, quando o pênis penetra em sua vagina?

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5

8. Você consegue se envolver, sem se distrair (sem perder a concentração), durante a relação sexual?

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5

9. Você consegue atingir o orgasmo (prazer máximo) nas relações sexuais que realiza?

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5

10. O grau de satisfação que você consegue com a relação sexual lhe dá vontade de fazer sexo outras vezes, em outros dias?

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5

Resultado = padrão de desempenho sexual:

82-100 pontos: *bom a excelente*

62-80 pontos: *regular a bom*

42-60 pontos: *desfavorável a regular*

22-40 pontos: *ruim a desfavorável*

0-20 pontos: *nulo a ruim*

Como somar os pontos:

$2 \times (Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + [5 - Q_7] + Q_8 + Q_9 + Q_{10})$

(Q = questão)