



INSTITUTO DE PSIQUIATRIA – IPUB
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - CCS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - UFRJ

NATIA GABRIELA GRIFFO HORATO

**CONTROLE EXECUTIVO E REGULAÇÃO EMOCIONAL: O EFEITO DE
TAREFAS MATEMÁTICAS NA ATIVAÇÃO CORTICAL DE PACIENTES
ANSIOSOS**

Orientador

ANTONIO EGIDIO NARDI

Coorientadora

LAIANA AZEVEDO QUAGLIATO

RIO DE JANEIRO

Maio de 2025

CIP - Catalogação na Publicação

H811c Horato, Natia Gabriela Griffó
CONTROLE EXECUTIVO E REGULAÇÃO EMOCIONAL: O
EFEITO DE TAREFAS MATEMÁTICAS NA ATIVAÇÃO CORTICAL
DE PACIENTES ANSIOSOS / Natia Gabriela Griffó
Horato. -- Rio de Janeiro, 2025.
97 f.

Orientadora: Antonio Egidio Nardi.
Coorientadora: Laiana Azevedo Quagliato.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Programa
de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, 2025.

1. Regulação Emocional. 2. Ansiedade. 3. Ativação
cortical. I. Nardi, Antonio Egidio, orient. II.
Quagliato, Laiana Azevedo, coorient. III. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

INSTITUTO DE PSIQUIATRIA – IPUB
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - CCS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - UFRJ

**CONTROLE EXECUTIVO E REGULAÇÃO EMOCIONAL: O EFEITO DE
TAREFAS MATEMÁTICAS NA ATIVAÇÃO CORTICAL DE PACIENTES
ANSIOSOS**

NATIA GABRIELA GRIFFO HORATO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental (PROPSAM)
da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos
requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em
Saúde Mental.

Orientador

ANTONIO EGIDIO NARDI

Coorientadora

LAIANA AZEVEDO QUAGLIATO

RIO DE JANEIRO

Maio de 2025

CONTROLE EXECUTIVO E REGULAÇÃO EMOCIONAL: O EFEITO DE
TAREFAS MATEMÁTICAS NA ATIVAÇÃO CORTICAL DE PACIENTES
ANSIOSOS

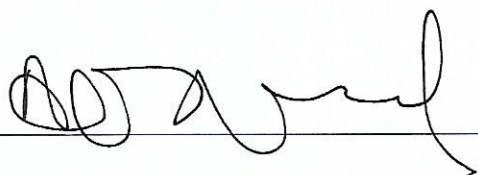
Natia Gabriela Griffó Horato

Orientador: Antonio Egidio Nardi

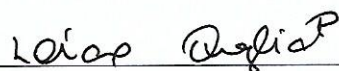
Coorientadora: Laiana Azevedo Quagliato

Dissertação de Mestrado submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Mental.

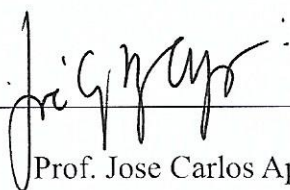
Aprovada por:



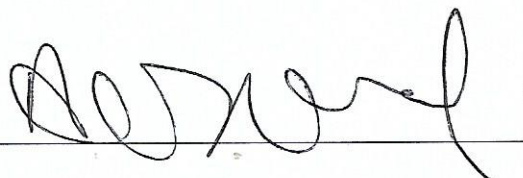
Prof. Antonio Egidio Nardi



Prof^a. Laiana Azevedo Quagliato



Prof. Jose Carlos Appolinario



Prof. Ricardo Alberto Moreno

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

Maio de 2025

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu filho, minha maior fonte de inspiração e força diante das adversidades da vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder a vida, a força e a oportunidade de retornar à vida acadêmica, um sonho que sempre alimentei. Sou grata por ter conseguido conciliar essa jornada com as responsabilidades de chefe de família, superando desafios que, por vezes, pareceram intransponíveis.

Aos meus pais, que, mesmo não estando mais presentes, continuam sendo minha inspiração diária. Foi com eles que aprendi a encarar a vida sem medo e a perseguir meus sonhos com determinação.

Ao meu filho, por sua compreensão e paciência nos momentos em que precisei estar ausente, dividida entre estudos e trabalho. Meu desejo mais profundo é que ele veja nesta caminhada um exemplo de perseverança e se orgulhe do que conquistei.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antonio Egidio Nardi, por ser um pesquisador visionário e pragmático. Sua crença no potencial interdisciplinar me abriu portas, permitindo que uma matemática encontrasse seu espaço na Psiquiatria. Foi sob sua orientação que descobri como minhas habilidades numéricas poderiam contribuir para a área da saúde, uma oportunidade que transformou minha trajetória profissional.

À Prof^a. Dra. Laiana Quagliato, cuja generosidade e conhecimento desempenharam papel fundamental no meu início. Seu auxílio e extrema competência foram essenciais para escrita do meu primeiro artigo científico e ingresso no mestrado.

Aos colegas do laboratório, que se tornaram não apenas parceiros de pesquisa, mas também amigos para a vida. O convívio com vocês enriqueceu minha experiência acadêmica e pessoal.

À coordenação do curso, por proporcionar um ambiente verdadeiramente multidisciplinar, onde profissionais de diferentes áreas encontram espaço para contribuir e aprender. Essa abertura foi determinante para que eu pudesse trilhar esse caminho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB) pelo apoio financeiro e estrutural.

RESUMO

Horato, Natia. Controle Executivo e Regulação Emocional: O Efeito de Tarefas Matemáticas na Ativação Cortical de Pacientes Ansiosos. Rio de Janeiro, 2025. Dissertação (Mestrado em Psiquiatria e Saúde Mental) – Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2025.

Introdução: A ansiedade é frequentemente acompanhada de déficits cognitivos e emocionais, incluindo dificuldades na regulação emocional e no controle executivo. Evidências sugerem que a atividade do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDl) está envolvida na modulação desses processos. Estudos indicam que tarefas cognitivas matemáticas podem ativar essa região, favorecendo a regulação emocional. Assim, este estudo investiga o efeito do cálculo mental na atividade cortical de pacientes ansiosos, analisando as alterações na banda alfa do EEG e sua relação com os sintomas de ansiedade. **Metodologia:** A pesquisa incluiu 80 participantes (40 pacientes ansiosos e 40 controles saudáveis) recrutados no Instituto de Psiquiatria da UFRJ. Os participantes foram avaliados antes e depois de realizar uma tarefa matemática. A coleta de dados incluiu medidas sociodemográficas, testes neuropsicológicos e escalas psicométricas (BAI, BDI e PAS). O EEG foi registrado nas regiões frontais e analisado para calcular a potência da banda alfa (PA) e a assimetria frontal de alfa (AFA). A análise estatística comparou os grupos intervenção e controle e correlacionou as alterações eletrofisiológicas com os escores psicométricos. **Resultados:** Após a realização da tarefa matemática, observou-se uma redução nos escores das escalas psicométricas no grupo clínico. Além disso, houve um aumento da PA no hemisfério direito e uma diminuição no esquerdo, resultando em uma redução da AFA. Essa alteração sugere uma modulação da atividade cortical relacionada à regulação emocional. Correlações indicaram que a redução da AFA estava associada à melhora dos sintomas ansiosos. **Conclusão:** Os achados sugerem que o cálculo mental pode modular a atividade cortical e contribuir para a regulação emocional em indivíduos ansiosos. Embora os efeitos observados tenham sido modestos, os resultados reforçam a hipótese de que intervenções cognitivas podem ser exploradas como estratégias complementares para o tratamento da ansiedade. Estudos futuros devem investigar os efeitos a longo prazo dessa abordagem e considerar sua integração em terapias cognitivas.

Keywords: controle executivo, regulação emocional, ativação cortical, tarefa matemática

ABSTRACT

Horato, Natia. Executive Control and Emotional Regulation: The Effect of Mathematical Tasks on Cortical Activation in Anxious Patients. Rio de Janeiro, 2025. Dissertation (Master in Psychiatry and Mental Health) - Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2025.

Background: Anxiety is often accompanied by cognitive and emotional deficits, including difficulties in emotional regulation and executive control. Evidence suggests that the activity of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is involved in modulating these processes. Studies indicate that mathematical cognitive tasks can activate this region, promoting emotional regulation. Thus, this study investigates the effect of mental arithmetic on cortical activity in anxious patients, analyzing changes in the alpha band of the EEG and its relationship with anxiety symptoms. **Methods:** The research included 80 participants (40 anxious patients and 40 healthy controls) recruited from the Institute of Psychiatry at UFRJ. Participants were evaluated before and after performing a mathematical task. Data collection included sociodemographic measures, neuropsychological tests, and psychometric scales (BAI, BDI, and PAS). EEG was recorded from the frontal regions and analyzed to calculate alpha band power (ABP) and frontal alpha asymmetry (FAA). Statistical analysis compared the groups and correlated the electrophysiological changes with psychometric scores. **Results:** After performing the mathematical task, a reduction in psychometric scale scores was observed in the clinical group. Additionally, there was an increase in ABP in the right hemisphere and a decrease in the left hemisphere, resulting in a reduction in FAA. This change suggests a modulation of cortical activity related to emotional regulation. Correlations indicated that the reduction in FAA was associated with improved anxiety symptoms. **Conclusion:** The findings suggest that mental arithmetic can modulate cortical activity and contribute to emotional regulation in anxious individuals. Although the observed effects were modest, the results support the hypothesis that cognitive interventions may be explored as complementary strategies for treating anxiety. Future studies should investigate the long-term effects of this approach and consider its integration into cognitive therapies.

Keywords: executive control, emotional regulation, cortical activation, mathematical task

LISTA DE SIGLAS

AFA	Assimetria Frontal de Alfa
AM	Ansiedade Matemática
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BAI	Beck Anxiety Inventory
BDI	Beck Depression Inventory
CPF	Córtex Pré-frontal
CPFdl	Córtex Pré-frontal Dorsolateral
DEP	Densidade Espectral de Potência
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição.
EEG	Eletroencefalograma
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
PA	Potência de Alfa
PAS	Panic and Agoraphobia Scale
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RMf	Ressonância Magnética Funcional
TA	Transtorno de Ansiedade
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TAS	Transtorno de Ansiedade Social
TCC	Terapia Cognitiva Comportamental
TD	Transtorno Depressivo
TP	Transtorno do Pânico
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Variáveis Sociodemográficas	27
TABELA 2	Variáveis Clínicas, Neuropsicológicas e Psicométricas	28
TABELA 3	Variáveis Eletrofisiológicas (Grupo Pacientes)	29
TABELA 4	Resultados do teste de Wilcoxon nas Comparações da PA e AFA Intragrupo (Pacientes)	29
TABELA 5	Variáveis Eletrofisiológicas (Grupo Controle)	31
TABELA 6	Resultados do teste de Wilcoxon nas Comparações Intragrupo da PA (Controles)	31
TABELA 7	Resultado do Teste t nas Comparações Intergrupo das Escalas Psicométricas	32
TABELA 8	Resultados do teste Mann-Whitney U nas Comparações Intergrupo da PA e AFA	33
TABELA 9	Resultados das Correlações de Spearman entre PA e as Escalas Psicométricas no Grupo Pacientes	35
TABELA 10	Resultados das Correlações de Spearman entre AFA e as Escalas Psicométricas no Grupo Pacientes	36

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Córtex Pré-Frontal	13
FIGURA 2	Ondas Cerebrais	15
FIGURA 3	Frequência e Amplitude da onda	16
FIGURA 4	Programa New Acquisition	23
FIGURA 5	Posicionamento do Eletrodo de acordo com o Sistema Internacional 10-20	24
FIGURA 6	Escore Neuropsicológicos Intergrupo	32
FIGURA 7	Escore Psicométricos Intergrupo	33
FIGURA 8	AFA Intergrupo	34

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I	Questionário sociodemográfico	73
ANEXO II	Testes Neuropsicológicos	74
ANEXO III	Escalas Psicométricas	77
ANEXO IV	Tarefa Matemática	78
ANEXO V	Código para processamento do sinal de EEG	86

SUMÁRIO

1	CAPÍTULO	9
1.1	INTRODUÇÃO	9
1.2	OBJETIVO GERAL	10
1.3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
1.4	ESTRUTURA DO TRABALHO	10
2	CAPÍTULO	12
2.1	REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1.1	<i>A Ansiedade</i>	12
2.1.2	<i>Ansiedade e CPFdl: Uma Conexão Cognitiva e emocional</i>	13
2.1.3	<i>Aspectos Eletrofisiológicos na Ansiedade: A Banda Alfa</i>	14
2.1.4	<i>Parâmetros de EEG na Banda Alfa: Métricas Neurais</i>	15
3	CAPÍTULO	19
3.1	METODOLOGIA	19
3.1.1	<i>Amostra</i>	19
3.1.2	<i>Instrumentos</i>	20
3.1.3	<i>Procedimento</i>	24
3.1.4	<i>Análise Estatística</i>	25
4	CAPÍTULO	27
4.1	RESULTADOS	27
4.1.1	<i>Estatística Descritiva</i>	27
4.1.2	<i>Comparações Intragrupo</i>	28
4.1.3	<i>Comparações Intergrupo</i>	31
4.1.4	<i>Interações do Tempo</i>	34
4.1.5	<i>Correlações entre Atividade de Alfa e Sintomas Clínicos antes e após intervenção.</i>	35
4.2	DISCUSSÃO	36
5	CAPÍTULO	40
5.1	CONCLUSÃO	40
6	CAPÍTULO	41
6.1	PRODUÇÕES ACADÊMICAS	41
6.2	REFERÊNCIAS	73

1 Capítulo

1.1 Introdução

A ansiedade é uma condição psiquiátrica que geralmente coexiste com depressão, compartilhando sintomas associados à regulação emocional e a déficits cognitivos (Joormann, 2014). A persistência do afeto negativo (Domaradzka & Fajkowska 2018), prejuízos nas funções relacionadas ao controle executivo (Joormann, 2014) e alterações neurofisiológicas são características comuns a ambos os transtornos (Koenigs et al., 2008). Tanto a anedonia, característica marcante na depressão, quanto a impulsividade presente no transtorno de ansiedade, parecem ser consequência do aumento de emoções negativas (Domaradzka & Fajkowska, 2018). Concomitantes a esses sintomas emocionais, queixas clínicas a respeito do declínio da memória e concentração e dificuldade para tomada de decisão também são comuns entre pacientes depressivos e ansiosos (Joormann, 2014).

Além das manifestações emocionais e cognitivas, outro aspecto interessante são achados a respeito de alterações na atividade cortical do Córtex Pré-frontal (CPF) em pacientes ansiosos e depressivos (Koenigs et al., 2008). Neste sentido, entende-se que o controle executivo, definido como a capacidade humana de manipular informações, inibir comportamentos, alternar o foco atencional, resolver problemas do cotidiano, entre outras competências, relaciona-se às variações eletrofisiológicas também observadas na depressão e ansiedade (Jenkins et al., 2018).

Alguns autores distinguem as especificidades do controle executivo, classificando-as em “quentes” (afetivas) e “frias” (cognitivas) e destacam o papel do Córtex Pré-frontal Dorsolateral (CPFdl) na mediação de processos cognitivos e emocionais (Jenkins et al., 2018). Achados eletroencefalográficos reforçam essa relação, demonstrando oscilações da banda alfa (8 -13 Hz) na região do CPFdl em pacientes ansiosos e depressivos, quando comparados a controles saudáveis (Henriques & Davidson, 1991). Também, verificou-se que lesões nessa região estão associadas à hipoatividade cortical, redução da flexibilidade comportamental, dificuldades em tarefas que exigem memória operacional e o surgimento de depressão e ansiedade (Sotres-Bayon et al., 2006). Assim, pressupõe-se que esses transtornos podem estar

a causa (Henriques & Davidson, 1991) ou consequência de desordens no CPFdl (Sotres-Bayon et al., 2006).

Neste contexto, Scult et al. (2016) demonstraram que tarefas relacionadas ao controle executivo frio podem atuar na modulação do CPFdl, favorecendo a regulação intencional das emoções. A partir de imagens de ressonância magnética, a maior atividade do CPFdl observada após a resolução de problemas matemáticos, esteve associada ao aumento do uso de reavaliação cognitiva para regular o humor disfuncional e ansiedade.

Com base nessas evidências, este estudo utiliza uma tarefa cognitiva matemática, caracterizada como processo cognitivo frio, para estimular a atividade cortical do CPFdl de pacientes ansiosos. A depressão foi considerada devido à frequente comorbidade, mas não é o foco da pesquisa, e o monitoramento do CPFdl foi realizado a partir de sinais eletroencefalográficos. Nossa hipótese é que o processo cognitivo realizado durante uma tarefa numérica provoque alterações eletrofisiológicas e reduza os sintomas de ansiedade.

1.2 Objetivo Geral

Analisar a eletrofisiologia cerebral de pacientes ansiosos, antes e após a realização de tarefas matemáticas, considerando a possível comorbidade com sintomas depressivos e correlacionando as alterações na banda alfa com os escores psicométricos.

1.3 Objetivos Específicos

- Descrever as características sociodemográficas, clínicas e eletrofisiológicas de pacientes e controles saudáveis.
- Comparar a atividade elétrica da banda alfa Intragrupo e intergrupo, antes e após intervenção.
- Avaliar as potenciais alterações dos sintomas ansiosos e depressivos após intervenção, correlacionando com possíveis mudanças no padrão na banda alfa.

1.4 Estrutura do Trabalho

O presente trabalho apresenta-se dividido em 6 Capítulos. O Capítulo 1, intitulado “Introdução”, contextualiza brevemente as temáticas envolvidas no estudo e apresenta a

justificativa, os objetivos gerais e específicos do estudo. Capítulo 2, fornece a “Revisão de Literatura”. Capítulo 3 contém a descrição da Metodologia utilizada com a finalidade de atingir os objetivos propostos no Capítulo 1. Capítulo 4, apresenta os Resultados e Discussão das análises realizadas. No Capítulo 5, são apresentadas as conclusões do trabalho. Capítulo 6 – contém as produções acadêmicas desenvolvidas durante o curso.

2 Capítulo

2.1 Revisão de Literatura

2.1.1 A Ansiedade

A ansiedade, derivada do latim *anxietas* ("inquietação intensa; angústia"), é uma resposta natural do organismo a situações percebidas como ameaçadoras ou estressantes (Barlow, 2004). Quando persistente, irracional e desproporcional ao estímulo, a ansiedade pode se tornar patológica, configurando-se como um transtorno psiquiátrico que impacta profundamente os aspectos psicológicos, emocionais e físicos do indivíduo (Mendlowicz, 2000).

Os transtornos de ansiedade (TA), não se restringem às reações temporárias, mas apresentam um padrão duradouro que reduz a qualidade de vida (Mendlowicz, 2000). Conforme descritos no DSM-5-TR, os TA são categorizados em função dos estímulos e das respostas ansiosas, porém todos compartilham a característica central da preocupação excessiva e medo irracional. Este trabalho teve como foco o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), marcado por uma preocupação crônica e incontrolável, e o Transtorno do Pânico (TP), caracterizado por episódios súbitos de medo intenso, frequentemente acompanhados por sintomas físicos como taquicardia e sensação de sufocamento (American Psychiatric Association, 2013).

Entre as manifestações da ansiedade, uma forma específica, mas ainda não descrita no DSM-5, refere-se à Ansiedade Matemática (AM) (Beilock & Carr, 2005). O fenômeno, caracterizado pela apreensão ou medo diante de tarefas matemáticas avaliativas, tem sido relacionado à dificuldade de concentração e prejuízos no desempenho acadêmico (Richardson & Suinn, 1972). Entretanto, a AM ainda é pouco abordada em estudos clínicos, uma vez que suas manifestações estão atreladas à contextos educacionais (Beilock & Carr, 2005).

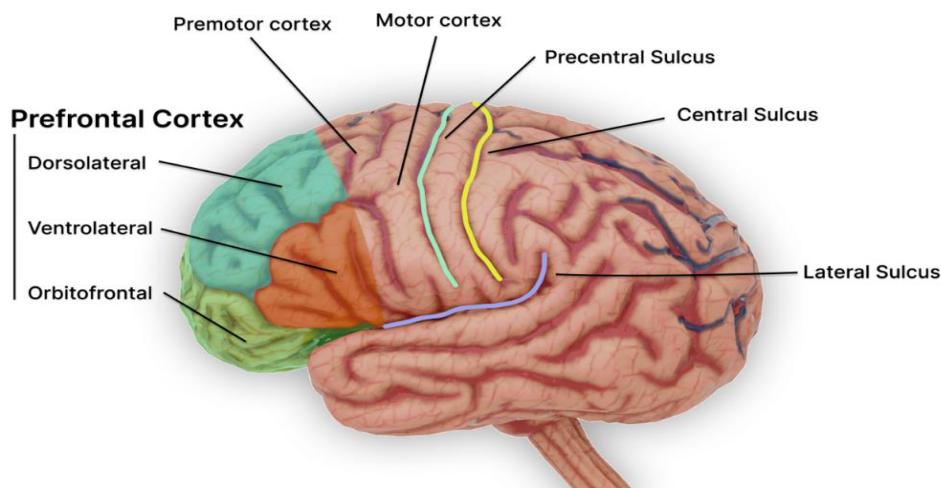
O tratamento dos transtornos de ansiedade, com nosologia definida, geralmente combina intervenções farmacológicas e terapia cognitivo-comportamental (TCC) (Hofmann, 2012), além de outras estratégias como *Mindfulness* (Goldin & Gross, 2010), o relaxamento muscular progressivo e o exercício físico (Herring, 2010). A TCC, em particular, é amplamente reconhecida por sua eficácia, permitindo a reestruturação de padrões disfuncionais de

pensamento e o desenvolvimento de habilidades para enfrentar preocupações excessivas (Borkovec & Sharpless, 2004).

2.1.2 Ansiedade e CPFdl: Uma Conexão Cognitiva e emocional

O CPFdl é uma região localizada na parte superior e lateral do CPF, responsável por várias funções cognitivas de ordem superior, conhecidas como funções executivas. Algumas dessas funções incluem o planejamento e organização, o controle inibitório, a tomada de decisão e a memória de trabalho (Miller & Cohen, 2001). O CPFdl se conecta a outras regiões cerebrais, incluindo áreas límbicas como a amígdala, estrutura que desempenha um papel central na detecção e respostas às ameaças e ao perigo (Ochsner & Gross, 2005). Com efeito, a hiperatividade da amígdala causa estados de vigilância aumentada, medo excessivo e o consequente desequilíbrio nas funções do CPFdl (Golkar et al., 2012). O CPFdl também atua no monitorando pensamentos intrusivos, avaliando riscos e benefícios de uma situação, e se adaptando a contextos em mudança (Ochsner & Gross, 2005). Além disso, alterações no CPFdl podem estar relacionadas a vários transtornos psiquiátricos e neurológicos, como a ansiedade, depressão, Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDHA) e a Doença de Alzheimer (Barbey et al., 2013).

Figura 1. Córtex Cerebral



https://en.wikipedia.org/wiki/Dorsolateral_prefrontal_cortex

Em seu trabalho, Scult (2016) demonstrou que indivíduos com maior ativação do CPFdl esquerdo são capazes de lidar melhor com eventos estressantes e apresentam melhor desempenho no controle executivo frio. E que a relação do CPFdl com a ansiedade estaria associada ao controle de respostas emocionais e comportamentais em situações de estresse. Desta maneira, a estimulação cerebral por meio de tarefas cognitivas, poderia favorecer a regulação de emoções negativas, diminuindo sintomas de ansiedade e depressão.

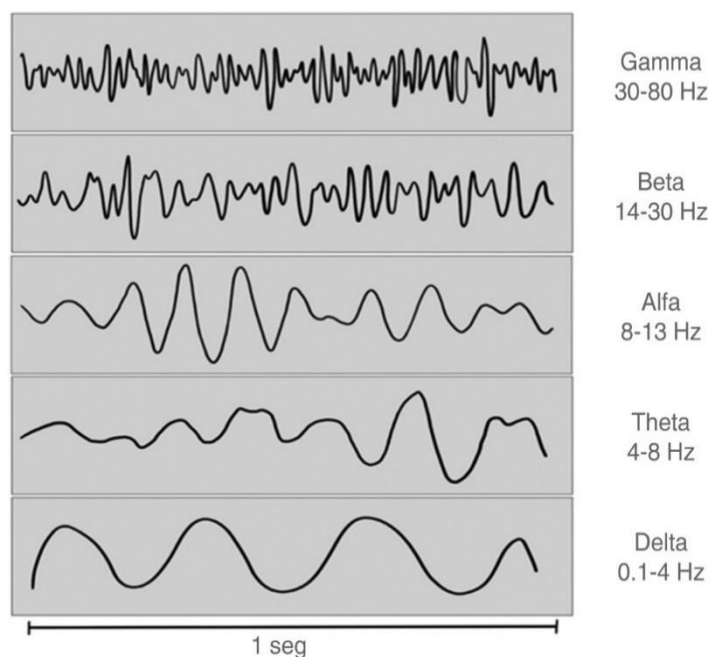
Muitos estudos sugerem ainda, uma possível especialização hemisférica do CPFdl no processamento de informações (Root et al., 2006), postulando a teoria de lateralidade de valência afetiva, onde a informação emocional negativa é preferencialmente processada no hemisfério direito, enquanto as funções como memória de trabalho, planejamento e controle executivo frio são processadas no hemisfério esquerdo (Feese et al., 2014). Não obstante, pesquisas utilizando ressonância magnética funcional (RMf), corroboram a diferença da atividade neuronal entre os CPFdl esquerdo e direito em pacientes com Transtorno Depressivo Maior. Essas descobertas levaram a hipótese de assimetria frontal do cérebro no TDM, com hipoatividade do CPFdl esquerdo e hiperatividade do CPFdl direito (Nimmrich et al., 2008).

Assim como ocorre no TD, indivíduos ansiosos também apresentam hiperatividade do hemisfério direito, maior sensibilidade a estímulos aversivos e dificuldade em regular emoções negativas. Enquanto o hemisfério esquerdo, é frequentemente hipoativo, o que explicaria a dificuldade de concentração e menor foco atencional na ansiedade. Esse desequilíbrio inter-hemisférico é comumente investigado através da assimetria frontal de alfa (AFA), um marcador eletrofisiológico que reflete em qual hemisfério a atividade cortical é predominante (Horato et al., 2022).

2.1.3 Aspectos Eletrofisiológicos na Ansiedade: A Banda Alfa

As ondas cerebrais são padrões de atividade elétrica do cérebro, gerados por redes neuronais. Elas são classificadas em diferentes faixas de frequência: Delta (0,5 a 4 Hz), Theta (4 a 8 Hz), Alfa (8 a 13 Hz), Beta (13 a 30 Hz) e Gama (30 a 100 Hz). Cada tipo de onda está associado a estados distintos de consciência, como relaxamento, foco mental e sono. O eletroencefalograma (EEG) é a ferramenta que permite medir e analisar a atividade elétrica cerebral, oferecendo insights sobre como diferentes regiões do cérebro se comunicam e funcionam (Klimesch, 1999).

Figura 2. Ondas Cerebrais



(Hernández-González et al., 2023)

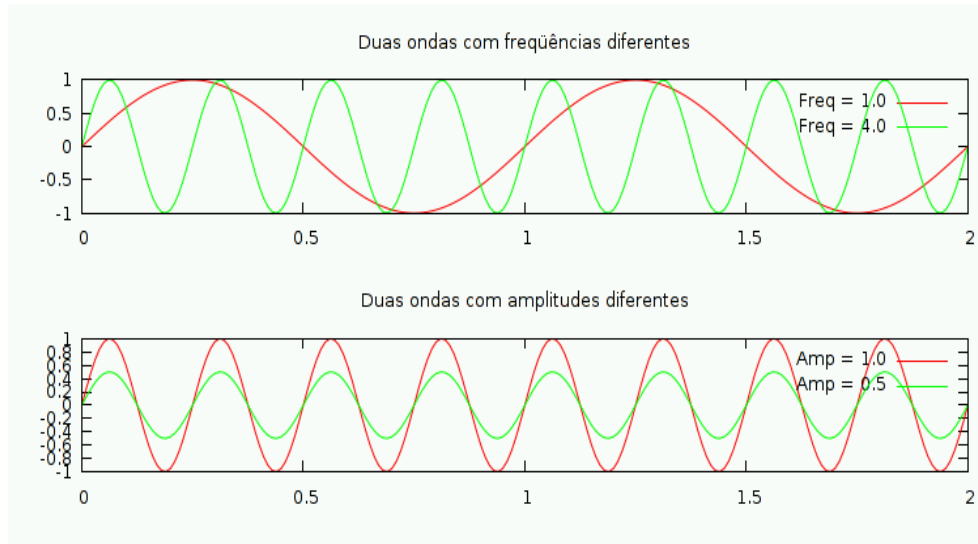
As ondas alfas estão associadas a um estado de vigília relaxada, sendo predominantes nas regiões frontal e occipital do cérebro. Alterações na atividade alfa no CPF têm sido apontadas como um fator de risco para diversos transtornos psiquiátricos (Henriques & Davidson, 1991). Evidências indicam que a presença de distúrbios emocionais e cognitivos (Davidson, 2004; Jenkins et al., 2018), associada à dificuldade em alcançar estados de relaxamento e à hipervigilância, sugere uma disfunção na modulação da banda alfa (Meyer et al., 2005). Além disso, a redução da potência de alfa no hemisfério direito de pacientes ansiosos estaria relacionada às emoções negativas e estados de alerta aumentados (Coan & Allen, 2004). Essas descobertas reforçam a importância de compreender como alterações na atividade elétrica cerebral refletem os sintomas emocionais e cognitivos da ansiedade (Hagemann et al., 2002).

2.1.4 Parâmetros de EEG na Banda Alfa: Métricas Neurais

Dentre as várias propriedades de uma onda cerebral, frequência e amplitude são características fundamentais que descrevem o seu comportamento. A frequência é a rapidez com que ela oscila ou se repete em um intervalo de tempo medido em Hertz (Hz). Enquanto a amplitude é a altura ou tamanho da onda, representando a intensidade do sinal medida em

microvolts (μV) (Sörnmo & Laguna, 2005). No contexto do EEG, a potência é uma medida da energia gerada por uma onda diretamente relacionada à amplitude e inversamente à frequência. A potência é calculada pelo quadrado da amplitude (μV^2) e reflete a intensidade da energia gerada pela atividade elétrica cerebral (Sörnmo & Laguna, 2005).

Figura 3. *Frequência e Amplitude da onda*



<https://hudlac.wordpress.com/2009/06/27/ondas-periodicas/>

Densidade Espectral de Potência (DEP)

A DEP descreve a distribuição da potência do sinal ao longo de diferentes frequências e fornece uma representação detalhada da energia do sinal em várias faixas de frequência. Ela é obtida através da Transformada de Fourier, que converte o sinal do domínio do tempo para o domínio da frequência (Nunez & Srinivasan, 2006). Com isso, é possível identificar as frequências que apresentam maior potência e como essas faixas são moduladas por diferentes estados mentais ou tarefas cognitivas. A equação para a DEP é:

$$S(f) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} |F(x(t))|^2$$

Onde:

- $S(f)$ é a densidade espectral de potência em uma frequência f
- $F(x(t))$ é a Transformada de Fourier do sinal $x(t)$
- T é o período de observação do sinal

Potência de Alfa (PA)

A Potência de Alfa é calculada somando os valores da Densidade Espectral de Potência (DEP) dentro de uma faixa de frequência específica, como a faixa alfa (8–13 Hz), refletindo a intensidade total da atividade elétrica cerebral nessa faixa de frequência (Klimesch, 1999). Esse valor ajuda a entender o nível de atividade elétrica na banda alfa, que está frequentemente associada a estados de repouso. A equação é:

$$PA = \sum_{f \in [\text{faixa}]} S(f)$$

Onde $S(f)$ é a densidade espectral de potência nas frequências da faixa de alfa (8–13 Hz).

Assimetria Frontal de Alfa (AFA)

A AFA é uma medida que avalia as diferenças na PA entre os hemisférios direito e esquerdo do cérebro, especificamente na região frontal. Essa abordagem é bem documentada na literatura neuropsicológica sobre a lateralização de processos emocionais e cognitivos (Coan & Allen, 2004). A equação utilizada para calcular a AFA segue uma convenção amplamente aceita na interpretação dos resultados. Nela, valores negativos indicam menor PA no hemisfério direito, o que, devido à relação inversamente proporcional entre PA e atividade cortical, reflete uma maior ativação dessa região, frequentemente associada a disfunções emocionais.

$$AFA = PA_{\text{Direita}} - PA_{\text{Esquerda}}$$

AFA Negativa ($PA_{\text{Direita}} < PA_{\text{Esquerda}}$): Lateralização alfa esquerda, maior atividade cortical no hemisfério direito

AFA Positiva ($PA_{\text{Direita}} > PA_{\text{Esquerda}}$): Lateralização alfa direita, maior atividade cortical no hemisfério esquerdo.

Conexão de Alfa com a Ansiedade

Alterações na PA têm sido associadas a dificuldades na modulação de estados emocionais, um aspecto central dos transtornos de ansiedade. Mudanças na atividade da banda alfa em regiões frontais estão relacionadas à regulação emocional prejudicada, ao controle executivo e à reatividade emocional exacerbada diante de estressores (Thibodeau et al., 2006). A escolha da banda alfa para investigação deve-se ao fato de que essa onda cerebral geralmente encontra-se reduzida em indivíduos ansiosos, refletindo uma dificuldade em alcançar estados de relaxamento (Knyazev, 2007). Nesse contexto, a realização de cálculos matemáticos, que envolvem processos cognitivos, pode ativar predominantemente o hemisfério esquerdo (associado à concentração e à resolução de tarefas), enquanto o hemisfério direito permanece menos ativo. Esse mecanismo poderia favorecer a normalização dos padrões de alfa e, conseqüentemente, a redução dos sintomas de ansiedade.

3 Capítulo

3.1 Metodologia

O artigo de revisão “The relationship between emotional regulation and hemispheric lateralization in depression: a systematic review and a meta-analysis” (Horato et al., 2022) foi escrito e publicado durante o estágio probatório e o desenvolvimento do projeto apresentado nesta dissertação ocorreu durante curso de mestrado.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Psiquiatria da UFRJ e obteve aprovação com o número de CAAE: 42368821.1.0000.5263. Trata-se de uma pesquisa de natureza experimental, que analisou o perfil sociodemográfico, clínico e eletrofisiológico de adultos com transtorno de ansiedade.

3.1.1 Amostra

A amostra foi composta por 80 participantes, sendo 40 controles saudáveis e 40 pacientes diagnosticados com transtornos de ansiedade, recrutados no Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB). Os participantes com transtornos de ansiedade foram selecionados por conveniência entre os pacientes atendidos no Laboratório de Pânico e Respiração (LABPR). Durante os atendimentos regulares, esses pacientes foram convidados a participar da pesquisa. Todos os voluntários foram avaliados através de entrevista semiestruturada com a versão 7.0 do MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) (Sheehan et al., 1997; Amorim et al., 2000), baseada nos critérios do DSM-V, para identificação de sintomas de Transtornos de Ansiedade (TA) e Transtorno Depressivo (TD) e alocados nos grupos intervenção ou controle.

O grupo intervenção foi composto por pacientes com diagnóstico de pelo menos um transtorno de ansiedade (TAG ou TP), com ou sem sintomas concomitantes de depressão. Os critérios de inclusão foram: idade entre 18 e 60 anos, ambos os sexos e alfabetizados. Enquanto os critérios de exclusão foram: diagnóstico de epilepsia, presença de tumores ou lesões cerebrais e histórico de acidente vascular cerebral (AVC), seja transitório, isquêmico ou hemorrágico e discalculia. Para o grupo controle, os critérios de inclusão foram semelhantes, com idade entre 18 e 60 anos, ambos os sexos e alfabetizados. Já os critérios de exclusão foram: diagnóstico de qualquer transtorno psiquiátrico, histórico de transtorno mental em familiares de primeiro grau,

discalculia, epilepsia, tumores ou lesões cerebrais, histórico de AVC, presença de doenças autoimunes e uso de psicotrópicos.

3.1.2 Instrumentos

Foram utilizados os seguintes instrumentos para a coleta de dados: entrevista dirigida para obtenção das informações sociodemográficas (Anexo I), os testes Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) e o Subteste de Dígitos da Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R) para avaliação das funções cognitivas, além de um teste específico para avaliação da discalculia (Anexo II). Para avaliar a severidade dos sintomas, foram aplicadas as escalas Beck Anxiety Inventory (BAI), Beck Depression Inventory (BDI), e Panic and Agoraphobia Scale (PAS) (Anexo III). Para a coleta e análise do sinal eletroencefalográfico, foram utilizados o aparelho BrainNet - BNT36 (Emsa – Instrumentos Médicos, Brasil), os softwares New Acquisition (Delphi 5.0), GNU Octave (<https://octave.org/>) e SPSS (versão 20.0).

Testes Neuropsicológicos

Neste trabalho, optou-se por aplicar os testes neuropsicológicos RAVLT e Subteste de Dígitos do WAIS-R apenas antes da tarefa matemática. Essa decisão foi fundamentada, primeiramente, no objetivo principal da pesquisa, que é correlacionar a PA aos sintomas de ansiedade e depressão, avaliados pelas escalas BAI, BDI e PAS. Considera-se que medidas neuropsicológicas reflitam estados basais (*baseline*) dos participantes e, portanto, não seriam necessariamente moduladas pela tarefa cognitiva subsequente. Além disso, como o cálculo mental está sendo investigado como possível modulador da atividade cortical, a duração e a extensão dessas alterações são incertas. Aplicar os testes neuropsicológicos após a tarefa poderia introduzir variabilidade adicional nos dados, dificultando a interpretação dos resultados e desviando o objetivo do estudo. Por fim, a aplicação dos testes apenas antes da tarefa também otimiza o tempo de coleta e evita possíveis efeitos de fadiga cognitiva provocada pelo cálculo mental. Essa abordagem avalia diretamente o impacto da tarefa matemática sobre a atividade cortical e não compromete o protocolo experimental. O teste de discalculia foi utilizado apenas como critério de exclusão.

RAVLT

O teste é aplicado com a apresentação de 15 substantivos, lidos em voz alta ao examinando com um intervalo de 1 segundo entre as palavras, por cinco vezes consecutivas (Lista A). Após cada leitura, solicita-se uma evocação livre das palavras apresentadas. A ordem de apresentação das palavras permanece fixa em todas as cinco repetições. As instruções são

repetidas antes de cada tentativa para minimizar efeitos de esquecimento. Após a quinta leitura, uma lista de interferência (Lista B), também composta por 15 palavras, é apresentada, seguida de uma evocação livre exclusivamente do conteúdo dela. Em seguida, pede-se ao paciente que recorde as palavras da Lista A, sem que esta seja reapresentada nesse momento. Após um intervalo de 30 minutos, o examinando é novamente solicitado a evocar as palavras da Lista A. Por fim, realiza-se a etapa de memória de reconhecimento, em que uma lista de 30 palavras é apresentada (oralmente ou por escrito, dependendo da capacidade de leitura do examinando). Essa lista inclui todas as palavras da Lista A e palavras fonética ou semanticamente semelhantes. Cada etapa do teste (evocações livres, evocação tardia e reconhecimento) possui pontuação máxima de 15 pontos. No estudo, considerou-se a pontuação total das evocações livres e da evocação tardia após 30 minutos (Salgado et al. 2011).

Subteste de Dígitos do WAIS-R

O teste possibilita a avaliação da memória operacional. Sequências de dígitos são ditadas nas ordens direta e inversa e o participante precisa repeti-las nas mesmas ordens, respectivamente. As tarefas começam com sequências de 3 dígitos e vão até 9 dígitos. São permitidas duas tentativas por sequência. A pontuação corresponde ao número de acertos em cada item, sendo 1 ponto por sequência correta e 0 pontos para erro. Se o participante errar duas sequências consecutivas, a tarefa é interrompida. No presente estudo, utilizou-se a soma das pontuações das ordens direta e inversa para obter um escore total, representando uma medida geral da capacidade de memória operacional. Essa abordagem reflete tanto a habilidade de memória de curto prazo quanto a capacidade de manipulação mental das informações. (Figueiredo e Nascimento, 2007).

Teste para avaliação da Discalculia

A discalculia é uma condição que afeta a capacidade de adquirir habilidades matemáticas. Esse transtorno de aprendizagem caracteriza-se principalmente pela dificuldade em compreender conceitos numéricos simples, como ordenação numérica, nomeação de quantidades, leitura de símbolos matemáticos, entre outras competências elementares. Para avaliação da discalculia foi realizado um teste adaptado do modelo desenvolvido pelo site Educamais (<https://educamais.com/teste-discalculia/>). Espaço online de domínio público, que disponibiliza testes psicológicos com informações para o diagnóstico e intervenção em dificuldades de aprendizagem matemática. Destacamos que se trata de uma ferramenta informal, pois não foi encontrado na literatura nenhum instrumento validado para discalculia.

O teste é recomendado para jovens a partir de 15 anos e adultos de ambos os sexos e está estruturado em 23 declarações, cujas respostas têm valores que variam entre 0 (não) e 1 (sim). Escores acima de 13 pontos (mais de 50% de alternativas assinaladas “sim”) indicam possível discalculia.

Escalas Psicométricas

BAI

Questionário de autorrelato com 21 itens que avaliam como o indivíduo se sentiu na última semana, considerando sintomas comuns de ansiedade, como sudorese e sentimentos de angústia. Para cada questão, o participante deve indicar a alternativa que melhor represente seu estado emocional: (0) "Não", (1) "Levemente: não me incomodou muito", (2) "Moderadamente: foi desagradável, mas pude suportar" ou (3) "Severamente: quase não suportei". O escore final é obtido pela soma das respostas, sendo classificado em 0-10 (grau mínimo de ansiedade), 11-19 (ansiedade leve), 20-30 (ansiedade moderada) e 31-63 (ansiedade severa). (Quintão et al., 2013)

BDI

Questionário de autorrelato composto por 21 itens de múltipla escolha que avaliam a severidade dos sintomas depressivos. Cada item apresenta quatro alternativas, pontuadas de 0 a 3, sendo o escore final determinado pelo somatório das respostas. O participante deve selecionar a alternativa que melhor descreva como tem se sentido, incluindo o momento atual. Exemplos de respostas possíveis incluem: (0) "Eu não me sinto triste", (1) "Eu me sinto triste", (2) "Eu me sinto triste todo o tempo e não consigo sair desta situação" e (3) "Eu me sinto tão triste ou infeliz que não consigo suportar". A interpretação dos resultados segue as seguintes faixas: 0-9 (não deprimido), 10-18 (depressão leve a moderada), 19-29 (depressão moderada a severa) e 30-63 (depressão severa) (Gorenstein et al., 2011).

PAS

É uma ferramenta para avaliação da gravidade do Transtorno de Pânico (TP). A escala contém 13 itens organizados em cinco subescalas, que avaliam: ataques de pânico, considerando frequência, gravidade e duração; agorafobia, analisando frequência, número e relevância das situações evitadas; ansiedade antecipatória, avaliando frequência e intensidade; incapacidade funcional, com impacto nos aspectos ocupacionais, sociais e familiares; e

preocupações com a saúde, relacionadas aos possíveis danos ou doenças percebidos como decorrentes dos ataques de pânico. A pontuação total é obtida pela soma das subescalas, indicando a gravidade ou intensidade dos sintomas (Bandelow, 1995).

Aquisição do sinal do EEG

Os dados eletroencefalográficos foram registrados utilizando o aparelho BrainNet - BNT36 (Emsa – Instrumentos Médicos, Brasil) e o programa New Acquisition (Delphi 5.0), desenvolvido especificamente para este estudo. Os sinais elétricos foram captados através de eletrodos homólogos posicionados nos hemisférios direito e esquerdo, ajustados ao Sistema Internacional 10-20 e fixados ao escalpo nos pontos de referência Fz, Cz e Pz. Ao todo, 20 eletrodos foram destinados à captação do sinal do EEG, dois eram biauriculares e um serviu como terra. A taxa de amostragem foi de 240 Hz, com aplicação de um filtro passa-banda de 0.1 a 100 Hz e filtragem digital Notch de 60 Hz. As gravações ocorreram por 120 segundos, antes e após a realização da tarefa matemática. (Anexo IV)

Figura 4. Programa New Acquisition

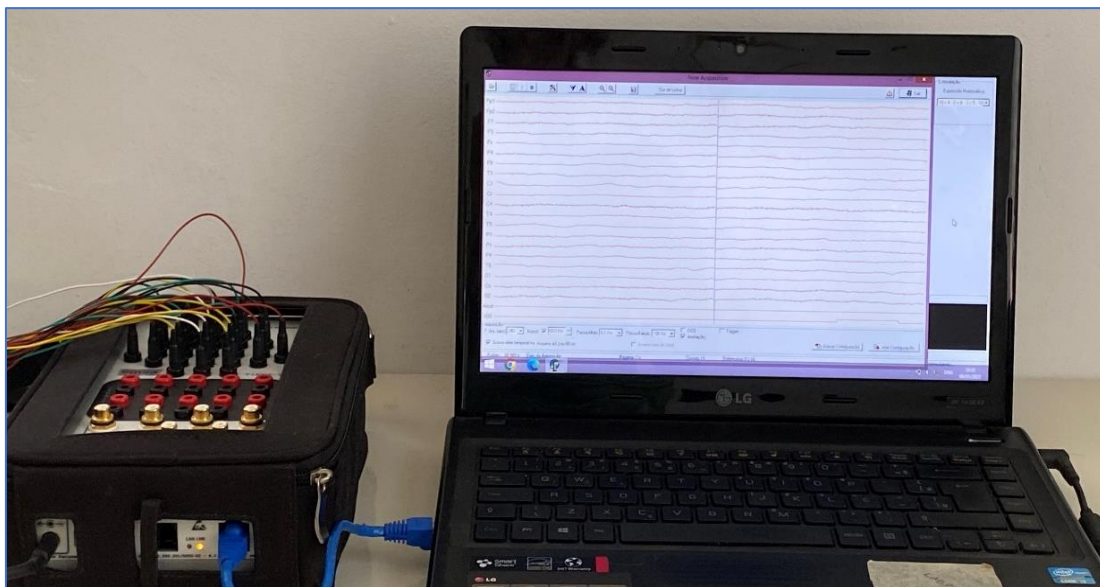
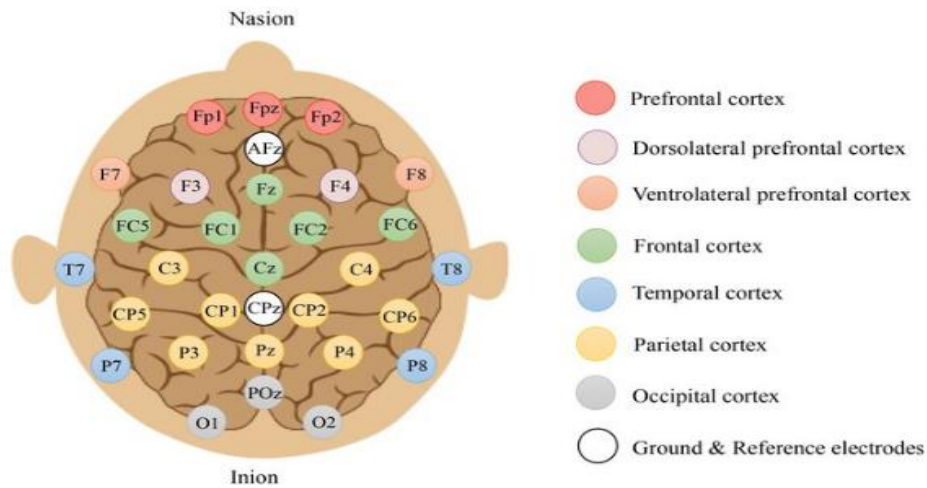


Figura 5. Posicionamento dos Eletrodos de acordo com o Sistema Internacional 10-20



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31649522/>

3.1.3 Procedimento

A captação do sinal foi realizada em um ambiente com iluminação e temperatura controladas, além de isolamento elétrico. Ao chegarem ao local do experimento, os participantes preencheram as escalas psicométricas e foram orientados a sentar-se em uma cadeira confortável para a colocação dos eletrodos. A seguir, foram instruídos a permanecer de olhos fechados durante todo o experimento. Os dados eletroencefalográficos foram registrados antes e após a intervenção, que consistia na realização de uma tarefa cognitiva matemática. Os participantes eram orientados a realizar dois cálculos mentais indicados por um comando de voz do software New Acquisition, sem a necessidade de verbalizar a resposta. Os cálculos eram compostos por duas expressões numéricas, cuja complexidade estava pareada ao grau de escolaridade informado na coleta de dados sociodemográficos. Ao final do experimento, as escalas psicométricas foram aplicadas novamente.

Análise do sinal do EEG

As métricas utilizadas para analisar a atividade cerebral, incluem a PA, calculada como a soma dos valores da DEP dentro da faixa (8–13 Hz) na região frontal e a AFA, definida neste estudo como a diferença da PA entre os hemisférios direito e esquerdo. A comparação da PA antes e após a intervenção avaliou a recuperação da potência após o processamento cognitivo, enquanto AFA investigou a lateralização hemisférica de alfa.

Processamento

Para cada período de gravação, foi gerada uma matriz tempo-frequência através da aplicação da Transformada Rápida de Fourier (FFT), decompondo o sinal original em suas componentes de frequência. A análise espectral possibilitou a identificação da distribuição da potência ao longo do espectro de frequências, permitindo a obtenção da DEP. A PA foi obtida somando os valores da DEP dentro da faixa de interesse e a AFA foi calculada a partir da diferença na PA entre os pares de eletrodos que cobrem a região frontal nos hemisférios direito e esquerdo (Fp1, Fp2, F3, F4, F7 e F8). Para minimizar interferências, artefatos presentes nos sinais foram identificados e removidos por inspeção visual e aplicação da Análise de Componentes Independentes.

O script utilizado para a análise dos dados de EEG foi adaptado pela autora para compatibilidade com o software gratuito GNU Octave, com base em conceitos e abordagens comumente aplicados no MATLAB (*The Mathworks, Inc.*). O protocolo incluiu ajustes nas funções dos pacotes e na manipulação dos dados, mantendo a lógica de processamento de sinais, como a aplicação da Transformada de Fourier, a Análise de Componentes Independentes e o cálculo da potência nas bandas de frequência do EEG (Anexo IV).

3.1.4 Análise Estatística

Estatísticas descritivas

A amostra foi caracterizada através da análise descritiva das variáveis sociodemográficas, clínicas e eletrofisiológicas, incluindo médias, desvios-padrão e frequências. A normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk ou Kolmogorov-Smirnov, conforme recomendado por D'Agostino et al. (1990) e Lilliefors (1967). A homogeneidade dos grupos em relação às variáveis sociodemográficas foi verificada através do teste Qui-Quadrado ou Exato de Fisher (Fidell, 2013) para variáveis categóricas e dos testes t de Student ou Mann-Whitney U para variáveis contínuas, conforme a distribuição dos dados (Cohen, 1988; Wilcoxon, 1945).

Comparações Intragrupo

Para avaliar mudanças nos escores das escalas psicométrica, PA e AFA antes e depois da tarefa dentro de cada grupo, foi realizado o teste t pareado (para dados com distribuição normal) ou o teste de Wilcoxon (para dados não normais) (Cohen, 1988; Wilcoxon, 1945).

Comparações Intergrupo

Para comparar Grupo Pacientes e Grupo Controle em cada momento (antes e após a tarefa), foi utilizado o teste t independente ou teste U de Mann-Whitney (Cohen, 1988; Wilcoxon, 1945).

Interação do Tempo

Para verificar os efeitos do tempo, do grupo e a interação entre ambos, foi utilizada a ANOVA mista, considerando o grupo (pacientes vs. controles) como fator entre sujeitos e o tempo (antes e após tarefa) como fator dentro dos sujeitos. Quando necessário, foram aplicadas correções de comparações múltiplas Sidak (Field, 2013). Para garantir a adequação dos pressupostos de normalidade, os dados foram previamente transformados utilizando a função logarítmica. Caso os pressupostos de normalidade ou esfericidade não fossem atendidos, seriam utilizados modelos não paramétricos baseados no alinhamento-ranqueado ou modelos lineares mistos (Bakeman, 2005). No entanto, após a transformação, os dados atenderam aos pressupostos necessários para a ANOVA mista.

Correlações entre Atividade Alfa e Sintomas Clínicos

A correlação de Pearson ou Spearman foi utilizada para analisar as relações entre PA e os escores de BAI, BDI e PAS, separadamente para as condições antes e após a tarefa (Spearman, 1904; Pearson, 1896).

Medição do tamanho do efeito

O d de Cohen foi calculado para medir o tamanho do efeito nos testes t, enquanto o η^2 parcial foi utilizado para calcular o tamanho do efeito na ANOVA mista (Cohen, 1988; Lakens, 2013).

4 Capítulo

4.1 Resultados

4.1.1 Estatística Descritiva

Na tabela 1, são apresentadas as médias e frequências das variáveis sociodemográficas utilizadas para verificação da homogeneidade dos grupos. A estatística descritiva demonstrou que os grupos eram homogêneos em relação à idade [$t_{(78)} = 1,363$; $p = 0,177$], renda ($U=698,5$; $p=0,290$), sexo [$X^2_{(1)} = 1,067$; $p = 0,302$], etnia [$X^2_{(2)} = 0,305$; $p = 0,858$], escolaridade [$(X^2_{(2)} = 0,297$; $p = 0,862$] e Atividade Física [$X^2_{(1)} = 2,495$; $p = 0,114$].

Tabela 1. Variáveis Sociodemográficas

	PACIENTES			CONTROLES		
	Homens	Mulheres	Total	Homens	Mulheres	Total
N	8	32	40	12	28	40
Idade	43.3 ± 4.7	40.8 ± 6.4	41.3±5.2	39.7± 5.1	37.9 ±4.5	38.4± 5.6
Etnia						
Branco	5	15	20	6	12	18
Pardo	1	10	11	5	6	11
Negro	2	7	9	3	8	11
Escolaridade						
Fundamental	1	11	12	4	13	14
Ensino Médio	5	8	13	1	12	13
Superior	2	13	15	7	6	13
Renda	2.3 ± 1.2	2.1 ± 0.6	2.1 ± 0.9	1.9 ± 0.8	2.5 ± 0.5	2.3 ± 0.8
Hist. Familiar	5	22	27			
Ativ. Física	2	8	10	4	13	17

Shapiro-Wilk: >0.05 (teste t); <0.05 (Mann-Whitney U); Qui Quadrado para categóricas;

A Tabela 2 apresenta as médias e frequências das variáveis clínicas, neuropsicológicas e psicométricas, utilizadas para caracterização clínica e comparação dos grupos, conforme os itens 4.1.2 e 4.1.3.

Tabela 2. Variáveis Clínicas, Neuropsicológicas e Psicométricas

	PACIENTES (n=40)			CONTROLES (n=40)		
	Homens	Mulheres	Total	Homens	Mulheres	Total
Ataque Pânico	2	23	25			
Idade	25.2 ± 5.3	18.3 ± 3.4	22.7 ± 7.2			
Depressão	3	24	27			
Psicoterapia	2	8	10			
Ideação Suicida	3	15	18			
Tentativa de suicídio	3	6	9			
RAVLT						
Livre	35.0	34.5	34.5 ± 2.3	51.5	52.5	52.0 ± 3.2
Tardia	5.5	5.0	5.5 ± 1.4	10.0	11.5	11.5 ± 2.1
WAIS-R	10.0	9.0	10.5 ± 1.8	13.0	12.0	13.5 ± 4.1
Discalculia	3.5	4.5	4.5 ± 2.2	4.0	3.5	4.0 ± 1.4
BAI						
Antes	33.0	32.5	32.5 ± 12.3	7.0	6.0	6.5 ± 1.7
Após	28.5	26.5	29.4 ± 10.4	7.5	6.5	7.0 ± 1.5
BDI						
Antes	26.4	31.3	30.3 ± 10.3	7.5	8.0	7.5 ± 1.8
Após	24.0	28.5	27.6 ± 10.1	7.0	7.5	7.0 ± 1.7
PAS						
Antes	27.0	28.9	28.5 ± 4.2	6.0	8.0	7.0 ± 2.8
Após	24.7	27.4	26.2 ± 4.3	5.5	8.0	6.5 ± 2.5

Shapiro-Wilk: >0.05(teste t); <0.05(Mann-Whitney U);

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT); Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R); Beck Anxiety Inventory (BAI), Beck Depression Inventory (BDI), e Panic and Agoraphobia Scale (PAS)

4.1.2 Comparações Intragrupo

Grupo Pacientes (n=40)

O grupo foi composto por 8 homens (20%) e 32 mulheres (80%) com idade média igual a 41,3±5,2. Pessoas autorreferidas como brancas compuseram 50% da amostra total, as pardas 27,5 % e negras 22,5%. A renda salarial média foi de 2,1± 0,6 e não houve discrepâncias entre os graus de escolaridade (Fundamental: 30%; Ensino Médio: 32,5%; Superior: 37,5%). O histórico familiar de transtornos mentais foi relatado por 67,5% dos pacientes, a ideação suicida

por 45% e a tentativa de suicídio por 17,5%. Além disso, todos os pacientes que relataram ataques de pânico (62,5%) apresentaram escores de depressão moderada a grave.

Comparações dentro do grupo antes e após a realização da tarefa cognitiva matemática:

▪ **Variáveis Psicométricas:**

Observou-se diferenças estatísticas referente à BAI [$t_{(39)} = 6,176$; $p < 0,01$; $DM = 3,1 \pm 0,4$; $d = 0,36$], BDI [$t_{(39)} = 9,241$; $p < 0,01$; $DM = 2,7 \pm 1,8$; $d = 0,37$] e PAS [$t_{(39)} = 8,337$; $p < 0,01$; $DM = 1,6 \pm 1,2$; $d = 0,33$]. As diferenças médias sugerem uma leve melhora nos sintomas, porém insuficiente para mudança de faixa de classificação de severidade dos transtornos mentais (por exemplo: moderado para leve). (Tabela 2).

▪ **Variáveis Eletrofisiológicas:**

As análises das médias da PA e AFA apresentadas na tabela 3, indicam que houve diferenças estatísticas dentro do Grupo Pacientes, exceto na PA do eletrodo F8 e AFA (F8-F7). (Tabela 4),

Tabela 3. Variáveis Eletrofisiológicas (Grupo Pacientes)

	PA						AFA		
	Fp1	Fp2	F3	F4	F7	F8	Fp2-Fp1	F4-F3	F8-F7
Antes	4.36	3.75	4.38	3.74	4.47	3.89	-0.59	-0.64	-0.58
Após	4.15	3.95	4.26	3.97	4.23	3.93	-0.35	-0.37	-0.49

Shapiro-Wilk: > 0.05 (teste t pareado); < 0.05 (teste de Wilcoxon)

Tabela 4. Resultados do teste de Wilcoxon nas Comparações da PA e AFA Intragrupo (Pacientes)

PA			AFA		
	Z	p		Z	p
Fp1	-5.430	< 0.01	Fp2-Fp1	-5.532	< 0.01
Fp2	-5.378	< 0.01	F4-F3	-5.517	< 0.01
F3	-5.462	< 0.01	F8-F7	-0.431	> 0.01
F4	-5.240	< 0.01			
F7	-4.634	< 0.01			
F8	-1.060	> 0.01			

Embora as alterações na PA sejam numericamente modestas, pequenas variações na atividade cerebral podem refletir diferenças funcionais relevantes, especialmente quando estatisticamente significativas ($p < 0,01$). Além disso, apesar das médias da PA no hemisfério direito permanecerem relativamente menores do que no hemisfério esquerdo, observou-se que, após a intervenção, houve um leve aumento na PA do hemisfério direito e uma redução na PA do hemisfério esquerdo.

A AFA apresentou diferenças estatísticas entre os eletrodos [Fp2-Fp1: ($Z = -5,432$; $p < 0,01$)] e [F4-Fp3: ($Z = -5,517$; $p < 0,01$)]. A AFA entre F8-F7 não demonstrou mudanças significativas.

Grupo Controle (n=40)

Dentre os participantes saudáveis, 30% eram homens e 70% mulheres, com idade média de $38,4 \pm 5,6$ anos. A amostra foi composta por 45% de indivíduos brancos, 27,5% pardos e 27,5% negros. A renda salarial média foi de $2,3 \pm 0,8$ salários mínimos, e em relação à escolaridade, 35% possuíam ensino fundamental, 32,5% ensino médio e 32,5% ensino superior.

Comparações dentro do grupo antes e após a realização da tarefa cognitiva matemática:

▪ Variáveis Psicométricas

Não foram observadas diferenças estatísticas significativas referentes às escalas psicométricas BAI [$t_{(39)} = 1,883$; $p > 0,01$; $DM = 1,2 \pm 0,8$], BDI [$t_{(39)} = 2,762$; $p > 0,01$; $DM = 1,3 \pm 0,6$] e PAS [$t_{(39)} = 2,449$; $p > 0,01$; $DM = 1,4 \pm 0,9$].

▪ Variáveis Eletrofisiológicas

As análises das médias da PA e AFA apresentadas na tabela 5, indicam que não houve diferenças estatísticas dentro do Grupo Controle. (Tabela 6)

Tabela 5. Variáveis Eletrofisiológicas (Grupo Controle)

	PA						AFA		
	Fp1	Fp2	F3	F4	F7	F8	Fp2-Fp1	F4-F3	F8-F7
Antes	4.81	5.10	4.99	5.24	4.89	5.14	0.29	0.25	0.24
Após	4.95	5.23	5.17	5.39	5.11	5.33	0.28	0.23	0.23

Shapiro-Wilk: >0.05(teste t pareado); <0.05(teste de Wilcoxon)

Tabela 6. Resultados do teste de Wilcoxon nas Comparações da PA e AFA Intragrupo (Controles)

PA			AFA		
	Z	p		Z	p
Fp1	-0.649	>0.01	Fp2-Fp1	-0.739	>0.01
Fp2	-0.338	>0.01	F4-F3	-0.511	>0.01
F3	-0.845	>0.01	F8-F7	-0.146	>0.01
F4	-0.447	>0.01			
F7	-0.478	>0.01			
F8	-0.534	>0.01			

4.1.3 Comparações Intergrupo

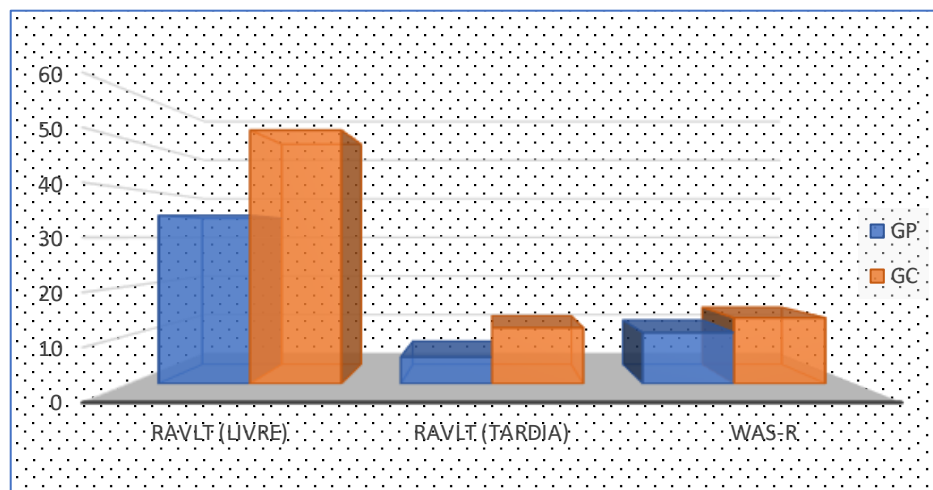
▪ Variáveis Neuropsicológicas

Os testes neuropsicológicos foram aplicados apenas antes da intervenção, conforme mencionado no item 3.2.1. Os grupos apresentaram diferenças estatísticas significativas nos testes, indicando variações no desempenho entre os pacientes e controles saudáveis.

No teste RAVLT livre, os pacientes apresentaram um desempenho significativamente inferior aos saudáveis, com $t(78) = 27,946$; $p < 0,01$; $DM = 17,6 \pm 0,6$, sugerindo que a ansiedade pode afetar a capacidade de aprendizagem e a retenção de informações imediatas. Esse resultado pode ser atribuído ao impacto da ansiedade nas funções cognitivas, como atenção e memória de curto prazo. Em relação ao RAVLT tardio, as diferenças observadas entre os grupos ($U = 31,000$; $p < 0,01$) indicam que a memória de longo prazo também foi mais comprometida

nos pacientes ansiosos. Já no teste WAIS-R, as diferenças significativas entre os grupos ($U = 36,500$; $p < 0,01$) sugerem prejuízos na capacidade de processamento executivo dos pacientes.

Figura 5. Escores Neuropsicológicos Intergrupo



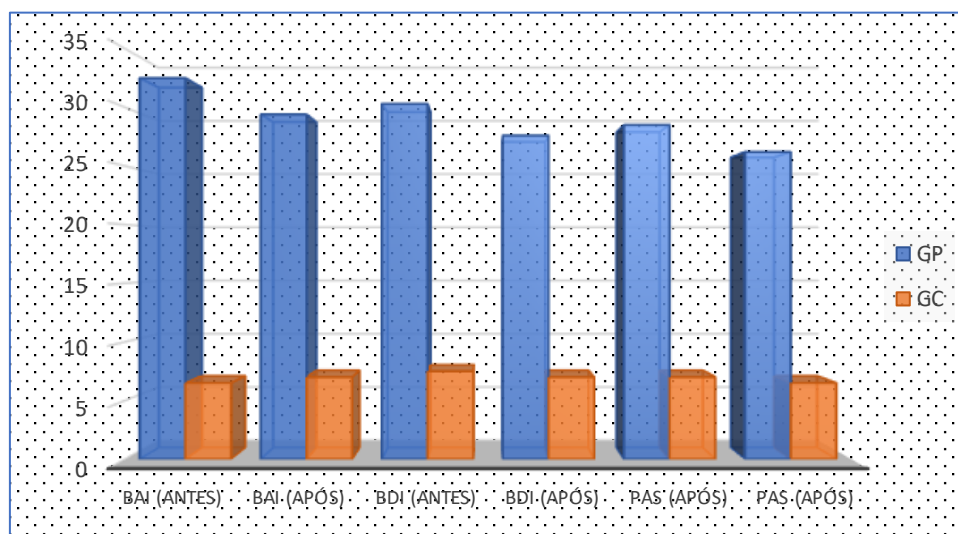
▪ Variáveis Psicométricas

Foram observadas diferenças estatísticas antes e após a realização da tarefa cognitiva matemática, indicando que os grupos permaneceram clinicamente distintos. No entanto, notou-se uma diminuição nas diferenças médias após a intervenção, sugerindo uma possível modulação dos sintomas ansiosos e depressivos, possivelmente em decorrência do efeito agudo do cálculo mental.

Tabela 7. Resultado do Teste t nas Comparações das Escalas Psicométricas Intergrupo.

	Antes	Após
BAI	$t_{(78)} = 13.542$; $p < 0.01$; $DM = 28.8 \pm 1.9$	$t_{(78)} = 14.403$; $p < 0.01$; $DM = 24.0 \pm 1.6$
BDI	$t_{(78)} = 13.851$; $p < 0.01$; $DM = 22.7 \pm 1.3$	$t_{(78)} = 12.602$; $p < 0.01$; $DM = 20.0 \pm 1.5$
PAS	$t_{(78)} = 27.313$; $p < 0.01$; $DM = 22.1 \pm 0.8$	$t_{(78)} = 26.657$; $p < 0.01$; $DM = 20.8 \pm 0.7$

Figura 6. Escores Psicométricos Intergrupo



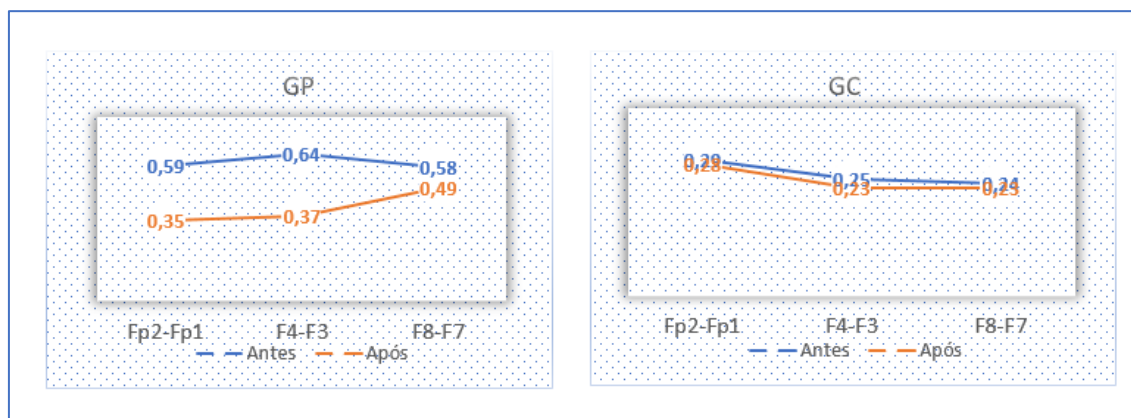
▪ **Variáveis Eletrofisiológicas:**

A diferença entre os dois momentos de PA nos eletrodos Fp1 e F3 foi significativa ($p < 0,01$), com o valor de U diminuindo para 0, após a intervenção. Já a PA em Fp2, F4 e F8 apresentaram valores de $U = 0$, com $p < 0,01$ em ambos os momentos (antes e após), sugerindo uma diferença estatística, embora o valor de U tenha se mantido constante em 0. O valor de U para F7 demonstrou uma diferença pequena, mas ainda assim estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Os resultados de AFA demonstram diferenças estatísticas nas comparações Fp2-Fp1, F4-F3 e F8-F7, com valores de $p < 0,01$ em todos os casos. A maior mudança foi observada em F4-F3, onde houve uma alteração significativa no valor de U de 40,000 para 0, sugerindo um efeito importante da intervenção.

Tabela 8. Resultados do teste Mann-Whitney U nas Comparações da PA e AFA Intergrupo

PA	Antes		Após	
	U	p	U	p
Fp1	12.500	<0.01	0	<0.01
Fp2	0	<0.01	0	<0.01
F3	88.500	<0.01	0	<0.01
F4	0	<0.01	0	<0.01
F7	169.000	<0.01	169.500	<0.01
F8	0	<0.01	0	<0.01
AFA				
Fp2-Fp1	0	<0.01	0	<0.01
F4-F3	40.000	<0.01	0	<0.01
F8-F7	0		0	<0.01

Figura 7. AFA Intergrupo



4.1.4 Interações do Tempo

A ANOVA mista de duas vias, com o tempo como fator dentro dos sujeitos e o grupo como fator entre os sujeitos, foi realizada para avaliar os efeitos do tempo e da interação entre tempo e grupo na PA nos eletrodos Fp1, Fp2, F3, F4, F7e F8.

Foi encontrado um efeito moderado e significativo do tempo na PA dos eletrodos Fp2 [F (1, 78,000) = 57,705; $p < 0,05$; $\eta^2 p = 0.09$], F4 [F (1, 78,000) = 154,214; $p < 0,05$; $\eta^2 p = 0.08$]

e F8 [$F(1, 78,000) = 15,478$; $p < 0,05$; $\eta^2p = 0.06$]. Para o Grupo Pacientes, esses resultados podem refletir uma modulação da atividade alfa após a intervenção, potencialmente devido a execução da tarefa cognitiva matemática. Além dos efeitos do tempo, também foram observados efeitos da interação entre tempo e grupo na PA dos eletrodos Fp1 [$F(1, 78,000) = 50,778$; $p < 0,05$], F3 [$F(1, 78,000) = 215,904$; $p < 0,05$] e F7 [$F(1, 78,000) = 65,812$; $p < 0,05$]. Isso indica que a mudança na PA ao longo do tempo variou de forma diferente entre os grupos ansiosos e saudáveis.

A análise de AFA também revelou efeito, tanto do tempo, quanto da interação entre tempo e grupo para todos os pares de eletrodos (Fp2-Fp1, F4-F3, F8-F7), com valores de $p < 0,05$. O teste Post Hoc de Sidak confirmou que, após a intervenção, houve uma diminuição na AFA entre os pacientes ansiosos, sugerindo que a tarefa matemática, de fato, modulou a PA desses indivíduos. Essa redução pode ser interpretada como um efeito da intervenção na regulação emocional, indicando uma possível melhora na autorregulação cognitiva e emocional dos pacientes ansiosos após a tarefa.

4.1.5 Correlações entre Atividade de Alfa e Sintomas Clínicos antes e após intervenção.

As tabelas 9 e 10, apresentam as correlações entre a PA e a AFA com os escores de BDI, BAI e PAS, antes e após a intervenção.

Tabela 9. Resultados das Correlações de Spearman entre PA e as Escalas Psicométricas no Grupo Pacientes

PA	BDI		BAI		PAS	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
Fp1		$r = 0.345$ $p = 0.029$		$r = 0.293$ $p = 0.036$		
Fp2	$r = -0.294$ $p = 0.021$		$r = -0.302$ $p = 0.022$			
F3		$r = 0.304$ $p = 0.032$		$r = 0.313$ $p = 0.037$		$r = 0.297$ $p = 0.046^*$
F4	$r = -0.399$ $p = 0.015$		$r = -0.331$ $p = 0.027$			

*correlação marginalmente significativa para $p < 0,05$

Os coeficientes negativos antes da intervenção, indicam que a PA e as variáveis psicométricas estão em sentidos opostos, onde a diminuição da PA em Fp2 e F4 reflete o aumento dos escores de BAI e BDI. Esse achado é consistente com a literatura, em que a menor atividade alfa no hemisfério direito (Fp2, F4) pode estar associada a maior atividade neuronal nessa região, algo frequentemente ligado à hiperatividade emocional negativa.

Os coeficientes positivos após a intervenção, sugerem um efeito modulador da tarefa matemática, em que a PA de Fp1 e F3 e os escores diminuíram simultaneamente. Isso ocorre porque a ativação do hemisfério esquerdo, implica na menor atividade do hemisfério direito, diminuindo os sintomas de ansiedade e depressão.

Tabela 10. Resultados das Correlações de Spearman entre AFA e as Escalas Psicométricas no Grupo Pacientes

AFA	BDI		BAI		PAS	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
Fp2-Fp1	r = 0.329 p = 0.021	r = 0.358 p = 0.023				
F4-F3	r = 0.045* p = 0.012	r = 0.279 p = 0.032	r = 0.372 p = 0.016	r = 0.362 p = 0.041*		r = 0.295 p = 0.048*

*n** correlação marginalmente significativa para $p < 0,05$

Os coeficientes positivos indicam que AFA, BDI, BAI e PAS são diretamente proporcionais. Portanto, a diminuição da AFA (Fp2-Fp1) e AFA (F4-F3) após intervenção refletem a diminuição dos escores das escalas psicométricas, como observado nas tabelas 2 e 3.

4.2 Discussão

Este estudo analisou a eletrofisiologia cerebral de pacientes ansiosos, antes e após a realização de tarefas matemáticas, considerando a possível comorbidade com sintomas depressivos, e correlacionando as alterações na banda alfa com os escores desses transtornos. A investigação do efeito do cálculo mental na ativação cortical dos participantes considerou dados sociodemográficos, clínicos e eletroencefalográficos.

A estatística descritiva demonstrou que os grupos apresentavam homogeneidade sociodemográfica, de modo que não foi necessário o controle estatístico dessas variáveis. Os dados clínicos indicaram a frequência de histórico familiar de transtornos mentais no Grupo Pacientes, indicando que fatores genéticos podem estar associados ao desenvolvimento da ansiedade. Além disso, o grupo apresentou baixo desempenho nos testes neuropsicológicos, quando comparados com os controles saudáveis, o que reforça o impacto da ansiedade nas funções executivas.

Observou-se que todos os participantes ansiosos que relataram crises de pânico, apresentaram escores psicométricos equivalentes a sintomas de depressão moderada a grave. Esse achado sugere que a comorbidade entre transtornos de ansiedade e depressão pode reduzir o limiar para crises, possivelmente devido a uma maior reatividade ao estresse, configurando um fator adicional de vulnerabilidade clínica.

No que tange a intervenção, a realização da tarefa cognitiva matemática foi capaz de modular a atividade do CPF (Fp1 e Fp2) e do CPFdl (F3 e F4), refletida na alteração da PA, bem como a redução dos escores de ansiedade e depressão do Grupo Pacientes. Essa modulação sugere que a ativação cognitiva de regiões responsáveis por funções executivas “frias”, como o CPFdl esquerdo (F3), pode desempenhar um papel relevante na regulação emocional. Esses achados convergem com os resultados de Scult et al. (2016), que indicaram que a ativação do CPFdl pode modular emoções negativas. Neste trabalho, a tarefa matemática pode ter induzido um mecanismo semelhante. No entanto, é importante destacar que, apesar da melhora estatisticamente significativa, as mudanças nos escores psicométricos não foram suficientes para uma mudança de classificação clínica dos sintomas.

A redução da AFA, nos pares (Fp2-Fp1) e (F4-F3) após a intervenção também sugere a melhora dos sintomas clínicos, dado que valores negativos de AFA estão associados a estados afetivos negativos (Henriques & Davidson, 1991). Adicionalmente, as correlações observadas após intervenção, confirmam a associação entre a redução da AFA e dos escores psicométricos, sugerindo que uma maior ativação do hemisfério esquerdo, possivelmente reduz a dominância da hiperatividade do hemisfério direito observados em indivíduos ansiosos e depressivos (Koenigs et al., 2008). Esse padrão é consistente com o modelo de atividade frontal assimétrica, que propõe que maior atividade no hemisfério esquerdo está relacionada a melhores estados emocionais (Davidson, 2004).

Entre os fatores considerados para interpretação dos resultados, ressalta-se a possível interferência do tratamento psiquiátrico. Todos os 40 pacientes estavam em uso de psicotrópicos, o que pode ter influenciado os efeitos da intervenção. Além disso, 10 pacientes (25%) também faziam psicoterapia. No entanto, como essa proporção é inferior a 50% da amostra, a psicoterapia não foi considerada um fator determinante nas análises. Para que a psicoterapia tivesse uma influência mais robusta nos resultados, seria esperado que pelo menos metade dos participantes a realizasse regularmente. Para investigar de forma mais controlada a interação entre tratamento farmacológico, psicoterapia e intervenções cognitivas na atividade eletrofisiológica, seria necessário a inclusão de um terceiro grupo, composto por pacientes sintomáticos e livres de qualquer medicamento psiquiátrico.

O gênero e o tempo de intervenção também são aspectos que merecem atenção na interpretação dos resultados. A amostra total foi composta, majoritariamente, por pacientes do sexo feminino, o que pode influenciar a validade externa dos resultados. Enquanto avaliação dos resultados considerou apenas o efeito agudo da intervenção. Para verificar o efeito a longo prazo, recomenda-se que a tarefa matemática seja integrada a protocolos de intervenção contínua, como os protocolos usados na TCC.

Entre as principais limitações deste estudo, destaca-se o uso de medicação psiquiátrica por todos os participantes do grupo intervenção, a ausência de seguimento longitudinal, e a composição amostral predominantemente feminina. Um ponto forte é a integração de medidas eletrofisiológicas e psicométricas, o que confere maior robustez às análises e amplia a compreensão dos mecanismos neurofisiológicos envolvidos na regulação emocional em indivíduos ansiosos.

As implicações clínicas destes achados são promissoras. A identificação de que tarefas cognitivas simples, como cálculos mentais, podem modular a atividade cortical em regiões associadas à regulação emocional, sugere uma nova via de intervenção complementar. Essas estratégias podem ser especialmente úteis em contextos de baixa complexidade, como atendimentos em atenção primária, ou como ferramentas auxiliares, permitindo uma autorregulação mais rápida por parte do paciente.

Este estudo contribui para a literatura ao propor um modelo experimental inovador, que relaciona tarefas matemáticas à modulação da atividade cerebral em pacientes com transtornos de ansiedade. Embora a relação entre AFA e estados emocionais já seja bem documentada, poucos trabalhos exploraram a indução dessa modulação por meio de tarefas cognitivas

matemáticas. Como desdobramento, recomenda-se que estudos futuros investiguem o efeito cumulativo dessa intervenção ao longo do tempo, testem diferentes tipos de tarefas cognitivas (como jogos de lógica ou linguagem), e avaliem populações mais diversas, incluindo pacientes não medicados, a fim de ampliar a validade externa dos resultados.

5 Capítulo

5.1 Conclusão

A análise de alfa como proxy para investigar alterações de PA e AFA mediada pela tarefa cognitiva matemática em pacientes ansiosos é uma abordagem engenhosa e desafiadora. A escolha da banda considerou o fato da PA ser menor em ansiosos quando comparados a controles saudáveis e também pela AFA ser amplamente utilizada na literatura para investigar regulação emocional. Com efeito, vinculou-se os resultados de escalas psicométricas aos dados do EEG, para fortalecer as conclusões desse estudo, tornando-o particularmente relevante.

Apesar da relação inversa entre PA e atividade cortical ser bem documentada, as alterações mediadas pelo cálculo mental e a interpretação de como isso se manifesta em pacientes ansiosos ainda era uma lacuna na literatura. Portanto, a descoberta de que o cálculo mental pode funcionar como um mecanismo de ativação cortical, modulando a atividade entre os hemisférios e, conseqüentemente, os sintomas emocionais, abre caminhos para investigar estratégias práticas de regulação emocional e estabelecer novas intervenções baseadas em atividades cognitivas.

Embora as tarefas matemáticas sozinhas não representem uma modalidade de tratamento, o potencial terapêutico em certos contextos é significativo, especialmente para pessoas que se identificam ou se sentem confortáveis com essa atividade. Nesse sentido, o cálculo mental é mais do que um simples exercício cognitivo, podendo atuar como um "gatilho" para a modulação emocional e para a redução de sintomas ansiosos. Portanto, este trabalho abre portas para estratégias alternativas que estimulem o hemisfério esquerdo de maneira similar, como quebra-cabeças, programação, ou até mesmo estratégias linguísticas.

Os achados deste estudo contribuem para a ampliação das possibilidades terapêuticas em saúde mental, ao demonstrar que até mesmo ferramentas simples, como cálculos mentais, podem ter impacto clínico real quando se compreendem os mecanismos subjacentes dos transtornos psiquiátricos. Evidenciou-se que a realização de cálculos mentais foi capaz de modular a atividade eletrofisiológica frontal em pacientes com transtornos de ansiedade, resultando em alterações na potência absoluta e na assimetria frontal alfa.

6 Capítulo

6.1 Produções Acadêmicas

Neste capítulo, são apresentados os trabalhos desenvolvidos desde o estágio probatório para ingresso no mestrado até a presente data. A produção acadêmica inclui artigos publicados e em submissão como primeira autora, além de referências de artigos publicados em coautoria. Os trabalhos em coautoria não estão relacionados à dissertação, mas expressam a versatilidade acadêmica adquirida durante o curso, evidenciando a diversidade de colaborações que fazem parte da trajetória de um pesquisador.

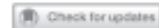
1ª Autora

-
- **Horato, N.**, Quagliato, L. A., & Nardi, A. E. The relationship between emotional regulation and hemispheric lateralization in depression: a systematic review and a meta-analysis. *Translational psychiatry*. 2022;12(1):162.
 - **Horato, N.**, Carta, M. G., & Nardi, A. E. Celebrating the centenary of Turan M. Itil and remembering his groundbreaking contributions to psychopharmacology and electroencephalography. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2023; 156:14-15.
 - Math Anxiety - Main Aspects, Implications and Specific Challenges - A Systematic Review and Meta-Analysis (*Em submissão*)
-

Coautora

-
- Lopes, F. L., Faria, C. G., Dias, G. P., Mallmann, M. B., Mendes, V., **Horato, N.**, ... & Nardi, A. E. Neural correlates of negative and disease-specific emotional stimuli in panic disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Braz J Psychiatry*. 2021; 43:605-12.
 - Detera-Wadleigh, S. D., Kassem, L., Besancon, E., Lopes, F., Akula, N., ...**Horato, N.**, Mallmann, M., Mendes, V., Dück, A., Nardi, A. E & McMahon, F. J. A resource of induced pluripotent stem cell (iPSC) lines including clinical, genomic, and cellular data from genetically isolated families with mood and psychotic disorders. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):397
 - Martins, N. M. L., Baczynski, T., Sena, L., Espíndola, R. D. M., **Horato, N.**, Nardi, A. E., & Marinho, V. Use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of nonfluent primary progressive aphasia: a case report. *Dement Neuropsychol*. 2023;17:e20230021
 - Dutra, P. E. P., Quagliato, L. A., **Horato, N.**, de Souza, C. P., da Silva, B. D. D., & Nardi, A. E. You Shall Not Turn a Blind Eye to Intraocular Pressure: A Case Report of Comorbid Panic Disorder and Angle-Closure Glaucoma. *J Clin Psychopharmacol*. 2024;44(4):437-40.
 - Cardoso, A., Quagliato, L. A., **Horato, N.**, Dutra, P. E. P., & Nardi, A. E. Linking head and heart health: the association between psychiatric outcomes for patients with major depressive disorder and myocardial ischemia—a systematic review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2024;22(9):509-16.
 - Pereira-Soares, E. L., Nascimento, A. L., Dos Santos, G. C., **Horato, N.**, & Nardi, A. E. Use of Electroconvulsive Therapy in a University Psychiatric Hospital in Brazil. *J ECT*. 2025:10-1097
 - Veras, A. B., Ribeiro, K. M., Peixoto, C., **Horato, N.**, Kahn, J. P., & Nardi, A. E. Schizophrenia spectrum disorders with comorbid panic: A systematic review. *Schizophr Res*. 2025; 277:33-41.
 - Pelucio, L., Quagliato, L.A., Cardoso, A., **Horato, N.**, & Nardi, A. E. Could the use of web-based applications assist in neuropsychiatric treatment? An umbrella review. *BMC Psychol*. 2025:13-302
-

SYSTEMATIC REVIEW OPEN



The relationship between emotional regulation and hemispheric lateralization in depression: a systematic review and a meta-analysis

Natália Horato¹✉, Laiana A. Quagliato¹ and Antonio E. Nardi¹

© The Author(s) 2022

From a neurobiological perspective, diverse studies have associated emotional regulation with cognitive deficits. Structural and/or metabolic changes in the frontal cortex are often inferred from dysfunction in cognitive-emotional processing. In addition, electroencephalographic findings support the idea that alpha band oscillations are responses to these same processes. Thus, the objective of this meta-analytical literature review is to verify whether the possible hemispheric lateralization attributed to frontal alpha asymmetry (FAA) correlates with emotional regulation and the cognitive deficits underlying depression. The data included in our meta-analysis are from articles published from 2009 to July 2020, which utilized DSM or ICD criteria to diagnose depression or anxiety disorders and included a control group. For statistical analysis, the measurements obtained through the 10–20 electroencephalography system were used. The frontal alpha asymmetry index was calculated from the difference between the logarithm of the absolute spectral values in the alpha rhythm observed from the F4 and F3 electrodes that were fixed to the scalp of the frontal region of the right and left hemispheres ($\ln \mu V^2 \text{ RH} - \ln \mu V^2 \text{ LH}$) = (F4–F3). Eighteen articles were included in the systematic review. Of these, 9 were homogeneous enough for statistical analyses (total N : 1061; N_{Dep} : 326; N_{Control} : 735). Nine others could not be statistically analyzed due to the absence of FAA measurements from the F4 and F3 electrodes. A random effects meta-analysis revealed low heterogeneity ($Q = 11.00$, $df = 8$, $p = 0.20$, $I^2 = 27\%$) and an average effect size of the studies equal to -0.03 ($CI = [-0.07 \text{ to } 0.01]$). The results, although not significant, suggested a slight tendency toward left lateralization in the depression group. Although the effects shown in these data did not confirm hemispherical lateralization in depressed patients, it was found that emotional regulation and cognitive processes share similar neural circuits. Therefore, future research on this complex relationship is encouraged, especially studies that are focused on the search for quantitative biological markers in depression.

Translational Psychiatry (2022)12:162; <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01927-9>

INTRODUCTION

Emotional regulation refers to the ability to manage our behavioral response in the face of challenging and stressful everyday situations. It is a complex process responsible for starting or inhibiting reactions triggered by various stimuli. However, individual levels of affective traits and structural changes in specific regions of the brain have been associated with the ability to regulate emotions [1]. The persistence of negative affect [2], differences in hemispheric brain activation and changes in functions needed for executive control are characteristics that have been verified in some psychiatric disorders [3]. However, depressive disorder (DD) and anxiety disorders (AD) share many symptoms associated with cognitive deficits and emotional regulation [4]. Both anhedonia, a striking feature in depression [5], and the impulsivity present in generalized anxiety disorder [6] seem to be a consequence of the increase in negative emotions, suggesting that the neurobiology of emotional regulation is fundamental to the psychopathology.

Patients with anxiety disorder often have depressive symptoms and vice versa [7]. The investigation of similarities and differences

between depression and anxiety, points to patterns of similar neural responses, especially in the frontal region of the brain [8]. In addition, some studies reinforce that the dysregulation of pathophysiological mechanisms, such as the neurotransmitter systems norepinephrine and serotonin, interfere with the symptoms of depression and anxiety [9]. And that the elevation of secretion of the corticotrophine-releasing hormone is recurrent in these disorders [10]. Through electroencephalography, it is also possible to observe that anxious and depressive patients present cortical activity dysfunction in analogous brain regions [11]. Thus, recent studies suggest that these disorders are highly comorbid [12].

Among the brain structures that possibly participate in emotional regulation strategies, the importance of the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) has been emphasized because the behavioral flexibility of individuals who suffer damage in this region is compromised evidenced by difficulties observed in performing tasks involving working memory and decision-making [13]. In addition, correlates of neural dysfunctions, such as indecision, difficulty concentrating, prostration and lack of perspective for the future, may be observed among patients with symptoms of depression and patients with left

¹Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil. ✉email: nataliahorato19@gmail.com

Received: 7 September 2021 Revised: 30 March 2022 Accepted: 1 April 2022
Published online: 16 April 2022

dIPFC injury [3]. This corroborates our hypothesis that this brain region is involved in cognitive and emotional processes. In addition, electroencephalographic findings support the idea that alpha band oscillations (8–13 Hz) in the right and left dIPFC are related to these same processes [3].

In line with these findings, some studies have sought ways to measure the activity of the dIPFC in depressive conditions using EEG as a tool for data collection. Through the difference between the logarithm of the absolute spectral values in the alpha band, in the electrodes located in the frontal region of the right and left hemispheres ($\ln \mu V^2$ RH– $\ln \mu V^2$ LH), the frontal alpha asymmetry index (FAA) is obtained, where alpha potency is inversely proportional to cortical activity and negative values suggest left hypoactivation, while positive values indicate right hypoactivation [14]. Although FAA is susceptible to variation, it has been widely disseminated as a possible biological marker in depression [15].

It has been shown that the decrease in the severity of depressive symptoms corresponds to increased dorsolateral cortical activity [16] and that cognitive ability derives from cortical activation of this same region [17]. In addition, it was observed that the power of the alpha rhythm was negatively correlated with cortical activity in the dIPFC [14]. Since all these aspects are intrinsic to the dIPFC, the objective of this study was to relate emotional regulation to hemispheric lateralization in depression and to offer a meta-analysis that verifies the existence of hemispheric lateralization attributed to the FAA. We calculated the effect size for nine studies that evaluated oscillations in the alpha band [15, 18–25], using FAA with reference to electrodes F4 and F3 and their respective standard deviations as EEG measures for the comparison of subjects who comprised the depression group versus participants in the control group.

METHODS

A systematic search was conducted in the PubMed and Cochrane databases, covering articles published from 2009 until February 2020. The search protocol was developed based on Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), and it was previously registered in PROSPERO (CRD42020150815) [26]. To avoid publication bias, non-English language studies and those in the gray literature (for example, conference abstracts) were included. A broad but highly structured search strategy was used based on the PICOS framework. The study population was subjects with a depressive or anxiety disorder, the intervention/exposure was EEG measurements, the comparison was to a control group, the outcome was the evaluated hemispheric lateralization attributed to the FAA and the study design included any type of design.

A search for articles published from 2009 in the PubMed and Cochrane databases was performed using the following keywords: executive function OR executive control OR cognition OR prefrontal cortex OR dorsolateral prefrontal cortex OR dIPFC activity OR lobe OR cerebral cortex OR cerebral mantle OR pallium OR prefrontal lobe OR cortex OR brain imaging OR EEG OR neuroimaging OR cognitive reappraisal OR working memory OR inhibitory control OR emotional regulation OR decision making OR cognitive reevaluation AND emotion OR sadness OR prostration OR melancholy OR heartbreak OR adversity OR distress OR anguish OR bitterness OR suffering OR euphoria OR joy OR happiness OR pleasure OR satisfaction OR impulsiveness OR contentment OR behavior OR self-control OR attention OR stress OR nervousness OR frenzy OR mood OR disorder OR anxiety OR depression OR irritability AND anxiety disorder OR generalized anxiety disorder OR panic disorder OR mood disorders OR depressive disorder OR separation anxiety disorder OR agoraphobia OR phobia AND brain imaging OR neuroimaging electroencephalogram.

The following data were collected: year of publication, first author, number of participants, age, mental disorder, EEG

measurements, and standard deviation. In the statistical analysis of the data, only the following variables were used: number of participants, EEG measure (international system 10–20), and standard deviation.

For the EEG measurement, we considered the frontal alpha asymmetry index (FAA), calculated from the difference between the logarithm of the absolute spectral values in the alpha rhythm, observed from the F4 and F3 electrodes, fixed to the scalp of the frontal region of the right and left hemispheres ($\ln \mu V^2$ RH– $\ln \mu V^2$ LH) = (F4–F3). There was no standard deviation imputation for any article. Only 1 article had the standard deviation calculated, where the equation was $Sd = (P/t) \cdot N$ group (P = difference between means; t = test; N group = number of participants from each group).

Statistical analyses of the variables were carried out with the aid of RevMan 5, Cochrane software. Using a random effects model and observing the mean differences between the intervention and control groups, we consider the 95% confidence interval for the obtained results. The heterogeneity was attributed to the different sample sizes among the groups of participants in the selected studies.

RESULTS

A total of 7038 potential articles for initial screening were published as of 2009. Of this total, 307 duplicates were identified through the Mendeley reference manager and with manual confirmation of the titles. After the exclusion of duplicates, 6731 articles remained, of which 6686 were rejected based on the reading of titles and abstracts and 45 were selected for the full reading of the texts. Then, 27 other studies were excluded because they did not meet the eligibility criteria. Therefore, 18 articles were included in this review. Of these, 9 were homogeneous enough for meta-analysis (Fig. 1). Another 9 studies could not be statistically analyzed due to the absence of the alpha band frontal asymmetry index (FAA) measure for electrodes F4 and F3 (Fig. 2).

Articles that did not present FAA measurements related to F4 and F3 electrodes were excluded from the meta-analysis during data extraction (Table 1). To minimize the heterogeneity among the studies included in the analysis, for the studies with FAA measurements in different regions and brain waves, only the measurements referring to the alpha wave in the frontal region were collected. However, specifically from the F4 and F3 electrodes, as already mentioned earlier in the topic methodology (Table 2).

SYSTEMATIC REVIEW

All studies that were part of this literature review investigated how brainwave activity was associated with emotional regulation and human cognition. By using EEG measurements in their experiments, it was possible to verify whether brainwave oscillations would be a potential biomarker in depression and anxiety when compared to the control group [27].

Researchers have sought to understand the cause of these oscillations, especially in the frontal and prefrontal regions, in individuals with symptoms of depression [28, 29]. In anxiety disorders, significant oscillations of cortical activity have been observed in all brain regions, especially in the areas in the left hemisphere [30].

Highly concerned individuals tended to show greater changes in the beta band in multiple brain regions [31]. In depressive subjects, beta oscillations are concentrated in the central frontoparietal region, which would explain the attention deficit proportional to the severity of symptoms [32].

The studies demonstrated similar results regarding oscillations in different brain waves; however, there are specificities to

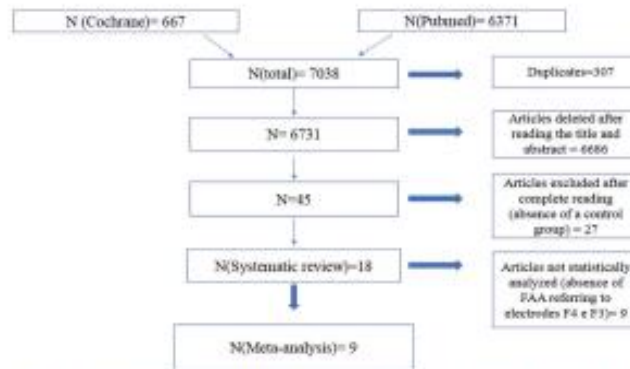


Fig. 1 PRISMA 2020 Flow Diagram. Studies included in the review. The meta-analysis was performed according to the PRISMA Guidelines.

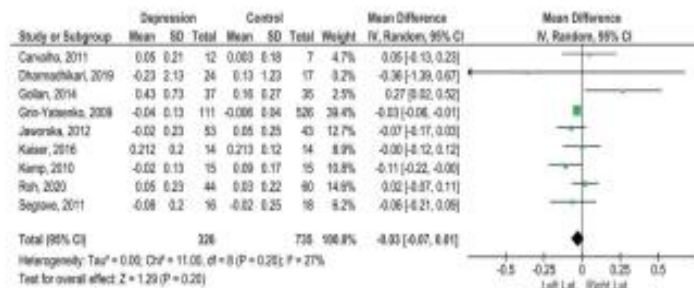


Fig. 2 Forest plot. Hemispheric lateralization in depression. The effects shown in these data did not confirm hemispheric lateralization in depressed patients.

consider: Isger [33], for example, stated that alpha band changes can serve as a potential biomarker in the treatment of depression, but only in men. In addition, the prefrontal cortex presented higher alpha power in individuals monitored only in the open-eyes condition [34]. Schizophrenic patients differed from depressive patients in delta power values, which would favor the correct diagnosis between the two disorders [29].

Although the 9 articles excluded [27–35] contributed significantly to our literature review, restrictions on alpha band FAA measures made it impossible to include them in our statistical analyses.

META-ANALYSIS

The studies used in the statistical synthesis investigated the existence of hemispheric lateralization of the alpha wave in depression. The FAA (F4–F3) was calculated from the difference between the logarithms of the absolute spectral values of the alpha wave from the F4 and F3 electrodes. In the assembly of the electrodes, the Cz reference was considered, where F4 was located on the right scalp and F3 was located on the left scalp. For negative FAA, we have the value of $F3 > F4$, which means higher alpha power in the left front hemisphere (left alpha lateralization) and decrease of cortical activity in this region, as they are inversely proportional magnitudes. In the same way, when FAA is positive, we have that $F4 > F3$ and alpha power focuses on the right front hemisphere (right alpha side), with consequent reduction of cortical activity on the right [14].

Some studies included in the meta-analysis showed divergent outcomes. This was possibly due to individual characteristics of

the study, such as how many participants and the age of the participants. The studies that showed the lowest numbers of participants, i.e., depression group, $N = 12$ /control group, $N = 7$ in ref. [18] and depression group, $N = 14$ /control group, $N = 14$ in ref. [23], did not show a relationship between frontal alpha asymmetry and depression in elderly individuals. In ref. [21], a study with a higher number of participants (depression group, $N = 111$; mean age = 38.5, and control group, $N = 526$; mean age = 35.1), the decrease in cortical activation was reflected in the patterns of FAA. Thus, alpha asymmetry is a highly variable phenomenon, and the sample size of participants influences the reliability of the results. Therefore, even if there are no statistically significant differences in FAA, further studies are encouraged [15].

Other important individual characteristics are highlighted below: Dharmadhikari [19] suggested FAA as a biological marker in depression but admitted its limitations due to a sample of nonrandomized participants. Gollan [20] observed important asymmetric differences in the alpha wave and associated them with behavioral activation. Frontal alpha asymmetry also indicated hypoactivity in the left frontal hemisphere [22], as well as an overall increase in alpha power in depressive disorders [24]. Patients with severe depression presented higher indices of frontal alpha asymmetry, even in the absence of suicidal ideation [25].

Although our meta-analysis does not demonstrate significant statistical results regarding the role of FAA as a hemispheric lateralization parameter, we observed a slight tendency toward left lateralization in the depression group (Fig. 2).

In the selected studies, there were a total of 1061 participants. Of these, 326 belonged to the depression group, and 735 belonged to the control group. A random effects meta-analysis

Table 1. Summary of studies included in the systematic review.

Study	Diagnosis	Total sample (%)		Intervention group		Control group		EEG measure	Rhythm (Hz)
		Female	Male	Subjects	Mean age	Subjects	Mean age		
1 Bogić et al., 2011	Depression	68	32	33	55.1	30	35.9	ASP	Delta, Theta, Alpha, Beta
2 Cook et al., 2014	Depression	41	59	121	40.6	47	37.9	ASP/RSP	Theta
3 Hirvilius et al., 2009	Depression	100	0	18	35	18	35	SASI	Theta, Alpha, Beta
4 Isoger et al., 2017	Depression	58	42	1008	38	336	37	ASP	Theta, Alpha
5 Kan et al., 2015	Depression	37.5	62.5	4	23.3	4	23.3	ASP	Alpha
6 Liu et al., 2019	Anxiety	55	45	40	19.8	40	19.5	ASP	Beta
7 Olibich et al., 2014	Depression	100	0	60	39.4	60	37.6	ASP	Delta, Theta, Alpha, Beta
8 Li et al., 2017	Depression	55.5	45	33	32.8	32	29.5	PSI	Delta, Theta, Alpha, Beta
9 Wang et al., 2016	Anxiety	53	47	64	46.41	30	45.41	D2	Theta, Alpha, Beta

ASP absolute spectral power values, RSP relative spectral power, SASI spectral asymmetry index, PSI phase synchronization index, D2 correlation dimension.

Table 2. Summary of studies included in the meta-analysis.

Study	Total sample (%)		Diagnosis measure	Subj.	Depression group			Control group			Alpha (Hz)	Eye	
	Female	Male			Mean age	FAA	SD	Subj.	Mean age	FAA			SD
1 Carvalho et al. (2011)	63	37	BDI	12	71	0.05	0.21	7	72	0.003	0.18	8–13	C
2 Dharwadkar et al. (2019)	63	37	HRSID	34	34.8	−0.23	2.13	17	29.5	0.13	1.23	8–13	O/C
3 Gollan et al. (2014)	62.5	37.5	IDS-C	37	35.6	0.43	0.73	35	35.6	0.16	0.27	8–13	O/C
4 Grin-Vatzenbo et al. (2009)	58	42	DSM-IV	111	38.5	−0.04	0.13	526	35.1	−0.006	0.04	7.5–14	O/C
5 Jaworska et al. (2012)	54	46	HRSID	53	40.4	−0.02	0.23	43	36.5	0.05	0.25	10–12	C
6 Kaiser et al. (2016)	100	0	HRSID	14	80.5	0.212	0.20	14	78.6	0.213	0.12	8–13	C
7 Kemp et al. (2010)	60	40	HRSID	15	39.9	−0.02	0.13	15	42.4	0.09	0.17	8–13	O/C
8 Rohn et al. (2020)	85.5	14.5	HRSID	44	38.3	0.05	0.23	60	34.8	0.03	0.22	8–13	O/C
9 Segrave et al. (2011)	100	0	BDI	16	42.1	−0.08	0.20	18	40.7	−0.02	0.25	8–13	O/C

Abbreviations: BDI, Beck Depression Inventory; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition; HRSID, High Resolution Stochastic Interferometric Spectroscopy; IDS-C, Interferometric Diffraction Spectroscopy; O/C, Ocular; C, Corneal; FAA, F4–F3; C class, O opens

Reference (C): FAA, F4–F3; C: down, O: open

showed low heterogeneity ($Q_t = 11.00$, $df = 8$, $p = 0.20$, $I^2 = 27\%$) and an average effect of the studies equal to -0.03 ($CI = [-0.07; 0.01]$). The heterogeneity, although not significant, was attributed to the different sample sizes of participants in the selected studies (Fig. 2).

DISCUSSION

This study evaluated the relationship between emotional regulation with hemispheric lateralization in depressive patients. In addition, cognitive deficits underlying depression were described. From a neurobiological perspective, it was found that structural and/or metabolic alterations were associated with dysfunction in cognitive-emotional processing. Recent studies corroborated these findings, stating that cortical hypoactivity observed in lesions specific to the dlPFC has underlying sequelae, such as increased symptoms of depression and cognitive deficit [36].

Attributed to the prefrontal cortex, executive control refers to the human capacity to manipulate information, inhibit behaviors, change the attentional focus, and solve everyday problems, among other competencies [17]. Thus, abnormalities in the neural circuits of this brain region have important consequences on cognition [36]. Curiously, in depressive disorder, there are common clinical complaints about the decline of skills granted to executive control, such as impaired memory and concentration [4]. This suggests that cortical hypoactivity is a common characteristic of cognitive and emotional disorders [3].

Among the neurological disorders that influence cortical activity, we investigated oscillations in the alpha band (8–13 Hz), specifically in the frontal region [3]. Observable in the resting state, without sleep, the alpha wave can be detected and standardized through electroencephalography (EEG). Its unsynchronized wavy rhythm has a negative relationship between amplitude and frequency. Therefore, the higher the alpha power, the lower the cortical activation [36]. Considering the brain patterns responsible for relaxation, greater alpha amplitudes reflect lower capacity for concentration, planning, and decision making [20].

Cognitive skills allow us to control attitudes, thoughts, and emotions. In addition, we verified that in the presence of negative affect, low intentional engagement and changes in alpha rhythm are frequent events [17]. Thus, we understand that any irregularities in executive control will have implications for mood regulation [2].

In an attempt to identify possible numerical parameters in the interaction between emotional regulation and hemispheric lateralization in depression, we used the frontal alpha asymmetry index (FAA) as an investigative instrument. Although previous studies have achieved similar outcomes to those described in this work, the explanation of the correlated aspects between depression and anxiety proposes a reflection on the extent to which shared and overlapping symptoms of anxiety can covariate alpha asymmetry in depression. We believe this is a relevant aspect in our work.

In this meta-analysis, the role of FAA as a supposed predictor of hemispheric lateralization was investigated. Negative values indicate greater alpha amplitude and lower left cortical activity in depressed subjects when compared to the control group. The data collected included adult populations of both sexes, who manifested symptoms of depression, without confirmation of psychiatric comorbidities. Our results were not statistically significant; however, a subtle propensity toward left lateralization was noticed in the depression group. This suggests that individual aspects of a study, such as sample size and age group of the participants, are variables influencing the size of the effect and divergence between the studies [15].

Despite all efforts, the greater sample heterogeneity and variation in method design made it impossible to integrate studies on depression and anxiety into meta-analysis. Therefore, the scientific gaps in the dialectic involving these disorders are still

not clear. Thus, this work includes a systematic review with anxious and depressive patients, and a meta-analysis only with depressive patients [37].

As a limitation of our work, the exclusion of FAA obtained in other pairs of electrodes located in the frontal region should be emphasized: Fp1 and Fp2 [13] and F7 and F8 [15, 19–22, 25]. Only the data from F4 and F3 were adopted because they are the most common electrodes in the literature for the analysis of frontal alpha asymmetry. Another limitation was the exclusion of the asymmetries related to delta, theta and beta waves [27, 28, 32, 33, 35]. Our decision to explore only the alpha wave was based on findings that correlated certain cognitive and behavioral characteristics to specific frequency bands. In fact, alpha waves have often been associated with information processing, and alpha wave oscillations have significant implications for executive control [38]. Thus, it is necessary to consider future studies that reconsider the aspects not addressed in this work.

In conclusion, the effect of our study does not confirm hemispheric lateralization in depressed individuals, it was found that emotional regulation and cognitive processes share similar neural circuits. Therefore, we encourage further research on this complex relationship, especially studies dedicated to the search for quantitative biological markers in depression. The increase in biomarker data for depression will represent a concrete and tangible tool, providing greater accuracy in the diagnosis of depressive disorder and ensuring patients an early and adequate treatment.

REFERENCES

- Mocilber L, Oliveira L, Pereira M, Pinheiro W, Ventura P, Figueira L et al. Neurobiologia da regulação emocional: implicações para a terapia cognitivo-comportamental. *Psicol Estud.* 2008;13:531–8. <https://doi.org/10.1590/S1413-73722008000300014>.
- Davis E, Foland-Ross L, Gotlib I. Neural correlates of top-down regulation and generation of negative affect in major depressive disorder. *Psychiatry Res: Neuroimaging.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.04.001>.
- Henriques J, Davidson R. Left frontal hypoactivation in depression. *J Abnorm Psychol.* 1991;100:535–45. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.100.4.535>.
- Jenkins L, Stange J, Bessette K, Chang Y, Corwin S, Skerrett K, et al. Differential engagement of cognitive control regions and subgenual cingulate based upon presence or absence of comorbid anxiety with depression. *J Affect Disord.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.082>.
- Heller A, Johnstone T, Shackman A, Light S, Peterson M, Kolden G, et al. Reduced capacity to sustain positive emotion in major depression reflects diminished maintenance of fronto-striatal brain activation. *PNAS.* 2009;106:22445–50. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910651106>.
- Ferreira-Garcia R, Faria CGF, Nardi AE, Freire RC. Negative affect mediates impulsivity in generalized anxiety disorder psychopathology. *Psychopathology.* 2019;52:327–33.
- Crane NA, Jenkins LM, Dion C, Meyers KK, Weldon AL, Gabriel LB, et al. Comorbid anxiety increases cognitive control activation in major depressive disorder. *Depress Anxiety.* 2016;33:967–77. <https://doi.org/10.1002/da.22541>.
- Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Carmin CN, Balasubramani GK, Wisniewski SR, et al. What clinical and symptom features and comorbid disorders characterize outpatients with anxious major depressive disorder: a replication and extension. *Can J Psychiatry.* 2008;53:823–35. <https://doi.org/10.1177/070674370805101304>.
- Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety.* 2009;12:2–19. <https://doi.org/10.1002/da.20003>.
- Holsboer F, Jiang M. Central CRH system in depression and anxiety—evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol.* 2008;583:350–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.12.032>.
- Heller AS, Johnstone T, Peterson MJ, Kolden GG, Kalin NH, Davidson RJ. Increased prefrontal cortex activity during negative emotion regulation as a predictor of depression symptom severity trajectory over 6 months. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:1181–9. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.2430>.
- Hamilton JP, Chen MC, Waugh CE, Joormann J, Gotlib IH. Distinctive and common neural underpinnings of major depression, social anxiety, and their comorbidity. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2015;10:552–60. <https://doi.org/10.1093/scan/nu084>.
- Sotres-Bayon F, Cain CK, LeDoux JE. Brain mechanisms of fear extinction: historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biol Psychiatry.* 2006;60:329–36. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.012>.

14. Allen JJ, Urry HL, Hitt SK, Coan JA. The stability of resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression. *Psychophysiology*. 2004;41:269–80. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2003.00149.x>.
15. Segrave R, Cooper N, Thomson R, Croft R, Sheppard D, Fitzgerald P. Individualized Alpha activity and frontal asymmetry in major depression. *Clin EEG Neurosci*. 2011;42:45–52. <https://doi.org/10.1111/j.1550-5941.104200110>.
16. Cheon EJ, Koo BH, Choi JH. The efficacy of neurofeedback in patients with major depressive disorder: an open labeled prospective study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2016;41:103–10. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9315-8>.
17. Miller E, Cohen J. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Rev Neurosci*. 2001;24:167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>.
18. Carvalho A, Moraes H, Silveira H, Ribeiro P, Piedade R, Deslandes A, et al. EEG frontal asymmetry in the depressed and remitted elderly: is it related to the trait or to the state of depression? *J Affect Disord*. 2011;129:143–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.025>.
19. Dharmadharani AS, Jaiswal SV, Tandil AL, Sinha D, Jog N. Study of frontal alpha asymmetry in mild depression: a potential biomarker or not? *J Neurosci Rural Pract*. 2019;10:250–55. https://doi.org/10.4103/jnpr.jnpr_293_18.
20. Gollan J, Hoza D, Chhade D, Pfeiffer M, Rosebrock L, Cacioppo J. Frontal alpha EEG asymmetry before and after behavioral activation treatment for depression. *Biol Psychol*. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.03.003>.
21. Grin-Yatsenko V, Baas J, Pononarev V, Kropotov J. EEG power spectra at early stages of depressive disorders. *J Clin Neurophysiol*. 2009;26:401–8. <https://doi.org/10.1007/WNP.0b013e3181c2986e>.
22. Jaworska N, Blier P, Fosse W, Knott V. Alpha power, alpha asymmetry and anterior cingulate cortex activity in depressed males and females. *J Psychiatr Res*. 2012;46:1483–91. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.08.003>.
23. Kaiser A, Doppelmayr M, Iglseder B. Electroencephalogram alpha asymmetry in geriatric depression valid or vanished? *Z Gerontol Geriatr*. 2016;51. <https://doi.org/10.1007/s00391-016-1108-z>.
24. Kemp A, Griffiths K, Felmingham K, Shankland S, Drinkwater W, Arns M, et al. Disorder specificity despite comorbidity: resting EEG alpha asymmetry in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder. *Biol Psychol*. 2010;85:350–4. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.08.001>.
25. Roh S, Kim J, Kim S, Kim Y, Lee S. Frontal alpha asymmetry moderated by suicidal ideation in patients with major depressive disorder: a comparison with healthy individuals. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020;18:58–66A. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.1.58>.
26. Horato N, Quagliato L, Nardi AE. The relationship between emotional regulation and executive control: a meta-analysis. *PRISPERO*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11517-009-0554-0>.
27. Hinekus H, Suhova A, Bachmann M, Aadamsoo K, Vohma U, Lass J, et al. Electroencephalographic spectral asymmetry index for detection of depression. *Med Biol Eng Comput*. 2009;47:1291–9. <https://doi.org/10.1007/s11517-009-0554-0>.
28. Olbrich S, Tränkle A, Chittka T, Hegel U, Schölknecht P. Functional connectivity in major depression: increased phase synchronization between frontal cortical EEG-source estimates. *Psychiatry Res: Neuroimaging*. 2014;222:91–99. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.02.010>.
29. Cook I, Hunter A, Korb A, Leuchter A. Do prefrontal midline electrodes provide unique neurophysiologic information in major depressive disorder? *J Psychiatr Res*. 2014;53:69–75. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.01.018>.
30. Wang Y, Chai F, Zhang H, Liu X, Xie P, Zheng L, et al. Cortical functional activity in patients with generalized. *BMC Psychiatry*. 2016;16:217. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0917-3>.
31. Liu J, Liu J, Peng W, Feng M, Luo Y. EEG correlates of math anxiety during arithmetic problem solving: implication for attention deficits. *Neurosci Lett*. 2019;703:191–7. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.03.047>.
32. Li Y, Kang C, Wei Z, Qu X, Liu T, Zhou Y, et al. Beta oscillations in major depression—signalling a new cortical circuit for central executive function. *Sci Rep*. 2017;7:18021. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18306-w>.
33. Isger T, Korgaonkar M, Kenemans J, Grievet S, Baeken C, Fitzgerald P, et al. EEG connectivity between the subgenual anterior cingulate and prefrontal cortices in response to antidepressant medication. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27:301–12. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.02.002>.
34. Kan D, Lee P. Decrease alpha waves in depression: an electroencephalogram (EEG) study. In: *BioSignal Analysis Processing and Systems (ICBAPS)*, 2015 International Conference on. IEEE; (2015). p. 156–161. <https://doi.org/10.1109/ICBAPS.2015.7292237>.
35. Begić D, Popović-Knapić V, Grubićin J, Kosarović-Rajčić B, Filipčić I, Talarović I, et al. Quantitative electroencephalography in schizophrenia and depression. *Psychiatr Danubina*. 2011;23:55–62.
36. Koenigs M, Huey E, Calamia M, Raymond V, Tranel D, Grafman J. Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression. *J Neurosci*. 2008;28:12341–8. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2324-08.2008>.
37. Luccas F, Braga O, Fonseca C, Frochtgarten L. Recomendações para o registro e interpretação do mapeamento topográfico do eletroencefalograma (EEG) e potenciais evocados sensoriais (PES). *Braz J Epileps Clin Neurophysiol*. 1996;2:62–75. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1999000100026>.
38. Nenert R, Viswanathan S, Dubuc D, Vischer K. Modulations of ongoing alpha oscillations predict successful short-term visual memory encoding. *Front Hum Neurosci*. 2012;127:1–10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00127>.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

NH and LAQ designed the study. NH searched the databases, NH and LAQ made the extractions and AEN critically reviewed the manuscript.

COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests.

ADDITIONAL INFORMATION

Correspondence and requests for materials should be addressed to Natia Horato.

Reprints and permission information is available at <http://www.nature.com/reprints>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022



Letter to the Editor

Celebrating the centenary of Turan M. Itil and remembering his groundbreaking contributions to psychopharmacology and electroencephalography

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 22 September 2023

In 2024, the world celebrates a remarkable milestone in the history of medicine and science: The centenary of Turan M. Itil. Born in Bursa, Turkey, on August 12, 1924, Turan M. Itil began his academic and scientific journey by joining the Medical College of Istanbul University, where he excelled as an exceptional student, receiving his M.D. in 1948. He went on to specialize in neurology and psychiatry, areas that would become the core of his extraordinary contributions to medical science, and in the early 1950 s completed his training at the University of Tübingen in Germany, where he subsequently joined Fritz Flügel's Department of Neuropsychiatry (Itil 1998, 2011).

In the mid-1950 s, by engaging in a pioneering study in collaboration with Dieter Bente, Itil produced groundbreaking research in the field of neurology and psychopharmacology. Together, they investigated the clinical and electrical changes caused by centrally acting drugs, laying the groundwork for their subsequent research. It was in the course of his first study, in which they tested the therapeutic effect of promethazine on phantom pain, that he learned that drugs that affect human behavior also produce effects on the human electroencephalogram (EEG) (Bente and Itil, 1954; Itil 1998). Following the same line of research, they reported the clinical and electrical effects of chlorpromazine in 1954 and reserpine, methamphetamine and lysergic acid diethylamide in 1957 (Bente and Itil 1954, 1957a,b). In 1957, at the First Congress of the International College of Neuropsychopharmacology (CINP) in Rome, Bente and Itil reported the differences in chlorpromazine-induced sleep and natural sleep. And in 1960, at the Second Congress of the CINP in Rome, Flügel, Bente, Itil and Molitoris reported their findings with acylated piperazine phenothiazines that would have been fundamental for the clinical development of butaperazine (Bente and Itil 1959).

The 1960 s marked a crucial phase in Turan M. Itil's career. In 1961, he first published on the differential effects of neuroleptics and thymoleptics on EEG (Flügel et al. 1961). In 1963, their collaboration with Max Fink at the Missouri Institute of Psychiatry, led to the development of a digital computational analysis of the human EEG, which they called quantitative EEG, or pharmac-EEG (Fink et al. 1967), and set up a laboratory for screening, early clinical evaluation, and monitoring of psychotropic effects (Fink et al. 1968; Itil 1966, 1968; Itil et al. 1968).

The laboratory set up by Itil and his team in Missouri was the scene of significant discoveries, opening new perspectives in scientific research. And in the mid-1960 s, they discovered that the pentothal-induced change in EEG could be used as a prognostic index in drug therapy of psychotic patients, providing a valuable tool for clinical practice (Itil 1965). In addition, in collaboration with Samuel Gershon and Max Fink, Itil demonstrated that tetrahydro-aminoacridine could reverse not only delirium but also the electroencephalographic changes associated with delirium induced by anticholinergic drugs (Itil 1966; Itil and Fink, 1966). It was also in this laboratory, in collaboration with Polvin and Hsu, that he revealed that Org GB 94 (mianserin), a tetracyclic substance, has antidepressant properties (Itil et al. 1972).

In 1974, Turan M. Itil moved to New York Medical College, where he established the HZI Research Center Laboratory in Terrytown, New York. There, he continued his groundbreaking research for the use of pharmac-EEG in identifying the psychoactive properties of drugs and predicting their therapeutic activity, i.e., whether they had characteristics of antipsychotics, antidepressants, cognitive enhancers or anxiolytics (Itil 1972). His investigations covered a wide range of substances, and among the first drugs studied at the center were lisuride, an antiparkinson's drug, an dopaminergic ergot-derivative, and mesterolone, a synthetic androgenic preparation (Itil et al. 1978a; Itil et al. 1978b), and among the latter was ginkgo biloba, a plant extract with effects on the central nervous system, reported in 1996 (Itil et al. 1996). In the late 1990 s, Itil returned to his native Turkey, continuing to contribute to medical research until he passed away on April 29, 2014, at the age of 89.

As we celebrate the centenary of Turan M. Itil, we recognize the importance of his contributions to neurology and psychopharmacology. His pioneering work opened new horizons in understanding the complex interactions between drugs and the human brain, significantly improving approaches to treatments for neuropsychiatric disorders. As we reflect on his life and legacy, we draw inspiration from his passion for research and dedication to the relentless pursuit of knowledge. Turan M. Itil remains a source of inspiration for scientists and health professionals around the world, and the impact of his findings will endure well beyond this centennial.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Uncited references

Itil (1961), Itil et al. (1975).

References

- Bente D., Itil T.M. Periphere Analgesie und Schmerzgeschehen. *Acta Neuroveg* 1954a;7: 256–62.
- Bente D., Itil T.M. Zu Wirkung des Phenothiazin Körpers Mesopren auf das menschliche Hirnstrombild. *Arzneimittel Forschung* 1954b;4:416–23.
- Bente I.T. Elektroenzephalographische Veränderungen unter extrem hohem Reserpin Dosis. In: Garattini S., Ghetti V., editors. *Psychotropic Drugs*. Amsterdam: Elsevier; 1967. p. 294–6.
- Bente D., Itil T.M. Vergleichende klinisch-elektroenzephalographische Untersuchungen mit Pervasin und LSD 25. In: Garattini S., Ghetti V., editors. *Psychotropic Drugs*. Amsterdam: Elsevier; 1967. p. 284–5.
- Bente D., Itil T.M. A comparison of the action of various phenothiazine compounds on the human EEG. In: Bradley P.B., Deniker P., Radosco-Thomas C., editors. *Neuropsychopharmacology*. Amsterdam: Elsevier; 1959. p. 456–8.
- Fink M., Itil T.M., Shapiro D.M. Digital computer analysis of the human EEG in psychiatric research. *Comp Psychiatry* 1967;8:521–38.
- Fink M., Shapiro D., Hickman C., Itil T. Quantitative analysis of the electroencephalogram by digital computer methods. III: Applications to psychopharmacology. In: Kline N.S., Laska E., editors. *Computers and Electronic Devices in Psychiatry*. New York: Grune & Stratton; 1968. p. 108–23.
- Flügge F., Bente D., Itil T.M., Molitoris B. Klinische und elektroenzephalographische Untersuchungen in der Reihe der acylierten Piperazin-Phenothiazin Derivate. In: Rothlin E., editor. *Neuro-Psychopharmacology*, Volume 2. Amsterdam: Elsevier; 1961. p. 236–43.
- Itil T.M. Elektroenzephalographische Befunde zur Klassifikation neuro- und thymoleptischer Medikamente. *Med Exp* 1961;5:347–63.
- Itil T.M. Postictal-induced changes in EEG as a prognostic index in drug therapy of psychotic patients. *Am J Psychiatry* 1965;121:996–1002.
- Itil T.M. Quantitative EEG changes induced by anticholinergic drugs and their behavioral correlates in man. In: Wurtis J., editor. *Recent Advances in Biological Psychiatry*. Volume 8. New York: Plenum Press; 1966. pp. 151–73.
- Itil T.M. Electroencephalography and pharmacopsychiatry. In: Freyman F., Petrowski N., Pichot P., editors. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, vol. 1. Basel: Karger; 1968. p. 163–94.
- Itil T.M. Quantitative pharmaco-electroencephalography in the discovery of a new group of psychotropic drugs. *Dis Nerv Syst* 1972;338:557–9.
- Itil T.M. First use of placebo. In: Ben TA, Healy D, Shorter E, editors. *The Rise of Psychopharmacology and the Story of CIMP*. Budapest: Animula; 1998. p. 157–60.
- Itil T.M. interviewed by Andrea Tene. In: Ben TA, editor. *An Oral History of Neuropsychopharmacology*. (Volume 2: Neuropsychology, editor Max Fink). Brentwood: American College of Neuropsychopharmacology; 2011. pp. 35–45.
- Itil T.M., Enslp E., Ysambé E., Itil K.Z., Stein U. Central nervous system effects of ginkgo biloba, a plant extract. *Am J Ther* 1996;1:63–73.
- Itil T.M., Fink M. Anticholinergic drug-induced delirium: experimental modification, quantitative EEG and behavioral correlations. *Journal of Nervous and Mental Diseases* 1966;143:492–507.
- Itil T.M., Hermann W.M., Akpinar S. Prediction of psychotropic properties of isuride hydrogen maleate by quantitative pharmaco-electroencephalography. *Internat Journal of Clinical Psychiatry* 1975;12:221–33.
- Itil T.M., Polvan N., Bui W. Clinical and EEG effects of GB-94, a tetracyclic antidepressant (EEG model in discovery of a new psychotropic drug). *Curr Ther Res* 1972;14:395–413.
- Itil T.M., Shapiro D.M., Fink M. Differentiation of psychotropic drugs by quantitative EEG analysis. *Agrochimica* 1968;9:267–80.

Natã Horato *

Laboratory of Panic and Respiration, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Mauro G. Carta

Department of Medical Science and Public Health, University of Cagliari, Cagliari, Italy

Antonio E. Nardi

Laboratory of Panic and Respiration, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

* Corresponding author at: Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, RJ 22290-140, Brazil.

E-mail address: natiahorato19@gmail.com (N. Horato).

† Reprints: Antonio E. Nardi, MD, PhD, Laboratory of Panic & Respiration, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro Brazil.

Math Anxiety - Main Aspects, Implications and Specific Challenges - A Systematic Review and Meta-Analysis

Author names:

Natia Horato^{a*}, Felipe Dalvi-Garcia^a, Laiana Quagliato^a, Flavia H. Santos^b, Gisele Dias^c,
Antonio E. Nardi^a

Affiliations:

^a Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

^b Affective, Behavioural and Cognitive Neuroscience, School of Psychology, University College Dublin, D04 V1W8 Dublin, Ireland.

^c Institute of Education (IoE), Psychology & Human Development Department, University College London, London, United Kingdom.

ABSTRACT

Math anxiety (MA) is characterized by elevated levels of stress, worry, or fear in situations involving numbers, which have various implications such as impaired academic performance, diminished self-esteem, and psychological strain. This systematic review and meta-analysis aim to highlight the main aspects, implications, and challenges associated with math anxiety and to statistically explore the negative correlation between MA and mathematical performance. Studies investigating the association between math performance and math anxiety were included, with eligibility criteria requiring participants to exhibit symptoms of math anxiety, the use of specialized scales to diagnose math anxiety, and the inclusion of a comparison group. Statistical analysis compared the mean differences between the high (HMA) and low (LMA) math anxiety groups, with 95% confidence intervals and heterogeneity rates. Twenty-one articles were included, revealing significant differences in numerical skill (SMD, -0.70 [-0.94, -0.46], $p < 0.05$, $I^2 = 0\%$, $p = 0.79$), hit rate (SMD, -3.63 [-4.45, -2.81], $p < 0.05$, $I^2 = 26\%$, $p = 0.26$), and response time (SMD, 2.81 [1.02, 4.61], $p < 0.05$, $I^2 = 46\%$, $p = 0.12$). These results confirm the negative relationship between math performance and MA, highlighting challenges for highly anxious individuals, with implications extending to potential impacts on individuals' mental health and well-being.

Keywords: math anxiety, math performance, mathematical skills, numerical achievement

1. Introduction

Math anxiety (MA) is a psychological phenomenon that significantly impacts the numerical performance of individuals in various educational and professional contexts (Ramirez et al., 2018). It is characterized by unpleasant feelings of tension and fear, accompanied by increased physiological reactivity, that are triggered in contexts where the manipulation of numbers involves mathematical skills (Suárez-Pellicioni et al., 2016). The Programme for International Student Assessment (PISA) estimates that approximately 33% of young people are affected by high mathematics anxiety, but the true prevalence is unknown (Brewster & Miller, 2020).

Studies on this specific form of anxiety date back to the early 1950s, when the term "mathemophobia" was introduced by Sister Mary Fides Gough (Moreno-García et al., 2017). By observing the recurring failures of some students in numerical tasks, she was convinced that students' poor performance was related to a fear of mathematics (Moreno-García et al., 2017). By the end of the same decade, researchers Dreger and Aiken defined emotional disturbances related to mathematics as "number anxiety" (Moreno-García et al., 2017). Finally, in 1972, psychologists Richardson and Suinn coined the term "math anxiety," and also developed the first formal scale to assess it, the Mathematics Anxiety Rating Scale (MARS) (Richardson & Suinn, 1972). Stemming from an understanding of math anxiety, several other studies since then have been conducted to elucidate the influence of emotions and neural correlates on mathematical performance (Moreno-García et al., 2017).

1.1 The link between MA and numerical proficiency

MA is closely linked to a delay in the acquisition of fundamental numerical concepts (Hembree, 1990), leading to low mathematical competence in various everyday life situations and academic environments (Calvo & Eysenck, 1992). The association between math anxiety and numerical skills is a crucial area of study within cognitive and educational psychology (Ashcraft, 2002), and the negative relationship between MA and performance in mathematical tasks has been extensively documented (Ma, 1999). However, this relationship suggests that high math anxiety is not merely a byproduct of poor performance but rather a contributing factor that exacerbates mathematical learning difficulties (Maloney et al., 2013).

Cognitive psychology research has provided substantial evidence regarding the interconnection between emotions, cognition, and performance (Davidson et al., 2003). Challenging tasks can trigger negative emotions such as stress or anxiety, resulting in a

reduction in cognitive performance across various areas, including reading and calculations (Beilock & Carr, 2005). This same reasoning applies to the relationship between anxiety and performance in mathematics, as the effects of math anxiety can deplete cognitive resources, limiting individuals in solving the proposed task. This rationale also extends to the relationship between anxiety and math performance (Suárez-Pellicioni et al., 2016), as the effects of MA produce intrusive worrisome thoughts that consume attentional resources from working memory, thereby limiting individuals' capacity to solve a given task (Ashcraft & Kirk, 2001). This may serve as the underlying mechanism mediating the negative effects of MA on numerical achievement (Calvo & Eysenck, 1992).

1.2 Psychosocial consequences of MA

Research indicates that math anxiety can emerge in childhood and persist into adulthood, affecting individuals' self-confidence throughout their lives (Pizzie & Kraemer, 2017). From a psychosocial standpoint, there is a correlation between low levels of self-esteem and happiness and high math anxiety (Storozuk & Maloney, 2023), resulting in poorer academic performance, memory issues, slower problem solving in math, and reduced attention span (Ma, 2004). Consequently, math anxiety may limit individuals' educational and career choices, leading them to avoid professions that require mathematical proficiency (Luttenberger et al., 2018). However, such avoidance may be challenging, as mathematics underpins various fields of knowledge (Chew et al., 2004). For example, in the health care field, professionals must perform calculations related to medication dosages, nutritional prescriptions, interpretations of numerical test results, and statistical analyses of interventions (Bartlett et al., 2001). Academic hurdles, restrictions in professional opportunities, and difficulties in personal financial management are thus some of the social costs associated with MA (Storozuk & Maloney, 2023).

Given the importance of math in everyday life and the complex interplay between emotion, cognition, and performance, it is crucial to recognize MA as a distinct form of anxiety for implementing both preventive and intervention strategies. Therefore, the aim of this study was to conduct a systematic review of the literature to highlight the main aspects, implications, and challenges associated with MA and to statistically explore the negative correlation between MA and mathematical performance.

2. Methods

This systematic review and meta-analysis adhered to the guidelines outlined in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Page et al., 2021) and was registered in the PROSPERO database under the registration number CRD 42024539055.

2.1 Search and study selection

A comprehensive and structured search was conducted following the PICOS (Richardson et al., 1995) framework. The study targeted individuals with high math anxiety (HMA), with the intervention/exposure involving mathematical cognitive tasks. A comparison was made with a control group of individuals with low math anxiety (LMA). The outcome analyzed was math performance, with the study design encompassing any type of methodological approach. The search strategy was executed across the PubMed, Web of Science, and PsycInfo databases using the following keywords: (stress OR apprehension OR anxiety OR fear OR stress OR nervousness OR negative emotions) AND (mathematical performance OR math anxiety OR mathematical fear OR mathematical anxiety disorder OR mathematical stress) AND (cognition OR cognitive functioning OR neurocognition). There were no restrictions regarding the publication date or language. Two reviewers conducted independent searches across all databases, and the final search was completed on March 30, 2024. Relevant articles were identified based on their titles and abstracts, and the full texts of the selected studies were screened according to the inclusion criteria. In the case of discrepancies, a third reviewer was consulted.

2.2 Eligibility criteria

Studies investigating the association between math performance and the diagnosis of specific anxiety in math were screened. The inclusion criteria were as follows: (i) exhibited symptoms of MA, (ii) utilized specific scales for MA diagnosis, and (iii) were in a comparison group. Studies involving participants with other psychiatric, neurological, or learning disorders were excluded. Data extraction was independently carried out by the reviewers and any discrepancies were resolved via consensus.

2.3 Methodological assessment and data extraction

The methodological quality of the studies included in this review was assessed using the Cochrane risk of bias tools RoB2 (Higgins et al., 2019) and ROBINS-I (Jüni et al., 2016). The following information was extracted: year of publication, first author, sample size, math anxiety scales, math achievement measures, and correlation coefficient. The data extraction and methodological assessment were conducted by two reviewers (N.H. and F.D.) and verified by a third reviewer (L.Q.). (Supplementary material)

2.4 Data synthesis and analysis

All studies included in this systematic review and meta-analysis explored the association between the specific type of MA and math performance. However, to ensure the robustness of the evidence and establish causal relationships, only randomized studies were included in the meta-analysis (Chandler et al., 2019). Non-randomized studies were summarized and analyzed based on their individual results (Wiernik & Dahlke, 2020).

2.4.1 Non-randomized studies

Non-randomized studies are susceptible to biases that impair the ability to establish a reliable cause-and-effect relationship between variables, influencing the validity of the conclusions obtained through a meta-analysis (Higgins & Thompson, 2002). Nevertheless, based on the numerical parameters, it is possible to conduct a quantitative synthesis of the variability in individual study results through heterogeneity (I^2) rather than by chance (Johnson & Wichern, 2002). In this systematic review, the heterogeneity of individual results from non-randomized studies was calculated based on the correlation coefficient between anxiety and math performance extracted from the articles. (Table 1)

2.4.2 Randomized studies

A meta-analysis, which included randomized studies, was performed utilizing Review Manager 5.4 software. A random effects model was employed, with measures of math performance analyzed as continuous variables and compared between the HMA and LMA groups. The outcomes are reported as the mean differences between the groups along with 95% confidence intervals (CIs). Heterogeneity among studies was evaluated using the I^2 statistic. (Table 2)

3. Results

A total of 219 articles were initially considered for screening. Of these, 66 duplicates were identified using the reference manager Mendeley and confirmed through manual title checks. After removing the duplicates, 153 articles remained, 118 of which were discarded based on title and abstract readings, leaving 35 for full-text scrutiny. Subsequently, another 14 studies were excluded because they did not meet the eligibility criteria. Therefore, 21 articles were included in this systematic review. Among them, eight were deemed sufficiently homogeneous for inclusion in the meta-analysis. (Figure 1)

3.1 Analysis of non-randomized studies

Non-randomized studies investigating the association between MA and math performance reported a correlation coefficient as a numerical outcome (Table 1). To assess the consistency of the findings, the heterogeneity among individual results was determined by calculating the variance of the correlation coefficient (V_r) (Johnson, & Wichern, 2002) according to the standard values of I^2 (low < 25%, moderate < 75%, high > 50%).

The variance of the correlation coefficient (V_r) is a measure indicating the dispersion of coefficient values relative to their mean, weighted by the sample size (n) of each study (Borenstein et al., 2021). The heterogeneity among non-randomized studies was estimated by the ratio of the sum of variances (Q) to the degrees of freedom [$Q = 0.0906$; $df(12)$; $I^2 = 98.7\%$] (Borenstein et al., 2021).

Heterogeneity among the studies typically arises from variations in characteristics such as sample size, methodology, and biases in publication, selection, and measurement (Rothman et al., 2008). The data analysis in Table 1 reveals that the studies display a variety of aspects, including different sample sizes and measures of mathematical performance, contributing to the observed heterogeneity. However, despite these differences, all studies point to a negative correlation between math anxiety and math performance (Table 1). In this context, the calculation of heterogeneity was employed to highlight the diversity in the methodological approaches of the studies and to explain how these differences may impact the results, providing a plausible interpretation for the observed discrepancies.

Table 1. Summary of non-randomized studies.

Author	Year	Total sample	Mean age	Math Achievement	Scale	r	p
Wang et al.	2014	514	12.1	Woodcock Johnson III	MARS	-0.32	*
Wang et al.	2015	524	12.2	Woodcock Johnson III	MARS-E	-0.35	***
Vallée-Tourangeau et al.	2016	52	21.8	Basic arithmetic skill test	MAS-UK	-0.37	**
Novak & Tassell	2017	57	21.5	Praxis II	MAS	-0.70	**
O'Leary et al.	2017	131	21.8	Math experience	MARS-S	-0.51	***
Likhanov et al.	2017	143	21.2	Problem verification task	MARS	-0.17	*
Pappas et al.	2019	93	8.1	Mental Arithmetic task	AMAS	-0.27	**
Bjälkebring	2019	111	24	Subjective numeracy	AMAS	-0.48	***
Van Dijck et al.	2020	137	20.5	Mental arithmetic task	AMAS	-0.51	***
Orbach et al.	2020	646	10.5	Basic arithmetic skill test	State-MAQ	-0.27	**
Huber & Artemenko	2021	382	28.7	Arithmetic task	AMAS	-0.35	***
Moscoso et al.	2022	51	22.5	Mathematics Prerequisites for Psychometrics	AMAS	-0.43	*
Zaleznik et al.	2023	83	21.5	Symbolic arithmetic task	MARS	-0.38	***

* <0.05 ** <0.01 *** <0.001 - Mathematics Anxiety Rating Scale (MARS); Mathematics Anxiety Rating Scale for Elementary Students (MARS-E); Mathematics Anxiety Scale-UK (MAS-UK); Mathematics Anxiety Scale (MAS); Mathematics Anxiety Rating Scale: Short Version (MARS-S); State Mathematics Anxiety Questionnaire (state-MAQ); Abbreviated Math Anxiety Scale (AMAS).

Using a univariate genetic model, Wang et al. (2014) suggested that the development of math anxiety could stem not only from exposure to negative emotions during math-related tasks but also from genetic factors influencing both anxiety and cognition. In a subsequent study, Wang et al. (2015) noted that MA more profoundly impacts the performance of highly motivated students in math, potentially due to their heightened sensitivity or emotional investment in the subject. Conversely, among students with lower motivation in math, a negative linear relationship was observed between math anxiety and performance.

Vallée-Tourangeau et al. (2016) and Pappas et al. (2019) delved into the phenomenon of poor mathematical performance in highly anxious individuals by examining the depletion of cognitive resources stemming from math MA. They noted that heightened negative emotions lead to the inhibition of working memory capacity during arithmetic tasks. Indeed, individuals with high math anxiety demonstrate poorer performance in both simple and complex tasks, as evidenced by Huber & Artemenko (2021) and Zaleznik et al. (2023), respectively.

Considering the academic losses attributable to MA, Bjälkebring (2019) explored the teaching and learning approaches adopted by students with high levels of math anxiety to mitigate its impact. These students primarily relied on assistance from classmates in the same class, highlighting the significance of social context and interactions in learning (Vygotsky, 1978), even among those experiencing high levels of anxiety. O'Leary et al. (2017) discovered that supportive methodologies across different school levels exhibited a negative correlation with MA. Intriguingly, controlled partial correlations for general and test anxiety revealed that only support methodologies at the high school level remained associated with MA.

Novak & Tassell (2017), Van Dijck et al. (2020), Orbach et al. (2020), and Moscoso et al. (2022) investigated the influence of MA on student performance using various approaches, all of which revealed a negative correlation between performance and anxiety. Novak & Tassell (2017) explored spatial ability and proficiency in geometry, Van Dijck et al. (2020) evaluated response time, Orbach et al. (2020) analyzed repeated measures of math tasks, and Moscoso et al. (2022) demonstrated that the accuracy of numerosity estimation is mediated by MA.

A study conducted by Likhanov et al. (2017) revealed the lowest negative correlation between math performance and math anxiety. However, a moderate positive correlation ($r = 0.33$, $p < 0.05$) was observed between trait anxiety and math anxiety.

3.2 Meta-analysis

The meta-analysis was based on eight randomized articles that met the inclusion criteria and investigated the influence of MA on the participants' performance in relation to an evaluative math task (Table 2).

Table 2. Summary of randomized studies.

Author	Year	Total sample	Math Achievement	Comparison between HMA and LMA			Scale
				<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	
Lyons & Beilock	2012	28	HR	26	-3.50	**	MARS-S
			RT	26	3.55	**	
Klados et al.	2015	32	RT	30	6.32	***	AMAS
Chang et al.	2017	48	RT	32	3.10	-	AMAS
Choi-Koh & Ryoo	2019	25	HR	23	-7.73	***	MASS
			RT	23	5.25	***	
Moscoso et al.	2020	88	NS	85	-2.92	**	AMAS
Orbach & Frtitz ^a	2022	90	NS	29	-3.56	***	state-MAQ
Orbach & Frtitz ^b	2022	121	NS	55	-3.86	***	state-MAQ
González et al.	2023	40	RT	38	3.39	*	MARS-S
			HR	38	-2.51	*	

*0.05; **<0.01; ***<0.001; Hit Rate (HR); Response Time (RT); Numerical Skill (NS); Mathematics Anxiety Scale for Students (MASS); Abbreviated Math Anxiety Scale (AMAS); Math Anxiety Rating Scale-Short Version (MARS-S); State Mathematics Anxiety Questionnaire (State-MAQ).

The studies included in the meta-analysis included two groups (HMA vs. LMA), and the measures established for evaluating mathematical performance were hit rate (%), defined as the percentage of correct answers or accuracy; response time (milliseconds; ms), characterized as the time between the start of the task and the selection of the answer; and numerical skill (scores), indicating the absolute score of correct answers. Group comparisons were based on the mean for independent samples, with significance levels ranging from 0.001 to 0.05. Although the studies had different designs, the statistical analyses yielded similar results, suggesting that regardless of the approach adopted, the groups performed differently.

Lyons & Beilock (2012) investigated the impact of anticipatory MA on response speed and success rate in a sample of university students (mean age = 20.47). Their findings indicate that individuals with HMA who were previously informed about the performance of a mathematical task exhibited longer response times and lower rates of correct answers than individuals with low anxiety.

Choi-Koh & Ryoo (2019) developed a complex treatment program involving quadratic functions and electroencephalographic data for event-related potentials (ERPs). The HMA and LMA groups (mean age = 14.5 years) were further subdivided based on achievement level: the high achievement (HAC) and low achievement (LAC) groups within both the HMA and LMA

categories. Their results revealed differences in response time, hit rate, and brain activity between the HMA and LMA groups as well as their respective HAC and LAC subgroups.

González et al. (2023) also evaluated math performance based on response time and hit rate associated with ERP, examining differences between HMA (mean age = 22.40 ± 0.55) and LMA (mean age = 23.65 ± 0.64) groups in both comparisons. No significant brain differences were detected during task execution (additions and subtractions) between the groups. Nevertheless, the HMA group exhibited greater brain wave amplitudes when performing subtractions than when performing additions.

In the evaluation of response time, Chang et al. (2017) found similar results between the groups. However, differences emerged in the relationship between mathematical performance and brain activity in LMA (mean age = 25.47 ± 4.83) compared to HMA (mean age = 27.13 ± 5.43), suggesting that MA mediates problem solving. Klados et al. (2015) compared responses across four types of arithmetic tasks at three difficulty levels. In all comparisons, the HMA group (mean age = 22.21 ± 2.43) demonstrated poorer performance than did the LMA group (mean age = 22.50 ± 2.3).

Moscoso et al. (2020) and Orbach & Frititz (2022a, 2022b) investigated the relationship between MA and performance through validated instruments used to assess numerical skill. Moscoso et al. (2020) confirmed that the HMA group (mean age = 20.4 ± 2.9) exhibited lower numerical skill than did the LMA group (mean age = 20.1 ± 0.7). In their research, MA appears to be a mediator of the accuracy of non-symbolic numerical quantities.

In two separate studies, Orbach & Frititz (2022a, 2022b) established profiles associated with participants' anxiety levels and numerical skills. In the first study, Orbach & Fritz (2022a), six profiles (mean age = 10.6 ± 0.7) were identified based on anxiety levels, with profiles 1 and 6 representing the HMA and LMA groups, respectively. Comparing the profiles revealed significant differences not only in numerical skills but also in sustained attention. In the second study, Orbach & Fritz (2022b) replicated the methodology of a previous study (Orbach & Fritz, 2022a). However, seven profiles (mean age = 10.5 ± 0.4) ranked in descending order of anxiety levels, with profiles 7 and 1 corresponding to the HMA and LMA groups, respectively. Apart from differences in math performance, the high-anxiety group demonstrated negative cognitive beliefs about math.

The effect of MA on the performance of the groups was analyzed in a stratified manner, considering the evaluation variables established in the included studies. All analyses revealed poorer mathematical performance in the HMA group. (Figure 2)

- Lower Numerical Skill (SMD, -0.70 [-0.94, -0.46], $p < 0.05$, $I^2 = 0\%$, p for heterogeneity = 0.79) (Fig. 2A)
- Lower Hit Rate (SMD, -3.63 [-4.45, -2.81], $p < 0.05$, $I^2 = 26\%$, p for heterogeneity = 0.26) (Fig. 2B)
- Longer Response Time (SMD, 2.81 [1.02, 4.61], $p < 0.05$, $I^2 = 46\%$, p for heterogeneity = 0.12) (Fig. 2C).

4. Discussion

The purpose of this review and meta-analysis was to examine the implications of mathematics anxiety for the performance of individuals with HMA. Despite the PISA indicating a decline in mathematical performance over the years (OCDE, 2023), it was decided not to limit the research by age group, as educational curricula vary significantly according to various factors, including country, educational system and objectives, government policies, community needs, and cultural beliefs (Eisner & Vallance, 1974).

In the evaluation of the non-randomized studies presented in Table 1, the total sample size, the instrument used to assess MA, and the type of intervention for math performance were considered. Collectively, the studies involved 2,805 participants aged between 12 and 28 years. All outcomes indicated a negative correlation between performance and math anxiety, and the heterogeneity of individual results was attributed to the diversity of the methodologies employed.

It was observed that non-randomized studies adopting similar methodologies and comparable sample sizes, as well as those presenting approximate correlation coefficients, also corroborated their findings. For example, Wang et al. (2014) suggested that the development of math anxiety may be influenced not only by exposure to negative emotions during math-related activities but also by genetic factors such as a predisposition to general anxiety. Furthermore, it has been proposed that math anxiety significantly affects the performance of highly motivated math students, possibly due to an emotional connection with discipline (Wang et al., 2015).

Furthermore, all studies that used arithmetic tasks as a measure of performance revealed similar results. MA led to the depletion of cognitive resources, as evidenced by Vallée-Tourangeau et al. (2016) and Pappas et al. (2019), resulting in poorer task performance regardless of complexity (Huber & Artemenko, 2021; Zaleznik et al., 2023; van Dijck et al., 2022; Orbach et al., 2020). On the other hand, in the search for evidence of the impact of MA

on student performance, Bjälkebring (2019) and O'Leary et al. (2017) found that many students are able to overcome their limitations with the help of classmates. This suggests that this dynamic may facilitate the overcoming of math anxiety, as intimacy and trust among students make it easier for them to share their difficulties.

In the meta-analysis, randomized studies were grouped according to the established measure for assessing math performance. Additionally, the number of participants in the groups (n), the mean, and the standard deviation of each measure were considered.

The studies that used numerical skill (Moscoso et al., 2020; Orbach & Fritz, 2022a; 2022b) ([HMA(n) = 136; LMA(n) = 163] as a comparative measure employed validated instruments to assess mathematical performance. Based on the significant differences between the groups, Moscoso et al. (2020) found that, in a sample of college students, the ability to intuitively discern the numerical magnitude of sets of objects, without counting or using numerical symbols, was mediated by low MA. In turn, Orbach & Fritz (2022a, 2022b) demonstrated that, in addition to lower numerical skill, children with HMA also exhibited a reduced capacity for sustained attention.

Among the studies that investigated the hit rate (Lyons & Beilock, 2012; Choi-Koh & Ryoo, 2019; González et al., 2023) [HMA(n) = 45; LMA(n) = 48], response times were also simultaneously analyzed. It was observed that lower accuracy rates were associated with longer response times in the HMA group. Considering only the response time (Lyons & Beilock, 2012; González et al., 2023; Chang et al., 2017; Klados et al., 2015) [HMA(n) = 77; LMA(n) = 96], all studies suggest that MA is responsible for the differences between groups. Additionally, Choi-Koh & Ryoo (2019) and González et al. (2023) found differences in brain activity between the HMA and LMA groups, demonstrating that individuals with high levels of MA exhibited greater amplitudes of brain waves, likely as a consequence of the cognitive effort required for mathematical task completion.

In all the analyses of the randomized studies, differences between the groups were found, suggesting that, regardless of the assessment measure, the HMA group demonstrated poorer performance than the LMA group. Furthermore, considering the methodological diversity of the non-randomized studies was essential to interpret and ensure the validity of the findings of this work, potentially guiding further research into the reasons behind the different outcomes.

A limitation of this study was the social context of the participants, as factors such as socioeconomic status and country of residence were not controlled for in any of the included

studies. Although MA has specific characteristics, it is important to note that teaching methodologies may vary between public and private institutions. Additionally, students living in areas of armed conflict may face additional challenges, potentially developing a wide range of psychiatric disorders (Betancourt & Khan, 1974). Consequently, as MA is not yet recognized as a specific disorder in the DSM-V, more definitive inferences about its nature are also limited. While it may appear to be a subtype of social anxiety disorder (Van Bockstaele et al., 1974), its nosology remains a scientific gap.

4.1 Conclusion

Based on the findings of this study, it becomes evident that the implications and challenges stemming from MA go beyond mere impacts on academic performance. Mental health is also negatively affected, highlighting the need for therapeutic and educational strategies to prevent and mitigate symptoms and consequences. Thus, it is presumed that collaboration between psychiatry (Pinfold et al., 2003), psychology (Tobias, 1979), and psychopedagogy (Weiss, 2007) may present a viable pathway, as the combination of solid knowledge in mental health (Pinfold et al., 2003; Tobias, 1979) with evidence-based learning intervention techniques can favor the reduction of MA symptoms and promote more inclusive and effective educational practices.

Declaration of conflicts of interest

None.

Appendix A-C. Supplementary data

References

- Ashcraft, M. H. (2002). Math anxiety: Personal, educational, and cognitive consequences. *Current Directions in Psychological Science*, 11(5), 181-185. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1111/1467-8721.00196>.
- Ashcraft, M. H., & Kirk, E. P. (2001). The relationships among working memory, math anxiety, and performance. *Journal of experimental psychology: General*, 130(2), 224. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0096-3445.130.2.224>.
- Bartlett, J. E., Kotrlik, J. W., & Higgins, C. C. (2001). Organizational research: Determining appropriate sample size in survey research. *Information Technology, Learning, and Performance Journal*, 19(1), 43-50.
- Beilock, S. L., & Carr, T. H. (2005). When high-powered people fail: Working memory and choking under pressure" in math. *Psychological Science*, 16(2), 101-105. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1111/j.0956-7976.2005.00789.x>.
- Betancourt, T. S., & Khan, K. T. (1974). The mental health of children affected by armed conflict: Protective processes and pathways to resilience. *International review of psychiatry*, 20(3), 317-328. (2008) <https://doi.org/10.1080%2F09540260802090363>
- Bjälkebring, P. (2019). Math anxiety at the university: what forms of teaching and learning statistics in higher education can help students with math anxiety? In *Frontiers in Education* (Vol. 4, p. 30). <http://dx.doi.org/10.3389/feduc.2019.00030>
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P., & Rothstein, H. R. (2021). *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons.
- Brewster, B. J. M., & Miller, T. (2020). Missed opportunity in mathematics anxiety. *International Electronic Journal of Mathematics Education*, 15(3), em0600. <https://doi.org/10.29333/iejme/8405>
- Calvo, M. G., & Eysenck, M. W. (1992). Anxiety and performance: The processing efficiency theory. *Cognition & Emotion*, 6(6), 409-434. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1080/02699939208409696>.
- Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. J. H. W. (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Hoboken: Wiley.
- Chang, H., Sprute, L., Maloney, E. A., Beilock, S. L., & Berman, M. G. (2017). Simple arithmetic: Not so simple for highly math anxious individuals. *Social cognitive and affective neuroscience*, 12(12), 1940-1949. <https://doi.org/10.1093%2Fscan%2Fnsx121>
- Chew, L. D., Bradley, K. A., & Boyko, E. J. (2004). Brief questions to identify patients with inadequate health literacy. *Family Medicine*, 36(8), 588-594.
- Choi-Koh, S. S., & Ryoo, B. G. (2019). Differences of math anxiety groups based on two measurements, MASS and EEG. *Educational Psychology*, 39(5), 659-677. <http://dx.doi.org/10.1080/01443410.2018.1543857>

- Davidson, R. J., Scherer, K. R., & Goldsmith, H. H. (2003). *Handbook of affective sciences*. Oxford University Press.
- Eisner, E. W., & Vallance, E. (1974). *Conflicting Conceptions of Curriculum*. Series on Contemporary Educational Issues.
- González, B., Núñez-Peña, M. I., & Colomé, À. (2023). Math anxiety and the shifting function: An event-related potential study of arithmetic task switching. *European Journal of Neuroscience*, 57(11), 1848-1869. <https://doi.org/10.1111/ejn.15984>
- Hembree, R. (1990). The nature, effects, and relief of mathematics anxiety. *Journal for Research in Mathematics Education*, 21(1), 33-46. <https://psycnet.apa.org/doi/10.2307/749455>.
- Higgins, J. P. T., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine*, 21(11), 1539-1558. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
- Higgins, J. P., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., & Sterne, J. A. (2019). Assessing risk of bias in a randomized trial. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, 205-228. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>
- Huber, J. F. & Artemenko, C. (2021). Anxiety-related difficulties with complex arithmetic. *Zeitschrift für Psychologie*. <https://doi.org/10.1027/2151-2604/a000469>
- Johnson, R. A., & Wichern, D. W. (2002). *Applied multivariate statistical analysis*.
- Jüni, P., Loke, Y., Pigott, T., Ramsay, C., Regidor, D., Rothstein, H., ... & Shea, B. (2016). Risk of bias in non-randomized studies of interventions (ROBINS-I): detailed guidance. *Br Med J*, 355, i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
- Klados, M. A., Simos, P., Micheloyannis, S., Margulies, D., & Bamidis, P. D. (2015). ERP measures of math anxiety: how math anxiety affects working memory and mental calculation tasks? *Frontiers in behavioral neuroscience*, 9, 282. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00282>
- Likhanov, M., Zakharov, I., Kuzmina, Y., Budakova, A., Vasin, G., Malykh, S., & Kovas, Y. (2017). Maths anxiety does not moderate the link between spatial and maths ability. *The European Proceedings of social & Behavioural Sciences EpSBS*, 33(21), 212-226. <http://dx.doi.org/10.15405/epsbs.2017.12.21>
- Luttenberger, S., Wimmer, S., & Paechter, M. (2018). Spotlight on math anxiety. *Psychology Research and Behavior Management*, 11, 311-322. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S141421>.
- Lyons, I. M., & Beilock, S. L. (2012). Mathematics anxiety: Separating the math from the anxiety. *Cerebral cortex*, 22(9), 2102-2110. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr289>
- Ma, X. (1999). A meta-analysis of the relationship between anxiety toward mathematics and achievement in mathematics. *Journal for Research in Mathematics Education*, 30(5), 520-540. <https://psycnet.apa.org/doi/10.2307/749772>.

- Ma, X., & Xu, J. (2004). The causal ordering of mathematics anxiety and mathematics achievement: A longitudinal panel analysis. *Journal of Adolescence*, 27(2), 165-179. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2003.11.003>.
- Maloney, E. A., Schaeffer, M. W., & Beilock, S. L. (2013). Mathematics anxiety and stereotype threat: Shared mechanisms, negative consequences and promising interventions. *Research in Mathematics Education*, 15(2), 115-128. <http://dx.doi.org/10.1080/14794802.2013.797744>.
- Moreno-García, E., García-Santillán, A., Molchanova, V. S., & Larracilla-Salazar, N. (2017). From Anxiety as a Psychological and Biological Phenomenon to Mathematics Anxiety: A Theoretical Approach. *European Journal of Contemporary Education*, 6(4), 757-774. <https://doi.org/10.13187/ejced.2017.4.757>
- Moscato, P. A. M., Anobile, G., Primi, C., & Arrighi, R. (2020). Math anxiety mediates the link between number sense and math achievements in high math anxiety young adults. *Frontiers in Psychology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01095>
- Moscato, P. A., Castaldi, E., Arrighi, R., Primi, C., Caponi, C., Buonincontro, S., ... & Anobile, G. (2022). Mathematics and Numerosity but Not Visuo-Spatial Working Memory Correlate with Mathematical Anxiety in Adults. *Brain Sciences*, 12(4), 422. <https://doi.org/10.3390/brainsci12040422>
- Novak, E., & Tassell, J. L. (2017). Studying preservice teacher math anxiety and mathematics performance in geometry, word, and non-word problem solving. *Learning and Individual Differences*, 54, 20-29. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1016/j.lindif.2017.01.005>
- OECD (2023), PISA 2022 Results (Volume I): The State of Learning and Equity in Education, PISA, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/53f23881-en>.
- O'Leary, K., Fitzpatrick, C. L., & Hallett, D. (2017). Math anxiety is related to some, but not all, experiences with math. *Frontiers in psychology*, 8, 282119. <http://dx.doi.org/10.3389/feduc.2019.00030>
- Orbach, L., & Fritz, A. (2022a). Patterns of attention and anxiety in predicting arithmetic fluency among school-aged children. *Brain sciences*, 12(3), 376. <https://doi.org/10.3390/brainsci12030376>
- Orbach, L., & Fritz, A. (2022b). A latent profile analysis of math anxiety and core beliefs toward mathematics among children. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1509(1), 130-144. <https://doi.org/10.1111/nyas.14720>
- Orbach, L., Herzog, M., & Fritz, A. (2020). State-and trait-math anxiety and their relation to math performance in children: The role of core executive functions. *Cognition*, 200, 104271. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2020.104271>
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol* [Internet], 134, 178–89. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.001> <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

- Pappas, M. A., Polychroni, F., & Drigas, A. S. (2019). Assessment of mathematics difficulties for second and third graders: Cognitive and psychological parameters. *Behavioral Sciences*, 9 (7), 76. <https://doi.org/10.3390%2Fbs9070076>
- Pinfold, V., Toulmin, H., Thornicroft, G., Huxley, P., Farmer, P., & Graham, T. (2003). Reducing psychiatric stigma and discrimination: evaluation of educational interventions in UK secondary schools. *The British Journal of Psychiatry*, 182(4), 342-346. <https://doi.org/10.1192/bjp.182.4.342>
- Pizzie, R. G., & Kraemer, D. J. (2017). Avoiding math on a rapid timescale: Emotional responsivity and anxious attention in math anxiety. *Brain and cognition*, 118, 100-107. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2017.08.004>.
- Ramirez, G., Shaw, S. T., & Maloney, E. A. (2018). Math anxiety: Past research, promising interventions, and a new interpretation framework. *Educational Psychologist*, 53(3), 145-164 (2018). <https://psycnet.apa.org/doi/10.1080/00461520.2018.1447384>
- Richardson, F. C., & Suinn, R. M. (1972). The mathematics anxiety rating scale: psychometric data. *Journal of counseling Psychology*, 19(6), 551. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/h0033456>
- Richardson, W. S., Wilson, M. C., Nishikawa, J., & Hayward, R. S. (1995). The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP journal club*, 123(3), A12-A13. <https://doi.org/10.7326/ACPJC-1995-123-3-A12>
- Rothman, K. J., Greenland, S., & Lash, T. L. (2008). *Modern epidemiology* (Vol. 3). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Storozuk, A., & Maloney, E. A. (2023). What's Math Got to Do with It?: Establishing Nuanced Relations between Math Anxiety, Financial Anxiety, and Financial Literacy. *Journal of Risk and Financial Management*, 16(4), 238. <https://doi.org/10.3390/jrfm16040238>
- Suárez-Pellicioni, M., Núñez-Peña, M. I., & Colomé, À. (2016). Math anxiety: A review of its cognitive consequences, psychophysiological correlates, and brain bases. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 16(1), 3-22. <https://doi.org/10.3758/s13415-015-0370-7>
- Tobias, S. (1979). Anxiety research in educational psychology. *Journal of Educational psychology*, 71(5), 573. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0022-0663.71.5.573>
- Vallée-Tourangeau, F., Sirota, M., & Vallée-Tourangeau, G. (2016). Interactivity mitigates the impact of working memory depletion on mental arithmetic performance. *Cognitive Research: Principles and Implications*, 1, 1-8. <https://doi.org/10.1186%2Fs41235-016-0027-2>
- Van Bockstaele, B., Verschuere, B., Tibboel, H., De Houwer, J., Crombez, G., & Koster, E. H. (2014). A review of current evidence for the causal impact of attentional bias on fear and anxiety. *Psychological bulletin*, 140(3), 682. <https://doi.org/10.1037/a0034834>

- van Dijck, J. P., Fias, W., & Cipora, K. (2022). Spatialization in working memory and its relation to math anxiety. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1512(1), 192-202.. <https://doi.org/10.1111/nyas.14765>
- Vygotsky, L. S. (1978). *Mind in Society: The Development of Higher Psychological Processes*. Harvard University Press.
- Wang, Z., Hart, S. A., Kovas, Y., Lukowski, S., Soden, B., Thompson, L. A., ... & Petrill, S. A. (2014). Who is afraid of math? Two sources of genetic variance for mathematical anxiety. *Journal of child psychology and psychiatry*, 55(9), 1056-1064. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12224>
- Wang, Z., Lukowski, S. L., Hart, S. A., Lyons, I. M., Thompson, L. A., Kovas, Y., ... & Petrill, S. A. (2015). Is math anxiety always bad for math learning? The role of math motivation. *Psychological science*, 26(12), 1863-1876. <https://doi.org/10.1177/0956797615602471>
- Weiss, M. L. L. (2007). *Clinical Psychopedagogy: A Diagnostic View of School Learning*. Artmed. 14th edition.
- Wiernik, B. M., & Dahlke, J. A. (2020). Obtaining unbiased results in meta-analysis: The importance of correcting for statistical artifacts. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*, 3(1), 94-123. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1177/2515245919885611>
- Zaleznik, E., Comeau, O., & Park, J. (2023). Arithmetic operations without symbols are unimpaired in adults with math anxiety. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 76(6), 1264-1274. <https://doi.org/10.1177/17470218221113555>

Figure 1. PRISMA flow diagram of search and selection process.

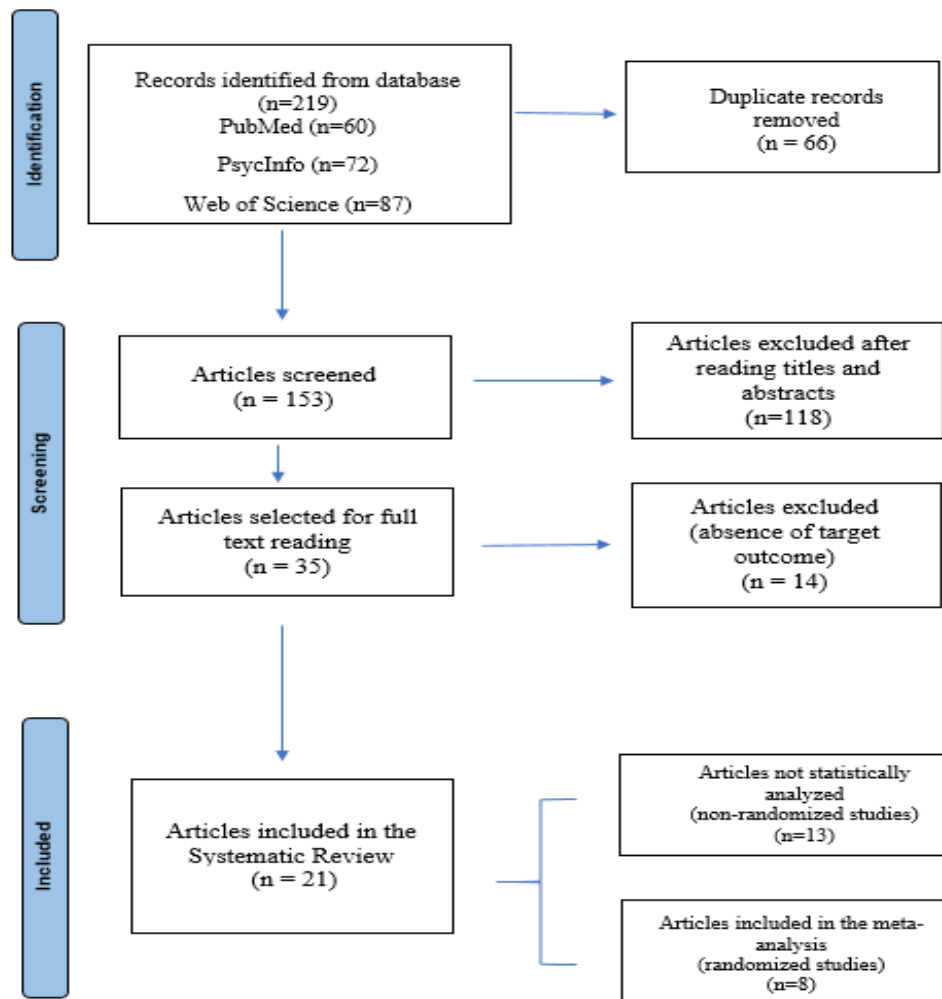
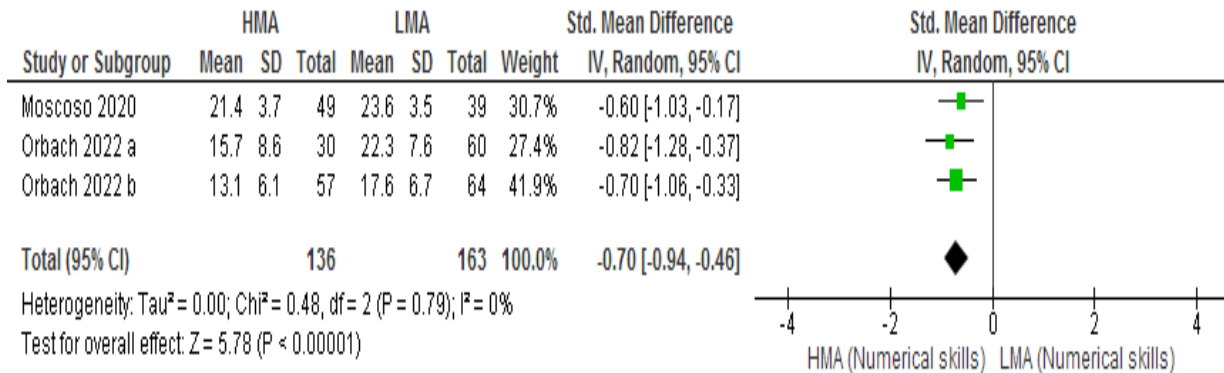
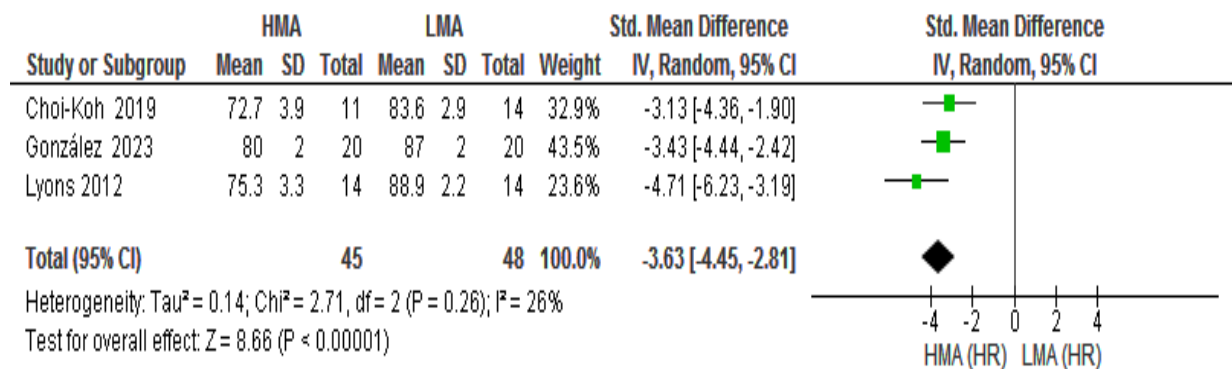


Figure 2. Forest plot of the mean differences between the HMA and LMA groups.

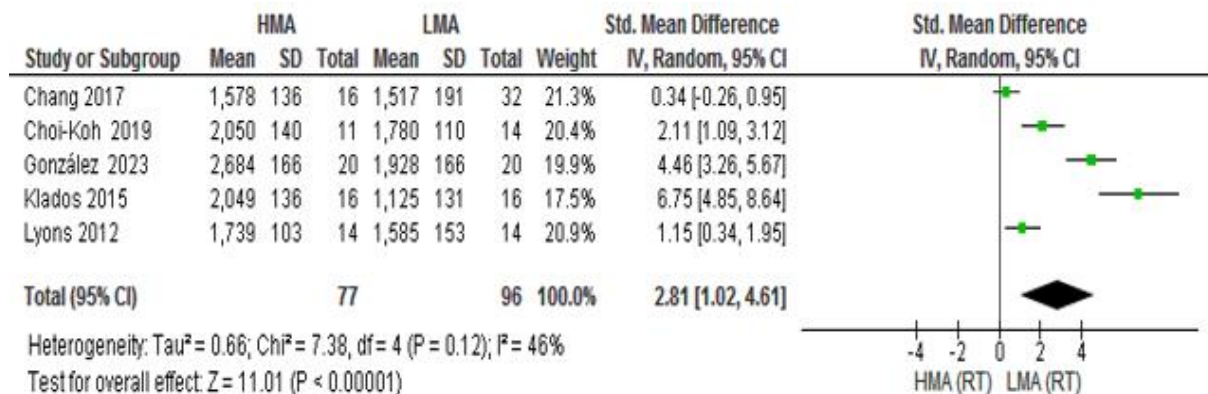
(A) Numerical Skill:



(B) Hit Rate:



(C) Response Time:



Supplementary Material

Appendix A

Research question and Relevance			
The present literature review aims to conduct a systematic review to highlight the implications and challenges related to mathematics anxiety and investigate the negative relationship between mathematics anxiety and performance in this discipline. Given the importance of mathematics in everyday life and the complex interaction between emotion, cognition, and performance, it is crucial to recognize mathematics anxiety as a distinct form of anxiety, both for the implementation of preventive and intervention strategies. However, currently, there is considerable heterogeneity among studies examining this association, both in terms of results and methodologies. Therefore, a systematic and statistical investigation of the literature is deemed necessary.			
Key words: Math anxiety. Math performance. Mathematical skills. Numerical achievement.			
Database name: PubMed; PsycInfo; Web of Science			
Search Strings			
(stress OR apprehension OR anxiety OR fear OR stress OR nervousness OR negative emotions) AND (mathematical performance OR math anxiety OR mathematical fear OR mathematical anxiety disorder OR mathematical stress) AND (cognition OR cognitive functioning OR neurocognition)			
Inclusion/Exclusion criteria			
The inclusion criteria comprised: (i) exhibited symptoms of MA, (ii) utilized specific scales for MA diagnosis, and (iii) were in a comparison group. Studies involving participants with other psychiatric, neurological, or learning disorders were excluded.			
Last search date	Database	Search	Results
30.03.24	PubMed	((math[Title/Abstract] OR math performance[Title/Abstract] OR math anxiety[Title/Abstract] OR math fear[Title/Abstract] OR math anxiety disorder[Title/Abstract] OR math stress[Title/Abstract]) AND (tension[Title/Abstract] OR apprehension[Title/Abstract] OR anxiety[Title/Abstract] OR fear[Title/Abstract] OR stress[Title/Abstract] OR nervousness[Title/Abstract] OR negative emotions[Title/Abstract])) AND (cognition[Title/Abstract] OR cognitive functioning[Title/Abstract] OR neurocognition[Title/Abstract]))	60
30.03.24	PsycInfo	math <i>OR</i> Title: math performance <i>OR</i> Title: math anxiety <i>OR</i> Title: math fear <i>OR</i> Title: math anxiety disorder <i>OR</i> Title: math stress <i>AND Abstract:</i> tension <i>OR Abstract:</i> apprehension <i>OR Abstract:</i> anxiety <i>OR Abstract:</i> fear <i>OR Abstract:</i> stress <i>OR Abstract:</i> nervousness <i>OR Abstract:</i> negative emotions <i>AND Abstract:</i> cognition <i>OR Abstract:</i> cognitive functioning <i>OR Abstract:</i> neurocognition	72
30.03.24	Web of Science	math OR math performance OR math anxiety OR math fear OR math anxiety disorder OR math stress (Title) AND tension OR apprehension OR anxiety OR fear OR stress OR nervousness OR negative emotions (Abstract) AND cognition OR cognitive functioning OR neurocognition (Abstract)	87

Appendix B

ROB2 - Risk of bias in randomized studies

Study	Year	D1 Randomization process	D2 Deviations from intended interventions	D3 Missing outcome data	D4 Measurement of the outcome	D5 Selection of the reported result	D6 Overall Bias
Lyons & Beilock	2012	+	+	+	+	+	+
Klados et al.	2015	+	+	+	+	+	+
Chang et al.	2017	+	+	+	+	+	+
Choi-Koh & Ryoo	2019	+	+	+	+	+	+
Moscoso et al.	2020	+	+	+	+	+	+
Orbach & Fritzt a	2022	+	+	+	+	+	+
Orbach & Fritzt b	2022	+	+	+	+	+	+
González et al.	2023	+	+	+	+	+	+

Domains (D) - Low risk + Some concerns + High risk +

Appendix C

ROBINS-I Risk of bias in non-randomised studies

Study	Year	<i>Pre-intervention</i>		<i>At intervention</i>	<i>Post- intervention</i>			Overall bias
		Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions	Bias due to Deviations from intended interventions	Bias due to missing data	Bias in measure- ment of outcomes	Bias in selection of the reported result
Wang et al.	2014	*	*		*	*		
Wang et al.	2015	*			*	*		
Vallée- Tourangeau et al.	2016	*						
Novak & Tassell	2017	*	*				*	
O'Leary et al.	2017	*		*	*		*	*
Likhanov et al.	2017	*						
Pappas et al.	2019	*						
Bjälkebring	2019	*	*		*			
Van Dijck et al.	2020	*	*		*		*	*
Orbach et al.	2020	*	*					
Huber & Artemenko	2021	*					*	
Moscoso et al.	2022	*	*		*			
Zaleznik et al.	2023	*	*					

6.2 Referências

1. Joormann J, Quinn ME. Cognitive processes and emotion regulation in depression. *Depress Anxiety*. 2014;31(4):308-15.
2. Domaradzka E, Fajkowska M. Cognitive emotion regulation strategies in anxiety and depression understood as types of personality. *Front Psychol*. 2018; 9:856.
3. Koenigs M, Huey E, Calamia M, Raymond V, Tranel D, Grafman J. Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression. *J Neurosci*. 2008;28(47):12341-8.
4. Jenkins L, Stange J, Bessette K, Chang Y, Corwin S, Skerrett K, et al. Differential engagement of cognitive control regions and subgenual cingulate based upon presence or absence of comorbid anxiety with depression. *J Affect Disord*. 2018.
5. Henriques J, Davidson R. Left frontal hypoactivation in depression. *J Abnorm Psychol*. 1991;100(4):535-45.
6. Sotres-Bayon F, Cain C, LeDoux J. Brain mechanisms of fear extinction: historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*. 2006; 60:329-36.
7. Scult, M.; Knodt, A. R.; Swartz, J. R.; Brigid, B. D. and Hariri, A. R. Thinking and Feeling: Individual Differences in Habitual Emotion Regulation and Stress-Related Mood Are Associated With Prefrontal Executive Control. *Assoc. Psychological Scien*. 2016; Vol. 5, n.1, 150-157.
8. Barlow DH. Anxiety and its disorders: the nature and treatment of anxiety and panic. Guilford Press; 2004.
9. Mendlowicz MV, Stein MB. Quality of life in individuals with anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):669-82. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.669>.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
11. Beilock SL, Carr TH. When high-powered people fail: working memory and "choking under pressure" in math. *Psychol Sci*. 2005;16(2):101-5.
12. Richardson, F.C., & Suinn, R.M. The mathematics anxiety rating scale: Psychometric data. *Journal of Counseling Psychology*. 1972; 19, 551–554
13. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJ, Sawyer AT, Fang A. The efficacy of cognitive behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Cognit Ther Res*. 2012; 36:427-40. <https://doi.org/10.1007/s10608-012-9476-1>.

14. Goldin PR, Gross JJ. Effects of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on emotion regulation in social anxiety disorder. *Emotion*. 2010;10(1):83. <https://doi.org/10.1037/a0018427>.
15. Herring MP, O'Connor PJ, Dishman RK. The effect of exercise training on anxiety symptoms among patients: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170(4):321-31. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.530>.
16. Borkovec TD, Sharpless B. Generalized anxiety disorder: bringing cognitive-behavioral therapy into the valued present. *Psychotherapy*. 2004;41(3):289-95.
17. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24(1):167-202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>.
18. Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*. 2005;9(5):242-9. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.03.010>.
19. Golkar A, Lonsdorf TB, Olsson A, Lindstrom KM, Berrebi J, Fransson P, et al. Distinct contributions of the dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex during emotion regulation. *PLoS One*. 2012;7(11):e48107.
20. Barbey AK, Koenigs M, Grafman J. Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex*. 2013;49(5):1195-205. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.07.003>.
21. Root JC, Wong PS, Kinsbourne M. Left hemisphere specialization for response to positive emotional expressions: a divided output methodology. *Emotion*. 2006;6(3):473-83. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.6.3.473>.
22. Feeser M, Prehn K, Kazzer P, Mungee A, Bajbouj M. Transcranial direct current stimulation enhances cognitive control during emotion regulation. *Brain Stimul*. 2014;7(1):105-12. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.08.006>.
23. Nimmrich V, Grimm C, Draguhn A, Barghorn S, Lehmann A, Schoemaker H, et al. Amyloid β oligomers (A β 1–42 globulomer) suppress spontaneous synaptic activity by inhibition of P/Q-type calcium currents. *J Neurosci*. 2008;28(4):788-97. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5146-07.2008>.
24. Horato N, Quagliato LA, Nardi AE. The relationship between emotional regulation and hemispheric lateralization in depression: a systematic review and a meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):162.

25. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev.* 1999;29(2-3):169-95. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3).
26. Hernández-González S, Perdomo-Perdomo MB, Sánchez-Gamarro R, et al. Electroencefalografía básica para monitores de profundidad anestésica. *Rev Mex Anest.* 2023;46(2):125-132. doi:10.35366/110199.
27. Goldsmith HH, Davidson RJ. Disambiguating the components of emotion regulation. *Child Dev.* 2004;75(2):361-5.
28. Coan JA, Allen JJ. Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biol Psychol.* 2004;67(1-2):7-50. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.03.003>.
29. Hagemann D, Naumann E, Thayer JF, Bartussek D. Does resting electroencephalograph asymmetry reflect a trait? An application of latent state-trait theory. *J Pers Soc Psychol.* 2002;82(4):619.
30. Sörnmo L, Laguna P. Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications. 1st ed. Academic Press; 2005.
31. Nunez PL, Srinivasan R. Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG. Oxford University Press; 2006.
32. Thibodeau R, Jorgensen RS, Kim S. Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: a meta-analytic review. *J Abnorm Psychol.* 2006;115(4):715. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.115.4.715>.
33. Knyazev GG. Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(3):377-95. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.10.004>.
34. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Janavs J, Weiller E, Keskiner A, et al. The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *Eur Psychiatry.* 1997;12(5):232-41. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(97\)83144-0](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(97)83144-0).
35. Rey A. L'examen clinique en psychologie. Presses Universitaires de France; 1958.
36. Salgado JV, Malloy-Diniz LF, Abrantes SSC, Moreira L, Schlottfeldt CG, Guimarães W, et al. Applicability of the Rey Auditory-Verbal Learning Test to an adult sample in Brazil. *Braz J Psychiatry.* 2011; 33:234-7. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462011000300004>.

37. de Figueiredo VL, Nascimento ED. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*. 2007; 23:313-8. doi:10.1590/S1678-25282007000300007.
38. Gorenstein C, Pang WY, Argimon IDL, Werlang BSG. Manual do Inventário de depressão de Beck-BDI-II. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2011.
39. Quintão S, Delgado AR, Prieto G. Validity study of the Beck Anxiety Inventory (Portuguese version) by the Rasch rating scale model. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2013; 26:305-10. doi:10.1590/S0102-79722013000200007.
40. Bandelow B. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10(2):73-82. doi:10.1097/00004850-199506000-00002.
41. D'Agostino RB, Stephens MA. Goodness-of-fit techniques. New York: Springer-Verlag; 1990.
42. Lilliefors HW. On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality with Mean and Variance Unknown. *J Am Stat Assoc*. 1967;62(318):399-402.
43. Field A. Discovering statistics using IBM SPSS statistics. 4th ed. London: SAGE; 2013.
44. Cohen P. Review lecture: protein phosphorylation and hormone action. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1988;234(1275):115-44.
45. Wilcoxon F. Some uses of statistics in plant pathology. *Biometrics Bull*. 1945;1(4):41-5.
46. Bakeman R. Recommended effect size statistics for repeated measures designs. *Behav Res Methods*. 2005;37(3):379-84.
47. Spearman FH. The strategy of great railroads. New York: C. Scribner's Sons; 1904.
48. Pearson K. VII. Mathematical contributions to the theory of evolution. —III. Regression, heredity, and panmixia. *Philos Trans R Soc Lond A*. 1896; 187:253-318.
49. Tabachnick BG, Fidell LS, Ullman JB. Using multivariate statistics. 6th ed. Boston: Pearson; 2013.
50. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and anovas. *Front Psychol*. 2013; 4:863.

Anexos

Anexo I – Questionário sociodemográfico

	INFORMAÇÕES
Número	
Paciente	
Data	
Idade	
Gênero	
Etnia	
Escolaridade	
Faixa salarial	
História familiar	
Atividade física	
Consumo cigarro	()Sim ()Não
Consumo álcool	()Sim ()Não
Consumo de café	()Sim ()Não
Comorbidades clínicas ou psiquiátricas	
Medicações em uso atual	
Medicações que fez uso no passado	
Psicoterapia	
Tentativas de suicídio	
Data aproximada do primeiro ataque de pânico	

Anexo II – Testes Neuropsicológicos

RAVLT

Nome: _____ Idade: _____ Data: ____/____/____

Lista A	Lista B	Lista C
Tambor	Mesa	Livro
Cortina	Polícia	Flor
Sino	Pássaro	Trem Tapete
Café	Sapato	Pasto
Escola	Fogão	Vilão
Pai	Montanha	Sal
Lua	Óculos	Dedo
Jardim	Toalha	Maçã
Chapéu Fazendeiro	Nuvem	Chaminé
Nariz	Barco	Botão
Peru	Carneiro	Tronco
Cor	Revolver	Chave
Casa	Lápis	Chocalho
Rio	Igreja	Ouro
	Peixe	

	I	II	III	IV	V
01					
02					
03					
04					
05					
06					
07					
08					
09					
10					
11					
12					
13					
14					
15					

	Interferência Lista B	Evocação tardia Lista A	Evocação tardia 30 “	Reconhecimento
01				
02				
03				
04				
05				
06				
07				
08				
09				
10				
11				
12				
13				
14				
15				

Lista de palavras para reconhecimento de estímulos

COZINHA	SOL	TAMBOR SINO	PORTA	CADEIRA
CORTINA	RUA		LEITE	ARROZ
FARMÁCIA	ESCOLA	TIA	PAI	LUA
JARDIM	FLOR	CHAPÉU	MAÇÃ	FAZENDEIRO
PASTO	IGLÚ	PERÚ	TINTA	COR
TOCA	PRÉDIO	CASA	MAR	FILHO

Subteste Dígitos da Escala Weschler de Inteligência para Adultos-Revisada

3. NÚMEROS APLICAR AS 2 TENTATIVAS DE CADA ITEM MESMO QUE JÁ TENHA ACERTADO A 1ª							
ORDEM DIRETA		PONTOS 2.1.OU.0	ORDEM INVERSA		PONTOS 2.1.OU.0		
1.	5.8.2	MAX: 14	1.	2.4	MAX: 14		
	6.9.4			5.8			
2.	6.4.3.9			6.2.9			
	7.2.8.6		2.	4.1.5			
3.	4.2.7.3.1			3.2.7.9			
	7.5.8.3.6		3.	4.9.6.8			
4.	6.1.9.4.7.3			1.5.2.8.6			
	3.9.2.4.8.7		4.	6.1.8.4.3			
5.	5.9.1.7.4.2.8			5.3.9.4.1.8			
	4.1.7.9.3.8.6		5.	7.2.4.8.5.6			
6.	5.8.1.9.2.6.4.7			8.1.2.9.3.6.5			
	3.8.2.9.5.1.7.4		6.	4.7.3.9.1.2.8			
7.	2.7.5.8.6.2.5.8.4			9.4.3.7.6.2.5.8			
	7.1.3.9.4.2.5.6.8		7.	7.2.8.1.9.6.5.3			
PONTOS DIRETA			TOTAL INVERSA				

+

=

DIREITA
INVERSA
TOTAL

MAX: 28

Teste para Avaliação da Discalculia

Nome: _____ Idade: _____ Data: ____/____/____

Este instrumento de avaliação possui 23 itens. Leia as declarações com atenção, e de acordo com seus conhecimentos, marque X em “Sim” para concordar ou “Não” para discordar.

	Nome:	Sim	Não
1	Às vezes, ao copiar os números, escreve-os na ordem errada.		
2	Ao usar um telefone, não consigo lembrar dos números, mesmo quando os uso regularmente.		
3	Somar e subtrair são operações difíceis para mim.		
4	Não sei a diferença entre dúzia e dezena		
5	Não compreendo o significado de números pares e ímpares		
6	Tenho dificuldades em dar troco		
7	Não sei ver horas no relógio de ponteiro		
8	Me confundo para identificar a mão esquerda ou direita		
9	Não sei a diferença entre dezena e centena		
10	Não sei o que é dobro		
11	Não consigo subtrair números grandes		
12	Não consigo identificar os símbolos matemáticos ($-$; $+$; x ; $÷$)		
13	Não sei o que são números ordinais		
14	Acho muito difícil copiar um conjunto de números do quadro para o caderno.		
15	Mesmo quando uso uma calculadora o resultado não está certo.		
16	Quando tenho que resolver um problema matemático, muitas vezes perco-me e não consigo terminar.		
17	Às vezes esqueço-me do nome de formas planas como triângulo ou círculo		
18	Quando resolvo um exercício matemático, a folha fica sempre desorganizada		
19	Às vezes sei a resposta para um problema matemático, mas não sei explicar como lá cheguei.		
20	Fico muito confuso ao identificar números elevados acima de 1.000		
21	Não compreendo frações		
22	A matemática assusta-me. Na realidade não compreendo como funciona.		
23	Algumas vezes quando tenho de responder a uma pergunta relacionada com números, não consigo lidar bem com isso e fico muito ansioso.		

ÍNDICE DE DEPRESSÃO DE BECK

Nome: _____ Idade: _____ Data: ____/____/____

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 ideias de me matar 1 Tenho ideias 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 queria
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

TOTAL _____

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		

Nome: _____ Idade: _____ Data: ____/____/____

Escala de Pânico e Agorafobia

Avaliação referente a última semana

A – Ataques de pânico

A1. Frequência

- 0** nenhum ataque de pânico na última semana
- 1** 1 ataque de pânico na última semana
- 2** 2 ou 3 ataques de pânico na última semana
- 3** 4 – 6 ataques de pânico na última semana]
- 4** mais que 6 ataques de pânico na última semana

A2. Gravidade

- 0** nenhum ataque de pânico
- 1** os ataques de pânico em geral foram muito leves
- 2** os ataques de pânico em geral foram moderados
- 3** os ataques de pânico em geral foram graves
- 4** os ataques de pânico em geral foram extremamente graves

A3. Duração média dos ataques

- 0** nenhum ataque de pânico
- 1** 1 a 10 minutos
- 2** de 10 a 60 minutos
- 3** de 1 a 2 horas
- 4** mais que 2 horas

U. maioria dos ataques foram previsíveis (ocorreram em situações de medo) ou inesperado (espontâneos)?

9 nenhum ataque de pânico

.....

0 a maioria foi inesperada

1 mais inesperadas que previsíveis

2 alguns inesperados, alguns previsíveis

3 mais previsíveis que inesperados

4 maioria previsível

B. Agorafobia, comportamento de esquiva

B1. Comportamento de esquiva

0 não há esquiva (ou não há agorafobia)

1 raramente há esquiva de situações temidas

2 esquiva ocasional de situações temidas

3 esquiva frequente de situações temidas

4 esquiva muito frequente de situações temidas

B2. Número de situações

0 nenhuma (ou não há agorafobia)

1 1 situação

2 2 – 3 situações

3 4 – 8 situações

4 ocorreram diversas situações

B3. Importância das situações evitadas

- 0 sem importância
- 1 não muito importante
- 2 moderadamente importante
- 3 muito importante
- 4 extremamente importante

C. Ansiedade entre os ataques de pânico

C1. Ansiedade antecipatória

- 0 nenhum medo de ter ataque de pânico
- 1 medo raramente de ter um taque de pânico
- 2 medo algumas vezes de ter um taque de pânico
- 3 medo frequentemente de ter um taque de pânico
- 4 medo constante de ter um taque de pânico

C2. O quão forte foi este “medo do medo”?

- 0 nenhum
- 1 leve
- 2 moderado
- 3 acentuado
- 4 extremo

D. Incapacidade

D1. Prejuízo no relacionamento familiar (esposa, crianças, etc.)

- 0 nenhum
- 1 leve
- 2 moderado
- 3 acentuado
- 4 extremo

D2. Prejuízo no relacionamento social e lazer (eventos sociais)

- 0 nenhum
- 1 leve
- 2 moderado
- 3 acentuado
- 4 extremo

D3. Prejuízo no trabalho (considere o trabalho em casa também)

- 0 nenhum
- 1 leve
- 2 moderado
- 3 acentuado
- 4 extremo

E. Preocupações sobre a saúde

E1. Preocupações sobre prejuízo à saúde

- 0 não é verdadeiro
- 1 raramente verdadeiro
- 2 parcialmente verdadeiro
- 3 quase sempre verdadeiro
- 4 definitivamente verdadeiro

E2. Pressupõe uma doença orgânica

- 0 não é verdadeiro, transtorno psicológico
- 1 raramente verdadeiro
- 2 parcialmente verdadeiro
- 3 quase sempre verdadeiro
- 4 definitivamente verdadeiro, transtorno somático

Resultados

Subescala A – Ataques de pânico _____

Subescala B - Agorafobia _____

Subescala C - Ansiedade _____

Subescala D - Incapacidade _____

Subescala E - Preocupações sobre a saúde _____

Total: _____

Anexo IV- Tarefa Matemática

As tarefas matemáticas foram compostas por duas sequências de cálculos mentais (A e B) pareados pelo grau de escolaridade do participante (Fundamental I, II e Ensino Médio/Ensino Superior). As operações deverão ser realizadas consecutivamente, de acordo com os comandos do software. O comando para execução de cada expressão tem duração de 60 segundos. O tempo total de execução do cálculo mental é de 120 segundos.

Fundamental I:

O cálculo mental envolverá operações de adição e subtração de dezena e/ou unidade em situações do cotidiano.

A) $10 + 4 - 2 + 6 - 3 + 5 - 10 + 3$

B) $10 - 4 + 2 - 6 + 3 - 5 + 10 - 3$

Fundamental II:

O cálculo mental envolverá operações de adição, subtração e multiplicação de dezena e/ou unidade em situações do cotidiano.

A) $6 + 2 \times 2 + 1 - 3 + 2 - 10 + 4$

B) $6 - 2 \times 2 - 1 + 3 - 2 + 10 - 4$

Ensino Médio e Superior:

O cálculo mental envolverá as operações de adição, subtração, multiplicação e divisão de dezena e/ou unidade.

A) $20: 2 - 6 + 4 \times 2 + 5 - 1 + 17$

B) $20 \times 2 + 6 - 4: 2 - 5 + 1 - 17$

Anexo V - Código para processamento do sinal de EEG

O código utilizado para análise dos dados de EEG foi desenvolvido pela autora no ambiente Octave, com base em conceitos e abordagens comumente aplicados no MATLAB. A adaptação incluiu ajustes nas funções dos pacotes e na manipulação dos dados, mantendo a lógica de processamento dos sinais. A rotina apresentada abaixo é um produto desta dissertação.

% Programa que abre um arquivo binário e converte para texto.

% Natia Horato: - 22/06/2024

% Última revisão: 29/09/2024

function tst2txt

% Solicitar ao usuário o caminho e o nome do arquivo .tst

file = input('Digite o caminho completo do arquivo .tst: ', 's');

if isempty(file)

return;

end

fid = fopen(file, 'r');

if fid == -1

error('Erro ao abrir o arquivo. Verifique o caminho e tente novamente.');

end

fseek(fid, 0, 'eof');

lmax = ftell(fid);

fseek(fid, 0, 'bof');

% Pega as informações do cabeçalho:

TST = fread(fid, [1, 3], 'uchar');

```

if all(abs(TST) == [84, 83, 84])
    Versao = fread(fid, [1, 2], 'uint8');
    Versao = Versao(1) + Versao(2) * 0.1;
else
    fseek(fid, 0, 'bof');
    Versao = 1.0;
end

Fs = fread(fid, 1, 'float32');
NCanais = fread(fid, 1, 'uint8') + 1;
vAng = fread(fid, [NCanais-1, 1], 'float64');
vLin = fread(fid, [NCanais-1, 1], 'float64');
Nomes = char(fread(fid, [6, NCanais], 'uchar'));
Nomes(Nomes < 10) = 32; % Substitui caracteres inválidos
nomes = "";

for i = 1:NCanais
    nome = deblank(fliplr(deblank(fliplr(Nomes(i,:)))));
    nomes = [nomes, nome, ' '];
end

% Prepara a string de eval para salvar via fprintf:
strsave = "";
for i = 1:NCanais - 1
    strsave = [strsave, '%0.8g '];
end
strsave = [strsave, '%d\r\n'];

% Arquivo ".txt" de destino:

```

```

[~, nome_arquivo, ~] = fileparts(file); % Extrai o nome sem a extensão
nometxt = [nome_arquivo, '.txt'];
fid2 = fopen(nometxt, 'w');
if fid2 == -1
    error('Erro ao criar o arquivo de texto. Verifique permissões de escrita.');
```

end

```

fprintf(fid2, '%%Sample rate: %0.1f\r\n', Fs);
fprintf(fid2, '%%Number of channels: %d\r\n', NCanais);
fwrite(fid2, ['%Channels" names: ', nomes, 13, 10], 'uchar');
```

% Mensagem de progresso

```

fprintf('Convertendo de binário para texto...\n');
contador = 0;
```

% Percorre o sinal e faz os testes:

```

NLinhas = 100; % número de linhas do Buffer
while ~feof(fid)
    contador = contador + 1;
    % Lê NCanais x NLinhas do arquivo original:
    sinal = fread(fid, [NCanais, NLinhas], 'int16');
    if size(sinal, 1) ~= NCanais
        break;
    end
    N = size(sinal, 2);
    sinal = (sinal - [vLin; 0] * (ones(1, N))) .* ([vAng; 1] * (ones(1, N)));

    % Escreve no arquivo de destino:
    fprintf(fid2, strsave, sinal);
```

```

    % Atualiza progresso no console

    fprintf('Progresso: %.2f%%\n', (ftell(fid) / lmax) * 100);

end

% Finaliza

fclose(fid);

fclose(fid2);

fprintf('Conversão concluída. Arquivo de texto gerado: %s\n', nometxt);

end

% Programa para análise de EEG

% Configuração do experimento:

pkg load io;      % Pacote para manipulação de arquivos
pkg load signal;  % Pacote para análise de sinais
pkg load ica;     % Pacote para análise ICA

% Parâmetros experimentais

Fs = 240; % Taxa de amostragem em Hz

channel_names = {'Fp1', 'Fp2', 'F7', 'F3', 'Fz', 'F4', 'F8', 'T3', ...
                 'C3', 'Cz', 'C4', 'T4', 'T5', 'P3', 'Pz', 'P4', ...
                 'T6', 'O1', 'Oz', 'O2'};

bands = struct( ...
    'Delta', [1 4], ...
    'Theta', [4 8], ...
    'Alpha', [8 13], ...
    'Beta', [13 30], ...
    'Gamma', [30 40]);

```

```

% Carregar dados

cd 'C:\Caminho\Para\Seu\Arquivo'; % Ajuste o caminho conforme necessário
data = load('eeg_dados.txt'); % Substitua pelo nome correto do arquivo


% Validar número de canais

if size(data, 2) ~= length(channel_names)

    error('Número de canais no arquivo não corresponde aos canais definidos.');
```

end

```

% Remoção de artefatos com ICA

fprintf('Aplicando ICA para remoção de artefatos...\n');
```

[icasig, A, W] = fastica(data, 'numOfSources', size(data, 2));

```

% Tratamento de artefatos (exemplo: zerar o componente identificado como artefato)

disp('Inspeção os componentes para remoção de artefatos.');
```

% Exemplo manual: supondo que o componente 1 seja artefato

```

icasig(1, :) = 0;
```

```

% Reconstruir sinais limpos

cleaned_data = (A * icasig)';
```

```

% Cálculo da potência por banda

fprintf('Calculando potência nas bandas de frequência...\n');
```

power_all_bands = struct();

```

N = size(cleaned_data, 1);
f = (0:(N/2)-1) * (Fs / N);

for band_name = fieldnames(bands)'
```

```

band = bands.(band_name{1});
power_band = zeros(1, size(cleaned_data, 2));

for i = 1:size(cleaned_data, 2)
    fft_result = fft(cleaned_data(:, i));
    dep = abs(fft_result(1:ceil(N / 2))).^2 / N;
    band_indices = find(f >= band(1) & f <= band(2));
    power_band(i) = sum(dep(band_indices));
end

power_all_bands.(band_name{1}) = power_band;
end

% Cálculo de assimetrias hemisféricas
fprintf('Calculando assimetrias hemisféricas para todas as bandas...\n');
hemispheric_pairs = { ...
    'Fp1', 'Fp2'; ...
    'F3', 'F4'; ...
    'F7', 'F8'; ...
    'T3', 'T4'; ...
    'C3', 'C4'; ...
    'P3', 'P4'; ...
    'O1', 'O2'};

asymmetry_results = struct();

for band_name = fieldnames(bands)'
    band_asymmetries = struct();
    for pair = 1:size(hemispheric_pairs, 1)

```

```

left_idx = find(strcmp(channel_names, hemispheric_pairs{pair, 1}));
right_idx = find(strcmp(channel_names, hemispheric_pairs{pair, 2}));

asymmetry_value = power_all_bands.(band_name{1})(right_idx) - ...
    power_all_bands.(band_name{1})(left_idx);

band_asymmetries.(sprintf('%s-%s', hemispheric_pairs{pair, 2}, hemispheric_pairs{pair,
1})) = asymmetry_value;

end

asymmetry_results.(band_name{1}) = band_asymmetries;

end

% Salvar resultados com timestamp

fprintf('Salvando resultados em arquivos...\n');

timestamp = datestr(now, 'yyyy-mm-dd_HH-MM-SS');

save(['resultados_potencia_', timestamp, '.mat'], 'power_all_bands');

save(['resultados_assimetria_', timestamp, '.mat'], 'asymmetry_results');


% Visualização dos resultados

fprintf('Gerando gráficos...\n');


% Potência por banda

figure;

bands_names = fieldnames(power_all_bands);

num_bands = length(bands_names);

for j = 1:num_bands

    subplot(num_bands, 1, j);

    bar(power_all_bands.(bands_names{j}));

    title(['Potência na Banda ', bands_names{j}]);

```

```

xlabel('Canal');
ylabel('Potência');
set(gca, 'XTickLabel', channel_names);
end

% Assimétricas
figure;
asymmetry_names = fieldnames(asymmetry_results.Alpha); % Exemplo com Alpha
bar(cell2mat(struct2cell(asymmetry_results.Alpha)));
set(gca, 'XTickLabel', asymmetry_names);
title('Assimétricas Hemisféricas (Banda Alpha)');
ylabel('Assimetria de Potência');

```