



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Ciciliana Maíla Zilio Rech

**Fogacho como marcador de risco cardiovascular na pós-menopausa
recente: efeitos de tratamentos não hormonais**

Rio de Janeiro

2019

Ciciliana Maíla Zilio Rech

**Fogacho como marcador de risco cardiovascular na pós-menopausa recente:
efeitos de tratamentos não hormonais**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ruth Clapauch

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

R296 Rech, Ciciliana Maíla Zilio.
Fogacho como marcador de risco cardiovascular na pós-menopausa recente : efeitos de tratamentos não hormonais / Ciciliana Maíla Zilio Rech – 2019.
93 f.

Orientadora: Ruth Clapauch.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia e Clínica e Experimental.

1. Fogachos – Teses. 2. Paroxetina – Uso terapêutico - Teses. 3. Placebo – Uso terapêutico - Teses. 4. Método Duplo-Cego – Teses. 5. Sistema cardiovascular - Doenças – Fatores de risco. 6. Pós-menopausa – Metabolismo - Teses. 7. Menopausa – Metabolismo – Teses. I. Clapauch, Ruth. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 618.17

Bibliotecária: Kalina Silva CRB7/4377

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

.....
Data

Ciciliana Mafla Zilio Rech

Fogacho como marcador de risco cardiovascular na pós-menopausa recente : efeitos de tratamentos não hormonais

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 19 de março de 2019.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Ruth Clapauch (Orientadora)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Antonio Egidio Nardi
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Dayane Teixeira Ognibene
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Prof.^a Dra. Cláudia Regina Lopes Cardoso
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço a presença constante de Deus em minha vida e às pessoas tão especiais que tive a sorte de conhecer e que fizeram com que minha trajetória fosse mais feliz, mais leve e mais completa.

À Prof.^a Dra. Ruth Clapauch, minha querida orientadora do mestrado, que não por acaso se tornou uma grande amiga que soube ser mãe tantas vezes e me ensinou tanto que fazer o doutorado orientada também por ela foi uma decisão mais do que fácil para mim. Jamais terei como agradecer-lá por tudo o que aprendi e aprendo com ela. Obrigada pela disponibilidade, pelo carinho, pela força... Obrigada por ser exemplo, no aspecto mais grandioso que esta palavra possa ter.

À Prof.^a Dra. Eliete Bouskela, por ter acreditado no meu trabalho, por me ensinar o que é dinamismo, inteligência, elegância e verdadeira dedicação à ciência, principalmente em tempos tão difíceis para a pesquisa neste país. Obrigada por sempre indicar o melhor caminho e por ter oportunizado toda a estrutura necessária para a execução deste trabalho.

À equipe do BioVasc e aos colegas com quem tive a honra de conviver ao longo dos últimos anos e que muito colaboraram para que fosse possível a realização desta tese: à Dra. Maria das Graças Coelho de Souza, por ser proativa e esmerada em tudo que faz, ao Prof. Dr. Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar, pelo exemplo de pesquisador e professor e pelas dicas sempre tão valiosas, em especial na qualificação desta tese, ao querido colega e amigo Alexandre Augustus Brito de Aragão, presença quase que obrigatória durante a realização das pletismografias, sendo várias vezes meus braços e pernas, aos meus queridos colegas de residência no Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE) e grandes amigos, que também realizaram seu doutorado neste período, Prof. Dr. Wellington Santana da Silva Júnior e Dra. Alessandra Schiapacassa, que me auxiliaram em várias etapas deste projeto, da indicação de potenciais pacientes que poderiam participar do estudo a “como pilotar o módulo de eletrocardiograma e o *Labchart*” – obrigada Wellington! À Maria Aparecida Ferreira de Oliveira, pelos ensinamentos em pletismografia ainda no mestrado e pela realização das coletas de sangue. À Eliza Candida Freitas, pela amizade e pelas inúmeras ajudas, à Rosimeir Xavier de Alvarenga e Luciane Azevedo de Vasconcellos pela coleta e processamento das amostras, ao Jayme Mesquita Junior e ao Waldicio Soares pelo auxílio com os manguitos ou os cabos dos aparelhos de MAPA que por vezes sucumbiam ao uso contínuo, ao Prof. Dr.

Daniel Bottino, pela amizade e pelo suporte em informática, ao Prof. Dr. Fernando Lencastre Sicuro, pela assistência em estatística.

Ao Prof. Dr. Nivaldo Villela que acreditou em mim e gentilmente me emprestou seu pletismógrafo, seu tempo, sua sala e sua secretária no Departamento de Anestesiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) para que eu pudesse concluir os exames, enquanto o pletismógrafo oficial voltasse do conserto.

Ao Dr Rogerio Bosignoli, do Laboratório de Bioquímica e Hormônios do HUPE, por ter me acolhido e possibilitado a realização das análises hormonais desta tese.

Às pacientes que aceitaram participar deste projeto, que confiaram aspectos de sua vida pessoal a mim, que indicaram suas amigas e irmãs para também participar e às muitas que também se tornaram minhas amigas.

Ao Cesar, meu namorado, obrigada pelo companheirismo, por saber compreender minha ausência, pelas ideias sempre criativas e principalmente pelo incentivo.

Aos meus pais, Neli e Osvaldo, por nunca medirem esforços para que eu alcançasse meus sonhos, por serem meus primeiros e eternos professores, por terem suportado a distância física nos últimos anos e pelo carinho e coragem contidos em cada palavra ou gesto. Obrigada pelo maior amor do mundo.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Você é capaz e pode render ainda mais.

Zeila Zilio Guedes

RESUMO

RECH, Ciciliana Maíla Zilio. *Fogacho como marcador de risco cardiovascular na pós-menopausa recente*: efeitos de tratamentos não hormonais. 2019. 93 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Neste ensaio clínico duplo cego, os efeitos de tratamentos não hormonais para os fogachos sobre a função endotelial, componente autonômico e pressórico da função vascular de mulheres na pós-menopausa recente foram investigados, através do uso da paroxetina na dose de 7,5 mg/dia e de placebo. Também avaliou-se os efeitos de ambos sobre sonolência diurna, qualidade do sono e percepção de estresse. Foram incluídas 142 pacientes (72 no grupo paroxetina e 70, no grupo placebo). A função endotelial foi avaliada por pletismografia de oclusão venosa (POV), o componente autonômico, por eletrocardiografia (ECG) de 10 minutos e a pressão arterial, através de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Sonolência diurna, qualidade do sono e percepção de estresse foram avaliados pela Escala de Sonolência de Epworth (ESS-BR), pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI-BR) e pela Escala de Estresse Percebido (PSS), respectivamente. Também foram avaliados os níveis de estradiol (E2) e *sex hormone-binding globulin* (SHBG). Houve redução significativa dos fogachos tanto no grupo paroxetina quanto no grupo placebo; entretanto, menores níveis de E2 (pré-tratamento no grupo paroxetina comparado ao grupo placebo; pós intervenção nos dois grupos, mais importante no grupo placebo, comparados ao basal) se refletiram em menores fluxos à hiperemia reativa, a despeito da redução dos fogachos em ambos os grupos. Ainda, o delta de E2 apresentou correlação direta significativa com os deltas absoluto e relativo do fluxo basal e com os deltas do fluxo pós-hiperemia reativa na amostra total. Após ajuste para os níveis de E2, a correlação inversa da nota dos fogachos com a média do fluxo pós hiperemia reativa na amostra total não manteve significância estatística e houve perda da correlação direta inicialmente observada entre nota de fogachos e pressão arterial sistólica (PAS) média do sono na amostra total. Houve no grupo paroxetina aumento dos componentes parassimpáticos HF e pNN50 à análise da variabilidade da frequência cardíaca e aumento da vasodilatação endotélio-independente à POV. Houve redução significativa dos sintomas psíquicos e do Índice de Kupperman-Blatt (IKB) além de melhora da qualidade do sono pelo PSQI- BR em ambos os grupos, porém aumento significativo das horas de sono ocorreu apenas no grupo placebo, à avaliação subjetiva. Aumento significativo de índice de massa corporal (IMC) ocorreu no grupo paroxetina, entretanto, não foi acompanhado de aumento na circunferência abdominal (CA). Em relação aos demais efeitos colaterais relatados, não houve diferenças significativas entre os grupos. Em conclusão, a redução dos fogachos *per se* não melhorou a função endotelial tornando pouco provável que o sintoma vasomotor em si seja o responsável direto pela disfunção endotelial. A redução dos fogachos pareceu ocorrer por efeito predominante no sistema nervoso central. Os níveis de E2 pareceram ser os responsáveis pela função endotelial neste estudo. Diferentemente do placebo, a paroxetina pareceu modular o sistema nervoso autônomo através do aumento do tônus parassimpático, o que pode trazer algum benefício além da mera redução de sintomas em mulheres na pós-menopausa.

Palavras-chave: Menopausa. Risco cardiovascular. Fogachos. Disfunção endotelial. Pressão arterial. Paroxetina. Estradiol. Variabilidade da frequência cardíaca.

ABSTRACT

RECH, Ciciliana Maíla Zilio. *Hot flush as a marker of cardiovascular risk in recent postmenopause: effects of non-hormonal treatments*. 2019. 93 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

In this double-blind clinical trial, the effects of non-hormonal treatments for hot flushes on endothelial function, autonomic and blood pressure components of women's recent postmenopausal vascular function were investigated through the use of paroxetine at a dose of 7.5 mg / day and placebo. The effects of both on daytime sleepiness, sleep quality and perceived stress were also evaluated. A total of 142 patients (72 in the paroxetine group and 70 in the placebo group) were included. The endothelial function was evaluated through venous occlusion plethysmography, the autonomic component, through electrocardiography (ECG) of 10 minutes and blood pressure through 24-hour ambulatory blood pressure. Daytime sleepiness, sleep quality, and self perceived stress were assessed through Epworth Sleepiness Scale (ESS-BR), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-BR) and Perceived Stress Scale (PSS), respectively. The levels of estradiol (E2) and sex hormone-binding globulin (SHBG) were also evaluated. There was a significant reduction in hot flushes in both groups; however, lower levels of E2 (pre-treatment in the paroxetine group compared to the placebo group; post intervention in the two groups, more important in the placebo group, compared to the baseline assessment) were reflected in lower reactive hyperemia flows, despite the reduction of hot flushes in both groups. Also, the E2 delta presented a significant direct correlation with the absolute and relative deltas of the basal flow and with the deltas of the reactive hyperemia flow in the total sample. After adjusting for E2 levels, the inverse correlation of the hot flushes with the mean hyperemia reactive flow in the total sample did not maintain statistical significance and there was a loss of the direct correlation initially observed between the hot flushes subjective score and the mean sleep systolic blood pressure in the total sample. In the paroxetine group, the parasympathetic HF and pNN50 components increased so as endothelial-independent vasodilation did at plethysmography. There was a significant reduction of psychic subjective score symptoms and Kupperman-Blatt Index (KKB) in addition to improvement of PSQI-BR sleep quality in both groups, but a significant increase in sleep hours occurred only in the placebo group, at subjective evaluation. Significant increase in body mass index (BMI) occurred in the paroxetine group, however, it was not followed by an increase in waist circumference (WC). In relation to the other reported side effects, there were no significant differences between the groups. In conclusion, the reduction of hot flushes did not improve endothelial function, making it unlikely that the vasomotor symptom itself is directly responsible for endothelial dysfunction. The reduction of the hot flushes seemed to occur predominantly by effect on the central nervous system. E2 levels appeared to be responsible for endothelial function in this study. Unlike placebo, paroxetine appeared to modulate the autonomic nervous system by increasing parasympathetic tonus, which may bring some benefit beyond the mere reduction of symptoms in postmenopausal women.

Keywords: Menopause. Cardiovascular risk. Hot flushes. Endothelial dysfunction. Blood pressure. Paroxetine. Estradiol. Heart rate variability.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Zona termoneutra em mulheres menopausadas sintomáticas e assintomáticas (a) e fatores que influenciam a zona termoneutra (b).....	22
Figura 2 – Fluxograma do estudo.....	48
Figura 3 – Possíveis ações centrais (aumento da zona termoneutra no hipotálamo) e periféricas (modulação parassimpática no músculo liso vascular) da paroxetina e do placebo na redução dos fogachos.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características clínicas, antropométricas e hormonais da amostra estudada.....	49
Tabela 2 –	Parâmetros endoteliais, pressóricos e autonômicos da amostra estudada durante a avaliação pré-intervenção.....	51
Tabela 3 –	Pontuações nos questionários aplicados da amostra estudada durante a avaliação pré-intervenção.....	52
Tabela 4 –	Estatísticas comparativas das características clínicas, antropométricas e pontuações dos questionários avaliados nos grupos paroxetina e placebo pré e pós-intervenção.....	53
Tabela 5 –	Estatísticas comparativas dos parâmetros endoteliais dos grupos paroxetina e placebo pré e pós-intervenção.....	54
Tabela 6 –	Estatísticas comparativas dos parâmetros pressóricos e autonômicos dos grupos paroxetina e placebo pré e pós-intervenção.....	55
Tabela 7 –	Estatísticas comparativas dos deltas absolutos e relativos da avaliação clínica, antropométrica, hormonal e pontuações nos questionários dos grupos paroxetina e placebo.....	56
Tabela 8 –	Estatísticas comparativas dos deltas absolutos e relativos dos parâmetros endoteliais, pressóricos e autonômicos dos grupos paroxetina e placebo...	57
Tabela 9 –	Correlações entre nota dos fogachos e parâmetros endoteliais, pressóricos e autonômicos sem e com ajuste para os níveis de estradiol para os correspondentes momentos e deltas na amostra total.....	59
Tabela 10 –	Correlação entre os níveis de estradiol com parâmetros endoteliais, pressóricos e autonômicos para os momentos pré, pós-intervenção e deltas na amostra total.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANCOVA	análise de covariância
DCV	doença cardiovascular
5HT _{1A} e _{2A}	receptor serotoninérgico 5 - hidroxitriptamina 1A e 2A
BioVasc	Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular
CA	circunferência abdominal
CD40	<i>cluster of differentiation 40</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CQ	circunferência do quadril
Delta% FPH-FB1	variação do fluxo pós-hiperemia reativa em relação ao basal
Delta %FPN-FB2	variação do fluxo pós-nitroglicerina em relação ao basal
DFM	dilatação fluxo mediada
DNS	descenso noturno sistólico
DND	descenso noturno diastólico
E1	Estrona
E2	Estradiol
ECG	Eletrocardiograma
ELITE	<i>Early versus Late Intervention Trial with Estradiol</i>
eNOS	óxido nítrico sintetase
ESS	<i>Epworth Sleepiness Scale</i>
ESS- BR	Escala de Epworth traduzida e validada no Brasil
FB1	fluxo no basal 1
FB2	fluxo no basal 2
FC	frequência cardíaca
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPH	fluxo pós hiperemia reativa
FPN	fluxo pós nitroglicerina
FSH	hormônio folículo-estimulante
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>
HAM	hormônio anti-mulleriano
HAS	hipertensão arterial sistêmica

HERS	<i>Heart and Estrogen/progestin Replacement Study</i>
HF	high frequency
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IC	intervalo de confiança
IKB	Índice de Kupperman- Blatt
IMC	índice de massa corporal
IRR	intervalo R-R
ISRN	inibidor seletivo da recaptção da noradrenalina
ISRS	inibidor seletivo de recaptção da serotonina
KNDy	<i>kisspeptin/neurokinin B/dynorphin</i>
LF	<i>low frequency</i>
LF/HF	relação LF/HF
LH	hormônio luteinizante
L-NAME	L-arginina metil éster
MAPA	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
NAMS	<i>North American Menopause Society</i>
NKB	neurokinina B
NK3R	receptor de neurokinina B
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NO	óxido nítrico
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
pNN50	<i>proportion derived by dividing NN50 by the total number of N-N intervals</i>
POV	pletismografia de oclusão venosa
PP	pressão de pulso
P-selectina	selectina plasmática
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
PSQI- BR	Índice da Qualidade do Sono de Pittsburg traduzido e validado no Brasil
PSS	<i>Perceived Stress Scale</i>
RCQ	relação cintura-quadril
RR	risco relativo

RMSSD	<i>square root of the mean squared differences of successive N-N intervals</i>
SDANN	<i>standard deviation of the average N-N interval</i>
SDNN	<i>standard deviation of the N-N interval</i>
SHBG	<i>sex hormone-binding globulin</i>
SNA	sistema nervoso autônomo
SNP	sistema nervoso parassimpático
SNS	sistema nervoso simpático
SWAN	<i>Study of Women's Health Across the Nation</i>
TAC3	<i>tachykinin 3</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNH	terapia não hormonal
TH	terapia hormonal da menopausa
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
ULF	<i>ultra low frequency</i>
VFC	variabilidade da frequência cardíaca
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
α	Alfa
<	Menor que
>	Maior que
=	Igual
x	Multiplicação
β	Beta
Kg	Quilograma
m ²	Metro quadrado
pg	Picograma
dL	Decilitro
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
cm	Centímetro
°C	Graus Celsius
nmol	Nanomol
L	Litro
mS	Milissegundo
mS ²	Milissegundo ao quadrado
Hz	Hertz
μ g	Micrograma
p	Nível de significância estatística
\geq	Maior ou igual que
\leq	Menor ou igual que
r _s	Correlação de Spearman
\pm	Mais ou menos

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	16
1	REVISÃO DE LITERATURA	18
1.1	Menopausa	18
1.1.1	<u>Alterações hormonais</u>	18
1.1.2	<u>Quadro clínico</u>	18
1.1.2.1	Síndrome Climatérica: avaliação	19
1.2	Fogachos	20
1.2.1	<u>Epidemiologia</u>	20
1.2.2	<u>Fisiopatologia</u>	20
1.2.3	<u>Fogachos e risco cardiovascular</u>	23
1.2.4	<u>Fogachos e disfunção endotelial</u>	24
1.2.5	<u>Fogachos e variabilidade da frequência cardíaca</u>	25
1.2.6	<u>Fogachos e pressão arterial</u>	26
1.2.7	<u>Fogachos, distúrbios do humor e estresse</u>	27
1.2.8	<u>Fogachos e distúrbios do sono</u>	28
1.3	Terapia hormonal	28
1.4	Terapias não hormonais	31
1.4.1	<u>Paroxetina</u>	32
2	OBJETIVOS	35
2.1	Objetivos gerais	35
2.2	Objetivos específicos	35
3	MATERIAIS E MÉTODOS	36
3.1	Desenho do estudo	36
3.2	Local de realização do estudo e aspectos éticos	36
3.3	Participantes	37
3.3.1	<u>Critérios de inclusão</u>	37
3.3.2	<u>Critérios de exclusão</u>	37
3.4	Etapas do estudo	38
3.5	Terapêutica e seguimento	38
3.6	Descrição dos exames realizados	39

3.6.1	<u>Avaliação clínica e antropométrica</u>	39
3.6.2	<u>Avaliação laboratorial</u>	40
3.6.3	<u>Monitorização hemodinâmica não invasiva</u>	40
3.6.3.1	Eletrocardiografia.....	40
3.6.3.2	Pletismografia de oclusão venosa.....	42
3.6.3.3	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA).....	43
3.7	Questionários	44
3.7.1	<u>Índice de Kupperman- Blatt (IKB)</u>	44
3.7.2	<u>Epworth Sleepiness Scale (ESS)</u>	44
3.7.3	<u>Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)</u>	45
3.7.4	<u>Perceived Scale Stress (PSS)</u>	45
3.8	Análise estatística	46
4	RESULTADOS	48
5	DISCUSSÃO	61
	CONCLUSÃO	69
	REFERÊNCIAS	70
	ANEXO A - Comunicado impresso	82
	ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	83
	ANEXO C - Ficha de avaliação.....	86
	ANEXO D - Índice de Kupperman- Blatt (IKB).....	87
	ANEXO E - Escala de Sonolência de Epworth (ESS-BR).....	88
	ANEXO F - Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI-BR).....	89
	ANEXO G - Escala de Estresse Percebido.....	93

INTRODUÇÃO

A menopausa é definida pela Organização Mundial da Saúde como a cessação permanente das menstruações, como resultado da perda da função ovariana folicular ou por remoção cirúrgica dos ovários (1).

Estudos demográficos indicam que em 1990, 467 milhões de mulheres no mundo possuíam mais de 50 anos, idade média da ocorrência da menopausa. Para o ano de 2030, a estimativa é que este número ultrapassará 1 bilhão de mulheres (2). Dessa maneira, o manejo da paciente menopausada tem gerado preocupações em termos de saúde pública, uma vez que, devido à melhora da expectativa de vida, mais de um terço da vida de uma mulher pode se passar após a menopausa.

As mudanças hormonais que acompanham a menopausa, particularmente a queda dos níveis de estrógenos, têm um forte impacto fisiológico. A deficiência estrogênica está associada em curto prazo a sintomas vasomotores, atrofia urogenital, prejuízo cognitivo e em longo prazo ao aumento do risco de doenças crônico-degenerativas como doença cardiovascular (DCV), osteoporose e doença de Alzheimer (3).

A disfunção endotelial é o primeiro sinal e um reconhecido marcador de futura DCV, que é atualmente a maior causa de mortalidade feminina após os 50 anos de idade (4). Há evidências da associação entre disfunção endotelial e a presença de fogachos (5,6), sintomas vasomotores específicos que acometem a maioria das mulheres na menopausa: para 20% destas, esses sintomas são insuportáveis e tem impacto significativo sobre sua qualidade de vida.

A terapia hormonal da menopausa (TH), que inclui a reposição de estrógenos, associada ou não a de progestógenos, tem sido a terapia padrão para o alívio destes sintomas (7) levando a uma redução de 75% na frequência e 87% na gravidade dos fogachos (8). No entanto, os riscos da TH, descritos em estudos clínicos que selecionaram em sua maioria mulheres mais velhas, com mais de 10 anos após a menopausa (9) como o *Women's Health Initiative* (WHI) (10) e o *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) (11), e as contraindicações formais à TH (história prévia ou atual de carcinoma de mama ou endométrio, sangramento vaginal de causa não estabelecida, doença hepatobiliar grave ou recente, doença tromboembólica recente e doença isquêmica cerebral ou cardíaca recente) fizeram com que terapias não hormonais (TNHs) tivessem espaço para o tratamento dos fogachos.

Nesse sentido, o *Food and Drug Administration* (FDA) órgão que regula novos medicamentos nos Estados Unidos, aprovou recentemente o uso de paroxetina (12), um inibidor seletivo de receptação de serotonina (ISRS), para o tratamento de sintomas vasomotores moderados a graves associados à menopausa, após estudos randomizados contra placebo que mostraram 33-67% de redução na frequência de fogachos (13). Vale ressaltar que o placebo também alivia fogachos em 13,7-37,8% (13).

Os fogachos foram relacionados de forma independente à disfunção endotelial à pletismografia (14). Também foram associados a aumento da pressão arterial (PA) (14). Ainda não se sabe ao certo se os fogachos em si ou o hipoestrogenismo são fatores de risco/causa para o desenvolvimento da disfunção endotelial ou se são consequências desta disfunção já estabelecida, representando uma lesão de órgão-alvo (vaso) aparente após a deficiência estrogênica. A administração de estrógenos melhorou a função endotelial em mulheres na pós-menopausa recente com fogachos, mesmo as já hipertensas e diabéticas (15). Dessa forma, postulamos este estudo que avalia se as TNHs dirigidas unicamente para fogachos, como a paroxetina e o placebo, levariam a potenciais benefícios cardiovasculares, notadamente sobre função endotelial e PA, como foi já observado com estrógenos.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Menopausa

1.1.1 Alterações hormonais

A menopausa é um diagnóstico retrospectivo e se caracteriza por 12 meses de amenorreia. Resulta da redução numérica e disfunção folicular ovariana e ocorre, em média, ao redor dos 50 anos.

Nos anos que precedem o fim do período menstrual, ocorre redução progressiva da secreção de progesterona, estrógenos e inibina B, o que levará ao aumento dos níveis de hormônio folículo estimulante (FSH). Também há queda do hormônio anti-mulleriano (HAM), produzido na granulosa dos folículos ovarianos, responsável pela produção de estrógenos e adequado desenvolvimento e amadurecimento folicular. Após, com a maior redução do número de folículos, o estradiol (E2) remanescente por eles produzido não será capaz de comandar o *feedback* positivo responsável pela ovulação, o que fará com que o hormônio luteinizante (LH) também se eleve (16).

Os níveis elevados de FSH e LH passam a estimular o estroma ovariano, quando os níveis de estrona (E1) predominarão sobre os de E2. Outra fonte de estrógenos na pós-menopausa é a androstenediona, de origem adrenal, que é convertida periféricamente em E1. Desde os 20 anos de idade os níveis de testosterona também entram em queda, porém, menos pronunciada do que a de E2, refletindo o estado de hiperandrogenismo relativo da pós-menopausa.

1.1.2 Quadro clínico

Cerca de 60 a 80% das mulheres referem algum tipo de sintomatologia durante a menopausa, a sua maioria atribuída ao estado de hipoestrogenismo. Os fogachos são os sintomas cardinais da chamada Síndrome Climatérica, que engloba também ressecamento

vaginal, instabilidade emocional e humor depressivo, dificuldades cognitivas, do sono, entre outras (17). Ressecamento vaginal, dispareunia e urgência miccional decorrem principalmente de atrofia urogenital, com importante repercussão na esfera sexual e na qualidade de vida feminina. Em relação às alterações cognitivas, instabilidade emocional e humor depressivo, ainda há controvérsias se estas podem decorrer da carência estrogênica ou de fatores psicossociais (18), em especial a percepção de envelhecimento, em que os fatores socioculturais e psicológicos possivelmente atuam influenciando a aceitação e modulação da resposta aos sintomas climatéricos.

Além disso, há alterações nos ritmos biológicos, como no ciclo sono-vigília, nos hormônios adrenais e tireoidianos, hormônio do crescimento e balanço energético. Estas alterações acontecem em decorrência da ruptura da organização temporal da liberação dos hormônios reprodutivos (aos quais as mulheres foram expostas durante todo o menacme) e das diferentes velocidades de ressincronização destes ritmos (19).

A redução na produção de E2 leva a uma menor produção de óxido nítrico (NO) pelo endotélio, e é fator primordial para o desenvolvimento da aterosclerose (20). Em vista disso, a menopausa é considerada um fator de risco estabelecido para DCV (21).

1.1.2.1 Síndrome Climatérica: avaliação

O índice de Kupperman e Blatt (IKB) é um dos instrumentos mais utilizados na avaliação clínica da sintomatologia climatérica. Sua quantificação é complexa, envolvendo onze sintomas ou queixas (sintomas vasomotores, insônia, parestesia, nervosismo, melancolia, vertigem, fraqueza, artralgia/mialgia, cefaleia, palpitação e zumbidos), aos quais são atribuídas diferentes pontuações segundo a sua intensidade e prevalência. Os escores totais são classificados em leves (valores até 19), moderados (entre 20 e 35) ou intensos (maior que 35). Logo, quanto maior a pontuação obtida, mais intensos os sintomas climatéricos (22).

Utilizamos um método mais simples e já descrito, da avaliação dos principais sintomas da Síndrome Climatérica através da pontuação subjetiva da paciente dando notas de 0 (nenhum) a 10 (muito intenso) isoladamente aos sintomas vasomotores, ao ressecamento vaginal, ressecamento da pele, psiquismo e libido, de forma a poder avaliar os fogachos em separado (23).

1.2 Fogachos

1.2.1 Epidemiologia

Segundo estudos populacionais, a prevalência de fogachos em algum momento da transição menopáusicas pode atingir cerca de 80% das mulheres na maioria das sociedades (24).

Diversos fatores influenciam a prevalência de fogachos. Obesidade, tabagismo, laqueadura e ooforectomia prévias, menarca precoce, infertilidade, número de filhos, tempo de uso de anticoncepcionais orais, ingestão de álcool, drogas, padrões alimentares, status socioeconômico, além de fatores psicossociais. Em relação à etnia, dados do *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN) demonstraram maior prevalência de fogachos em mulheres americanas de origem africana, comparadas a outros grupos de diferentes origens raciais, entre elas caucasianas, hispânicas, japonesas e chinesas (24).

Sua maior incidência parece ser um ano após a última menstruação, porém a intensidade, a frequência e a persistência dos fogachos são extremamente variáveis. Em relação à frequência, podem ser tão raros quanto 5 episódios ao ano quanto tão recorrentes como 50 episódios por dia (25). Em relação à persistência, duram, em média, de 5 a 7 anos, porém 10% das mulheres apresentam fogachos por 12 ou mais anos (26), com relatos de fogachos que persistem por até 44 anos (26).

1.2.2 Fisiopatologia

Os fogachos são respostas exageradas à dissipação de calor percebido pelo centro regulador de temperatura hipotalâmico, onde ocorre ampla vasodilatação cutânea e sudorese profusa na parte superior do corpo. São descritos como ondas de calor, sudorese e rubor geralmente associados a calafrios, aumento da frequência cardíaca (FC) e ansiedade. Em algumas mulheres, os fogachos podem ocorrer durante o sono e são importantes causas de insônia (27).

Uma condição que parece ser um pré-requisito essencial para os fogachos é a exposição prévia a estrógenos. Mulheres com disgenesia ovariana e níveis circulantes de estrógenos muito baixos não apresentam fogachos, exceto se tiverem sido expostas a terapia estrogênica prévia, e manifestam o quadro no momento em que esta for descontinuada (28, 29).

A redução dos esteroides gonadais induz ao surgimento de fogachos em diversas situações, entre elas mulheres com câncer de mama tratadas com tamoxifeno, mulheres com falência ovariana prematura, homens com baixos níveis de testosterona e homens com câncer de próstata em tratamento com antiandrogênicos (30). Mulheres que apresentam amplas variações nos seus níveis de E2 na perimenopausa também podem manifestar fogachos neste período (31).

Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento dos fogachos ainda não estão completamente esclarecidos. Embora os fogachos acompanhem a queda dos níveis de estrógenos na pós-menopausa, permanece o paradoxo da não ocorrência deste sintoma em mulheres com perfis hormonais idênticos (31). Além disso, tratamentos não hormonais, como clonidina ou inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) reduzem a frequência e intensidade dos fogachos.

As principais hipóteses para a fisiopatologia dos fogachos estão ligadas a alterações em neurotransmissores.

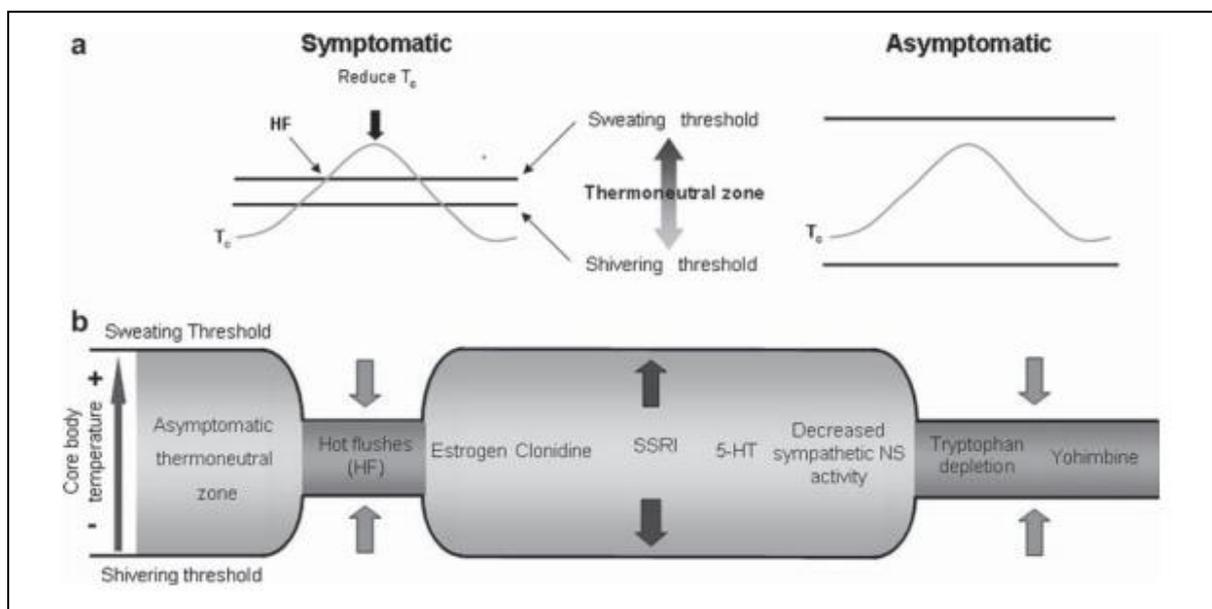
A hipótese de Freedman considera que a noradrenalina ocupa um papel central na termorregulação, através dos receptores α -2 adrenérgicos da região pré-óptica do hipotálamo, que são modulados pelos estrógenos. Logo, um declínio nestes receptores pré-sinápticos inibitórios levaria a aumento dos níveis de noradrenalina central e este aumento causaria um estreitamento na zona termoneutra hipotalâmica destas mulheres (32).

Sturdee postula que a serotonina esteja envolvida na gênese dos fogachos, através da relação direta com os níveis de estrógeno e ativação de receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} causando hipotermia e hipertermia, respectivamente. Segundo o autor, o estrógeno aumenta a síntese de serotonina e endorfinas e estas inibem a produção de noradrenalina. A menopausa está relacionada com a redução dos níveis de serotonina e endorfinas e *up-regulation* dos receptores de serotonina, o que resulta na perda do mecanismo de retroalimentação negativa da noradrenalina. A elevação desta nas regiões centrais reduz a zona termoneutra e favorece a ocorrência do fogacho, pois leves mudanças na temperatura central do corpo podem atingir o limiar da zona termoneutra e desencadear uma resposta de dissipação de calor através de alterações no fluxo sanguíneo periférico (28). Desta forma, o autor sugere que, para a redução

dos fogachos, seja utilizada alguma substância que aumente os níveis de serotonina, endorfinas e estrógeno ou que diminua os níveis de noradrenalina no cérebro.

Portanto, apesar dos mecanismos fisiopatológicos ainda não estarem completamente esclarecidos, dois neurotransmissores parecem ter um papel central na ocorrência dos fogachos, por controle da zona termoneutra: noradrenalina e serotonina (Figura 1).

Figura 1 – Zona termoneutra em mulheres menopausadas sintomáticas e assintomáticas (a) e fatores que influenciam a zona termoneutra (b)



Legenda: Fogachos, em inglês, *hot flushes* (HF); temperatura central (T_c); inibidor seletivo de recaptção de serotonina, em inglês, *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI); 5-hidroxitriptamina (5-HT) ou serotonina; sistema nervoso, em inglês, *nervous system* (SN).

Fonte: Archer (33).

Mais recentemente, alguns neuropeptídeos como kisspeptina, neurokinina B (NKB) e dinorfina, em especial, a NKB e seu receptor, o NK3R, foram implicados na gênese dos fogachos. Isto porque os neurônios hipotalâmicos KNDy, produtores destes neuropeptídeos, são parte importante do pulso gerador de GnRH (34). Em estudo cruzado, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, a infusão intravenosa de NKB em mulheres no menacme desencadeou fogachos (35). Ainda, polimorfismos do TACR3, gene que codifica o NK3R, estão relacionados à variabilidade da ocorrência dos fogachos entre mulheres menopausadas (36). O bloqueio farmacológico da sinalização da NKB, através de um antagonista do NK3R revelou-se bastante promissor em termos de eficácia (redução de 72% na frequência e 38 %

na gravidade dos episódios de fogachos já no terceiro dia de tratamento, que ao final das 4 semanas, manteve o tamanho do efeito para a frequência e promoveu redução adicional de 44% na gravidade) e segurança, em estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e cruzado que incluiu 37 mulheres menopausadas de 40-62 anos (37,38)

Além disso, acredita-se que fatores vasculares, como o NO, contribuam para a vasodilatação durante o fogacho, já que esta é diminuída em regiões onde é infundido o inibidor da óxido-nítrico sintetase (eNOS), a NG-L-arginina metil-éster (L-NAME) (39).

1.2.3 Fogachos e risco cardiovascular

Os fogachos foram inicialmente vistos como sintomas associados apenas a qualidade de vida, sem implicação alguma em desfechos clínicos. Entretanto, após grandes estudos envolvendo reposição estro-progestogênica em mulheres na menopausa, como o WHI, cujos achados indicavam uma maior incidência de eventos coronarianos em mulheres após os 70 anos que ainda relatavam fogachos basais, a possível associação de fogacho e risco cardiovascular ganhou interesse clínico e científico.

Estudos recentes sugerem que a intensidade dos sintomas vasomotores podem ser marcadores de risco cardiovascular (5,6,40) já na transição menopáusicas. Em estudo que avaliou mulheres de 42-55 anos, a espessura da íntima-média carotídea foi significativamente maior nas que apresentavam fogachos moderados a graves, comparadas às com fogachos leves ou assintomáticas. A diferença encontrada foi independente de outros fatores de risco cardiovascular como idade, idade da menopausa, tabagismo, níveis pressóricos, adiposidade, lipídios, resistência insulínica ou níveis hormonais (6). Outros resultados do SWAN mostram que as mulheres com fogachos apresentam também redução da dilatação fluxo mediada (DFM) ao Doppler da artéria braquial e maior calcificação aórtica e coronária (41) do que as sem fogachos de mesma idade e tempo de menopausa. Além disso, marcadores de inflamação vascular, como P-selectina e ligante solúvel de CD40 estão associados à gravidade dos fogachos (42).

Já em mulheres de 70-79 anos com fogachos persistentes foi observado um risco 5 vezes maior para desenvolvimento de eventos cardiovasculares em relação às mulheres de mesma idade sem fogachos (43).

1.2.4 Fogachos e disfunção endotelial

O endotélio vascular pode ser considerado como um órgão heterogêneo e dinâmico que possui funções secretórias, sintéticas, metabólicas e imunológicas vitais para os seres humanos (44). O endotélio exerce um papel central na regulação do tônus vascular e do fluxo sanguíneo, através da secreção e captação de substâncias vasoativas que agem de modo parácrino, contraindo ou dilatando leitos vasculares específicos em resposta a diversos estímulos. Entre as substâncias vasodilatadoras estão o NO, a prostaciclina e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio; entre as vasoconstritoras estão a endotelina-1 e o fator de ativação plaquetária (45).

O NO pode ser considerado o principal modulador do tônus vasomotor em situações fisiológicas (46). É secretado continuamente pelas células endoteliais e através das interações com a guanosina monofosfato cíclico (GMPc), mantém o tônus arterial reduzido. Bioquimicamente, o NO é considerado um radical livre produzido pela oxidação da L-arginina para L-citrulina, através da eNOS e sua isoforma do tipo III é estimulada por estrógenos e pela força de cisalhamento (47).

Em situações fisiológicas o endotélio mantém o tônus vasomotor, previne a adesão de leucócitos e plaquetas e inibe a proliferação de células musculares lisas. Lesão ou ativação das células endoteliais, em resposta a diversos fatores patológicos, como diabetes mellitus, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e hiperinsulinemia, leva a modificações nas suas funções regulatórias. O endotélio passa a ser incapaz de manter a homeostase vascular, caracterizando-se então a disfunção endotelial. Esta pode ser definida como um desequilíbrio entre os fatores relaxantes e constritores, entre os mediadores pró-coagulantes e anticoagulantes, ou entre substâncias estimuladoras e inibidoras do crescimento e proliferação celular (48).

Descrita na maioria das condições associadas à aterosclerose, a disfunção endotelial é considerada o sinal mais precoce desta patologia. Está presente desde a fase inicial da DCV e pode ser identificada antes mesmo da alteração na estrutura do vaso (49).

Desde o estudo de Framingham, a menopausa foi confirmada como fator independente de risco cardiovascular (50), visto que a incidência de DCV era 4 vezes maior em mulheres menopausadas comparadas àquelas ainda no menacme, de mesma idade. Na menopausa precoce (antes dos 40 anos), a incidência era 7 vezes maior.

A queda dos níveis de E2 está nitidamente relacionada ao aumento exponencial da prevalência de DCV em mulheres na pós-menopausa. Os efeitos anti-ateroscleróticos do E2 eram atribuídos inicialmente apenas à melhora do perfil lipídico. Entretanto, o principal efeito cardioprotetor do E2 se deve à sua ação rápida, genômica não clássica, em receptores endoteliais estrogênicos do tipo α , ativando uma cascata de quinases que em seguida estimulam a eNOS e a produção de NO. Além da vasodilatação sustentada, através do aumento da síntese e da atividade do NO, os níveis de E2 são responsáveis pela modulação do tônus vascular, regulando, assim, a produção de prostaglandinas e expressão do gene da endotelina; inibe a vasoconstrição induzida pela endotelina, a atividade simpática e possui efeito antiproliferativo na musculatura lisa dos vasos (20).

Apesar de decorrentes do hipoestrogenismo, não se observou diferença significativa entre os níveis de E2 em mulheres menopausadas com ou sem fogachos. Porém fogachos mais intensos e frequentes foram associados, de forma independente, à disfunção endotelial à pletismografia, tanto na menopausa recente (< 10 anos) quanto tardia (> 10 anos) (14). Menor DFM da artéria braquial foi observada em mulheres de 45-58 anos que relataram fogachos em 6 ou mais dias da semana (41). Da mesma forma, menor DFM foi encontrada em mulheres de 42-55 anos com fogachos moderados a graves, comparadas a mulheres assintomáticas ou fogachos leves. A gravidade dos fogachos foi observada como o preditor independente mais importante da DFM nestas mulheres (5). Entre mulheres de 40 a 53 anos, a frequência dos fogachos esteve associada à uma pior função endotelial. O mesmo autor conclui que a presença e a frequência dos fogachos podem fornecer mais informações a respeito da saúde vascular de uma mulher do que outros fatores de risco cardiovasculares ou os níveis de E2 (51).

1.2.5 Fogachos e variabilidade da frequência cardíaca

O ritmo cardíaco varia de maneira complexa em resposta à ativação dos dois sistemas que compreendem o nervoso autônomo (SNA): sistema nervoso simpático (SNS) e sistema nervoso parassimpático (SNP). A ativação parassimpática diminui a FC e este efeito é mediado pela liberação de acetilcolina, que possui um período de latência muito curto e alta taxa de rotatividade. A rápida resposta deste mecanismo biológico permite o SNP regular a função cardíaca batimento a batimento. A ativação simpática resulta no aumento da FC e na

velocidade de condução, junto com um aumento da contratilidade cardíaca. Isto é mediado pela liberação da noradrenalina que é reabsorvida e metabolizada de maneira relativamente lenta. As terminações simpáticas estão distribuídas por todo o miocárdio, e as parassimpáticas, para o nódulo sinusal, miocárdio atrial e nódulo atrioventricular. A partir das informações aferentes, por meio de uma complexa interação de estímulo e inibição, respostas das vias simpática e parassimpática são formuladas e modificam a FC, adaptando-a as necessidades de cada momento (52).

Alterações no funcionamento do SNA parecem estar relacionadas aos fogachos em mulheres menopausadas, uma vez que a noradrenalina, neurotransmissor liberado pelos neurônios do SNS, está implicada na fisiopatologia do fogacho (53). Há evidências de que a redução na variabilidade da frequência cardíaca (VFC), por aumento do tônus simpático e redução do tônus vagal, estaria relacionada aos fogachos (54). Outros estudos, entretanto, não mostram qualquer associação de alterações na VFC com a frequência ou intensidade de fogachos (55,56).

1.2.6 Fogachos e pressão arterial

Além das modificações lipídicas, da disfunção endotelial e da possível disfunção do SNS, outro fator que vem sendo estudado é a associação dos fogachos com HAS. Em estudo de Gerber *et al.*, que avaliou 154 mulheres com média de idade de 46 anos, os fogachos estiveram associados a aumento da pressão arterial sistólica (PAS) durante a vigília e o sono, independentemente do tempo de menopausa (57). Silveira *et al.*, em estudo conduzido na cidade do Rio de Janeiro, RJ, encontrou uma prevalência de 83,33% de diagnóstico prévio de HAS em mulheres que reportavam fogachos dez ou mais anos após a menopausa, comparadas a 51,35% das assintomáticas, $p=0,0092$. Os níveis de PAS foram significativamente maiores nas mulheres sintomáticas na pós-menopausa recente (< 10 anos de menopausa, $p<0.0001$) e na pós-menopausa tardia (10 ou mais anos após a menopausa, $p=0.0008$) bem como os níveis de pressão arterial diastólica (PAD) ($p=0.0005$ na pós-menopausa recente e $p=0.0219$ na pós-menopausa tardia) (14). Uma maior prevalência de HAS confirmada por Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) foi encontrada por Erkal *et al.* em mulheres sintomáticas de até 65 anos, comparadas aos controles assintomáticas. A autora também observou que mulheres hipertensas tinham fogachos mais frequentes que mulheres

normotensas (58). Entretanto, controvérsias persistem, uma vez que outros estudos não encontraram esta associação. No *Hilo Women's Health Study*, em que as 202 participantes foram avaliadas por meio de MAPA e por monitor de fogachos durante 24 horas, um aumento transitório de PAS foi encontrado após 10 minutos do fogacho. A PAD aumentou, também de forma transitória, 10 minutos antes do fogacho; porém, não houve associação no período basal (59).

A relação entre fogachos e aumento da PA pode se dar via SNA, já que a estimulação simpática parece estar associada a ambos. O provável mecanismo é a ação da noradrenalina, liberada pelo SNS, que reduz a zona termoneutra no cérebro (32). Corroborando esta hipótese, mulheres com fogachos apresentam níveis cerebrais de noradrenalina mais elevados em comparação às assintomáticas. Ainda, a clonidina, um anti-hipertensivo agonista α -2 adrenérgico pré-sináptico, aumenta a zona termoneutra de mulheres sintomáticas e diminui os fogachos (60).

1.2.7 Fogachos, distúrbios de humor e estresse

A menopausa geralmente é acompanhada de sintomas psicológicos como ansiedade, irritabilidade, nervosismo, depressão, labilidade emocional, redução de libido, entre outros; que são influenciados pelas comorbidades prévias, relações interpessoais e estilo de vida. Fatores estressores agudos (emprego, renda, educação dos filhos) e crônicos (história de abuso sexual, perdas familiares, ruptura de relacionamentos, “ninho vazio”) estão relacionados a aumento de sintomas menopáusicos. O contrário também é verdadeiro, uma vez que a transição menopáusica traumática (por percepção do envelhecimento como algo ruim, por exemplo) pode transformar a percepção de situações pouco ou nada estressantes em situações de extremo desgaste emocional (61) e, desta forma, aumentar o risco de desenvolvimento de depressão (62), bem como HAS, síndrome metabólica e maior progressão de DCV (63). Estressores crônicos têm sido associados a aumento de fogachos (64).

Escores de ansiedade estão associados não apenas à ocorrência de fogachos, como também à gravidade e à frequência destes eventos, mesmo após ajuste para sintomas depressivos, fumo, índice de massa corporal (IMC), níveis de E2, etnia e idade (65). Uma possível interpretação para estes achados envolve a interação da termorregulação e do humor a nível hipotalâmico, centro regulador dos ciclos circadianos. Como consequência, o balanço

simpático/parassimpático é afetado, alterando consigo também a função adrenérgica, serotoninérgica e seus moduladores (66).

1.2.8 Fogachos e distúrbios do sono

A prevalência de distúrbios do sono e insônia aumenta significativamente em mulheres na meia idade, principalmente aquelas que estão vivenciando a transição menopáusicas. Os fogachos reduzem a percepção de boa qualidade do sono, por conta dos despertares recorrentes. Nesse sentido, dados de mulheres na peri e pós-menopausa mostram que 54% a 69% dos fogachos objetivamente aferidos estão associados a despertares (67). Desde então, foi estabelecido que os fogachos causem despertares noturnos, levando a fadiga e piora do desempenho para as atividades habituais.

Entretanto, em estudo que avaliou objetivamente o sono (através de eletroencefalograma) e os fogachos (por meio de dispositivo que avalia condutância cutânea) em mulheres sintomáticas vs. controles assintomáticos, não houve diferenças no estágio do sono, questionários de qualidade de sono ou fadiga ou qualquer déficit no desempenho das atividades diárias. Os fogachos, ao contrário do que se acreditava, não anteciparam e sim sucederam ou foram simultâneos aos despertares noturnos (68). Em estudo que avaliou polissonografia em mulheres com menopausa induzida por leuprolida, o mesmo à respeito da relação temporal dos fogachos e despertares foi encontrado. O autor conclui que apesar de geralmente se manifestarem associados, não há relação causal entre fogachos e despertares noturnos (69).

1.3 **Terapia hormonal**

A proteção cardiovascular observada em mulheres no período reprodutivo no estudo de Framingham estimulou o interesse sobre o uso da TH na redução de risco cardiovascular. Assim, da década de 70 até a década de 90, muitos trabalhos científicos observacionais foram realizados e mostraram que, além do desaparecimento dos fogachos e da melhora de outros sintomas do climatério, a TH com estrógenos também reduziu a incidência de eventos

cardiovasculares. Foi demonstrado que mulheres com útero necessitavam da adição de um progestógeno, para evitar hiperplasia de endométrio, que, todavia, não impediu os benefícios cardiovasculares. O mais abrangente destes estudos de seguimento de TH, o *Nurse's Health Study*, é um grande estudo de coorte que continua até os dias de hoje e que avaliou 48.470 enfermeiras americanas na pós-menopausa e mostrou um risco relativo de 0,56 (IC 95%, 0,4-0,8) para eventos coronarianos comparando usuárias de TH a não usuárias após 10 anos (70). Entretanto, para que a prevenção de DCV pudesse constar em bula, uma metodologia mais rigorosa que apenas observacional seria necessária. Assim, 2 grandes estudos prospectivos randomizados duplo-cegos de TH contra placebo foram propostos para avaliação de prevenção de DCV.

O estudo HERS, desenhado para avaliar prevenção secundária de DCV, avaliou 2.763 mulheres com diagnósticos prévios de infarto ou sido submetidas à *bypass*, angioplastia, revascularização ou que apresentavam mais de 50% de obstrução de pelo menos uma das coronárias à angiografia. Metade foi randomizada para estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona combinados em terapia contínua e a outra metade para placebo. No primeiro ano houve maior recidiva de DCV no grupo que foi submetido à TH e maior incidência de fenômenos tromboembólicos (11). Ao final de 4,1 anos (HERS 1) e 6,8 anos (HERS 2) o risco cardiovascular permaneceu igual para quem usou TH comparado a placebo (71). Algumas das críticas, entretanto, foram a idade avançada das mulheres (média de 66,7 anos) ao iniciar a TH, um único esquema de reposição, e a alta prevalência de tabagismo, HAS, diabetes e dislipidemia na amostra estudada.

O estudo WHI analisou TH para prevenção cardiovascular primária. As pacientes foram randomizadas para placebo, estrogênios equinos conjugados combinados a medroxiprogesterona (para mulheres com útero) e estrógenos equinos conjugados isolados (para histerectomizadas). Após 5,2 anos observou-se aumento do risco de evento cardiovascular nas mulheres que receberam tratamento combinado (RR 1,29) (10). Nas que usaram estrógeno isolado houve redução de risco cardiovascular após sete anos, porém não significativa (72). O WHI, porém, também avaliou mulheres que iniciaram TH com mais idade do que habitualmente (média de 63,2 anos no recrutamento), a maioria assintomática, em um esquema de reposição hormonal único e oral, 49% eram tabagistas atuais ou no passado, o IMC médio era de 28,5 Kg/m², além do que 7,7% das participantes já haviam apresentando algum desfecho cardiovascular (73,74). Estes resultados levaram à hipótese de que poderia haver um período crítico logo após a menopausa para início da TH de forma que se obtivesse alguma cardioproteção. O nome de “janela de oportunidade” foi dado ao período

após a menopausa em que o E2 ainda fosse capaz de aumentar a produção endotelial de NO e em que essa biodisponibilidade se refletisse de forma benéfica na prevenção ou lentificação do processo aterosclerótico.

O estudo *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE), proposto pelo *National Institutes of Health* (NIH), em 2002, foi desenhado justamente para avaliar se esta hipótese da janela de oportunidade era verdadeira. Este foi um ensaio clínico duplo-cego em que mulheres na pós-menopausa recente (até 6 anos de menopausa) e mulheres na pós-menopausa tardia (> 10 anos de menopausa) foram randomizadas para uso de 17 β estradiol + progesterona vaginal (apenas para mulheres com útero) ou placebo. A terapia com E2 foi associada a menor progressão de aterosclerose subclínica (espessamento da íntima ao Doppler de carótida) em relação ao placebo apenas quando a terapia foi iniciada na pós-menopausa recente (75). Este resultado vem ao encontro dos resultados encontrados em macacas, por Clarkson *et al.*, em 2005. Neste estudo, estrógenos promoveram importante redução da formação da placa aterosclerótica quando administrados logo após ooforectomia, associada à dieta hiperlipídica. Por outro lado, quando o tratamento estrogênico era adiado por 2 anos (equivalentes a 6 anos em mulheres) havia perda total deste efeito (76).

Há evidências de que o maior tempo de menopausa poderia ocasionar metilação e dessensibilização dos receptores para E2 (77). O maior tempo de hipoestrogenismo, somado aos efeitos próprios do envelhecimento e aos tradicionais fatores de risco cardiovasculares, como tabagismo, HAS, diabetes, hiperinsulinemia ou dislipidemia estão associados à disfunção endotelial (78). Clapauch *et al.* avaliou o efeito vascular agudo de um pulso de 17 β estradiol nasal, que leva a um pico plasmático de 1.200 pg/dL 30 minutos após administração e volta a valores basais após 2 horas, em mulheres na pós-menopausa recente. Mulheres saudáveis com até 2 anos de hipoestrogenismo apresentaram vasodilatação e mulheres com grande risco cardiovascular apresentaram vasoconstrição ao Doppler vascular (79). À videocapilaroscopia de leito ungueal, método que avalia disfunção endotelial em nível de microcirculação, a presença de fogachos esteve associada a uma menor elasticidade vascular após dose aguda de E2 (15). Em conjunto essas evidências sugerem que o grau de alteração vascular, seja pela idade ou por fatores de risco, afeta a resposta endotelial ao E2.

A TH é considerada como o tratamento mais eficaz em reduzir os sintomas vasomotores e atróficos vaginais além de prevenir a perda óssea associada à menopausa (80). Em uma revisão sistemática da *Cochrane*, houve uma redução de 75% na frequência e 87% na gravidade dos fogachos e suores noturnos nas usuárias de hormonioterapia (8).

Entretanto, a individualização da terapia deve ser respeitada, uma vez que tanto o tipo de associação hormonal (estrógenos naturais ou sintéticos + progestógenos naturais ou neutros *vs.* derivadas da 17-hidroxiprogesterona e derivadas da 19-nortestosterona, com efeitos glicocorticoides e androgênicos, respectivamente), quanto a via de administração (oral, transdérmica, percutânea), a dose (baixa ou alta dose) ou o esquema (contínuo ou cíclico) podem beneficiar mais ou menos diferentes perfis de pacientes.

As contraindicações absolutas à TH são tromboembolismo comprovado, câncer estrógeno-dependente, hepatopatia aguda e/ou grave, cardiopatia grave e sangramento uterino de causa não estabelecida (81). As precauções, onde se recomenda fazer ajustes na TH em relação à dose, via ou tipo de hormônio usado são: história sugestiva, mas não comprovada de tromboembolismo, trombofilia relativa, como ocorrem nos casos de obesidade, tabagismo e varizes de grosso calibre, mastopatia funcional, miomas, colecistopatia e HAS (74).

1.4 Terapias não hormonais

Os riscos da TH, descritos nos estudos clínicos com vieses metodológicos, anteriormente citados, e as contraindicações formais à TH fizeram com que as TNHs ganhassem espaço para o tratamento dos fogachos. Estas opções, embora não tão eficazes quanto os estrógenos, reduzem, em média, a frequência e a intensidade dos fogachos em 50%. Importante destacar que o placebo reduz, em média, 30% dos sintomas vasomotores (82). Pesquisas apontam que atualmente 50 a 80% das mulheres no climatério utilizam TNH (83), medicamentosa ou não medicamentosa.

Modificações no estilo de vida, como inclusão de programa de exercícios físicos e estímulo à perda de peso; evitar “gatilhos” para fogachos como consumo de álcool ou bebidas quentes; acupuntura, quiropraxia, terapia cognitivo comportamental, hipnose, técnicas de relaxamento, meditação, yoga ou mesmo técnica que envolve respirações pausadas estão entre as terapias não medicamentosas. Além destas, são descritas modificações na dieta e uso de suplementos, extratos ou alimentos derivados da soja. Entre os fitoterápicos, pode-se citar o Black Cohosh (previamente chamado de *Cimicifugae racemosae*), *Crinum*, *Dioscorea*, óleo de primula, Ginseng, Maca, ácidos graxos ômega-3, *Angelica sinensis* (dong quai), vitamina E e B9. Todas estas alternativas não mostraram ser superiores a placebo no controle dos fogachos em estudos prospectivos randomizados.

Como TNH medicamentosas, há drogas que mostraram superioridade a placebo no controle de fogachos, como clonidina, cinarizina, alfametildopa, gabapentinóides como a gabapentina e a pregabalina, ISRS, como a fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram e escitalopram e inibidores seletivos da receptação da noradrenalina (ISRN), como a venlafaxina e a desvenlafaxina.

A clonidina é um agonista α -2 adrenérgico pré-sináptico, amplamente utilizado como anti-hipertensivo. Reduz em média 18,5% da frequência dos fogachos acima dos efeitos do placebo (84).

A cinarizina é um inibidor dos receptores H1 de histamina e possui ação vasodilatadora central e periférica (85).

A alfametildopa é um bloqueador α adrenérgico central, utilizado como anti-hipertensivo. É uma opção interessante para mulheres hipertensas (85).

A gabapentina, uma droga antiepiléptica aprovada pelo FDA para uso em neuropatia diabética e nevralgia pós-herpética, mostrou ser, em doses de 2400 mg/dia, tão eficaz quanto a TH na redução dos fogachos. Entretanto, tem sua efetividade limitada por conta dos efeitos colaterais como tontura, cefaleia e desorientação (86). A pregabalina mostrou ser efetiva na redução dos fogachos, entretanto, foi pouco estudada até o momento (87).

Estudos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo com paroxetina, escitalopram, citalopram, venlafaxina e desvenlafaxina mostraram redução significativa dos fogachos, que variou de 25% a 69%. Resultados menos consistentes foram vistos com sertralina e fluoxetina (88-91).

Em posicionamento da *North American Menopause Society* (NAMS) de 2015 estão recomendados para o tratamento de fogachos terapia cognitivo comportamental, hipnose, ISRS e ISRN, gabapentinóides e clonidina. Estão recomendadas, embora com menor evidência, a perda de peso, técnicas de meditação e derivados de isoflavonas da soja. Entre as alternativas não recomendadas, sejam por dados inconclusivos, negativos ou por ausência dos mesmos estão exercícios físicos, yoga, respiração pausada, não consumo dos alimentos “gatilho”, acupuntura, quiropraxia e os inúmeros fitoterápicos acima citados (92).

1.4.1 Paroxetina

Paroxetina é um ISRS amplamente utilizado para tratamento de transtornos psiquiátricos, em doses que variam de 20 a 60 mg/dia. Em 2013, o FDA, órgão que regula

novos medicamentos nos Estados Unidos, aprovou o uso de paroxetina na dose de 7,5 mg/dia para o tratamento de sintomas vasomotores moderados a graves associados à menopausa (12). Este é a primeira TNH aprovada, após estudos duplos cegos randomizados, com indicação em bula, para fogachos na menopausa (93). Hipotetiza-se que seu efeito ocorra por redução do fluxo sanguíneo para a pele durante a vasodilatação periférica que ocorre no fogacho e por reduzir a temperatura corporal central via vasodilatação central, o que anularia os efeitos da zona termoneutra estreitada, que ocorre na menopausa (12). Além disso, o aumento de disponibilidade de serotonina aumentaria a zona termoneutra, segundo a teoria de Sturdee (28) já aqui discutida em seção anterior.

A dose de 7,5 mg/ dia aprovada foi a utilizada em 3 ensaios clínicos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. Simon *et al.* avaliaram 1184 mulheres que foram randomizadas para placebo e paroxetina 7,5 mg/dia em estudo de 12 e outro de 24 semanas. Em ambos os estudos, paroxetina, comparada a placebo, reduziu significativamente a frequência dos fogachos na semana 4 ($p < 0.0001$ em ambos os estudos) e na semana 12 ($p = 0,009$ no estudo de 12 semanas) comparada ao basal ou comparada a placebo. A frequência também foi reduzida no estudo de 24 semanas ($p = 0,0001$). Em relação à gravidade dos fogachos, houve redução significativa para paroxetina na semana 4 ($p = 0,0048$) do estudo de 12 semanas e nas semanas 4 ($p = 0,0452$) e 12 ($p = 0,0114$) do estudo de 24 semanas. A persistência do benefício no tratamento foi demonstrada no estudo de 24 semanas (94). O estudo de Stearns *et al.* mostrou a não superioridade de paroxetina 25 mg/dia comparada a paroxetina 12,5 mg/dia para controle dos fogachos (95), justificando o uso de baixa dose da substância para este fim.

Paroxetina em baixa dose também está relacionada à redução significativa do número de despertares noturnos atribuídos aos sintomas vasomotores e aumenta a duração do sono (96). Não foi demonstrada maior sedação ou alteração na latência do sono. Os efeitos colaterais reportados com maior frequência nos estudos incluem sonolência, fadiga, cefaleia, náusea, aumento de apetite, constipação, boca seca, insônia e ganho de peso. Estes efeitos são similares aos reportados com o uso de paroxetina em outras populações. Os efeitos adversos mediados pela serotonina são dose dependentes. Assim, recomenda-se a menor dose eficaz para minimizar os efeitos adversos e sintomas de descontinuação da medicação (13). Não houve diferenças significativas entre a paroxetina (na dose de 7,5 mg/dia) e o placebo em relação aos efeitos colaterais relatados e o seu uso também não foi associado a ganho de peso ou disfunção sexual (97). Por conta de interação significativa entre paroxetina e tamoxifeno

(paroxetina inibe CYP2D6, uma enzima do citocromo P450 que converte a pró-droga tamoxifeno nos seus metabólitos ativos), a associação de ambas as drogas é proscrita (98).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Investigar se a redução dos fogachos com paroxetina comparada a placebo tem influência nos componentes endotelial, autonômico e pressórico da função vascular de mulheres na pós-menopausa recente.

2.2 Objetivos específicos

Investigar os efeitos da paroxetina na sonolência diurna, qualidade do sono e percepção de estresse de mulheres na pós-menopausa recente, comparada a placebo.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

O presente estudo trata-se de um ensaio clínico duplo cego, cuja intervenção consistiu no uso de paroxetina controlado por placebo.

3.2 Local de realização do estudo e aspectos éticos

Em conformidade com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996, que dispõe as normas de pesquisas em seres humanos, este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) (Número CAAE 6717515.1.0000.5259).

O estudo foi registrado sob o número NCT03149419 no ClinicalTrials.gov.

O recrutamento e acompanhamento após o término do estudo das pacientes que permaneceram com fogachos e/ou desejavam manter o tratamento, além de exames complementares, foram realizadas no ambulatório de Ginecologia Endócrina do HUPE. Recrutamento adicional também ocorreu através de comunicados impressos distribuídos nas dependências da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) - ANEXO A. O esclarecimento, avaliação basal, acompanhamento durante a intervenção e avaliação final foram realizados no Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular (BioVasc) da UERJ.

Todas as voluntárias incluídas foram previamente esclarecidas acerca de todos os procedimentos e dos propósitos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - ANEXO B.

Ao final do período de investigação, as participantes que apresentaram alterações no exame clínico ou resultados alterados da MAPA, foram encaminhadas a ambulatórios específicos para tratamento de suas condições patológicas.

3.3 Participantes

As mulheres eram convidadas a participar se preenchessem os seguintes critérios:

3.3.1 Crítérios de inclusão:

- a) estar na menopausa (12 meses de amenorreia se > 50 anos ou 24 meses de amenorreia se entre 45 a 50 anos; ou 2 medidas de FSH sérico > 40 mUI/ml com intervalo de pelo menos 1 mês entre elas; ou histerectomia com ooforectomia bilateral);
- b) apresentar fogachos (nota ≥ 3 em escala de 0 a 10) (23);
- c) ter idade entre 45-65 anos.

3.3.2 Crítérios de exclusão:

- a) apresentar > 10 anos de hipoestrogenismo;
- b) tabagismo atual;
- c) diabetes mellitus ou glicemia de jejum alterada em uso de hipoglicemiantes orais ou insulina;
- d) IMC ≥ 35 Kg/ m²;
- e) HAS não controlada- PA $\geq 140/90$ mmHg- previamente à inclusão no estudo;
- f) usuárias de glicocorticoides, fitoestrógenos, β -bloqueadores, ISRS, ISRN, clonidina, gabapentina, pregabalina, cinarizina, alfametildopa ou quaisquer medicações com ação no sistema nervoso central;
- g) hipo ou hipertireoidismo não compensados;
- h) histórico de evento cardiovascular prévio.

3.4 Etapas do estudo

Na primeira fase do estudo, a voluntária comparecia ao Laboratório BioVasc com 12 horas de jejum, após agendamento prévio (momento em que era avaliada a elegibilidade da paciente para o estudo, explicava-se o projeto e a paciente assinava o TCLE. No mesmo dia se realizava avaliação clínica, anamnese menstrual, reprodutiva e da pós-menopausa, avaliação antropométrica, com aferição de circunferência abdominal (CA), circunferência do quadril (CQ), peso e altura, conforme ficha elaborada - ANEXO C. Também respondia aos questionários que : (i) avaliam presença, frequência e intensidade dos sintomas climatéricos (IKB)- ANEXO D; (ii) sonolência diurna (Escala de Sonolência de Epworth)- ANEXO E; (iii) qualidade do sono (Índice da Qualidade do Sono de Pittsburg)- ANEXO F e (iv) estresse (Escala de Estresse Percebido)- ANEXO G. Após, era encaminhada para a realização de eletrocardiograma (ECG) de 10 min, pletismografia de oclusão venosa (POV) e finalmente coleta de sangue (para posterior análise de E2 e *sex hormone-binding globulin* (SHBG) que eram realizados no Laboratório de Bioquímica e de Hormônios do HUPE). Por fim, colocava o aparelho para MAPA, com a qual permanecia por 24 horas. No dia seguinte, retornava ao Laboratório Biovasc para a retirada do aparelho da MAPA e recebia o resultado deste exame. Neste momento era alocada, após pareamento realizado por um pesquisador externo (a orientadora desta tese) por idade, tempo de hipoestrogenismo, nota para fogachos, CA, IMC e PA para receber um número que a designasse para tratamento com 1) paroxetina na dose de 7,5 mg/dia ou 2) placebo, ambos fornecidos por 12 semanas. A orientadora da tese não participou de qualquer coleta de dado posterior ou teve qualquer envolvimento com as pacientes durante o estudo. Ao final deste período, as pacientes eram novamente reavaliadas da mesma maneira como efetuado no basal.

3.5 Terapêutica e seguimento

Amostras de paroxetina na dose de 15 mg foram fornecidas pela Europharma (Pondera® 15 mg) e manipuladas pela farmácia de manipulação Officilab em cápsulas com 7,5 mg/ cada. O placebo foi manipulado a partir de amido de milho. Cada paciente recebeu 3 frascos com 30 cápsulas em cada, para o tratamento de 90 dias proposto. Os frascos

continham apenas o número designado à paciente, a data de validade da medicação e o nome da farmacêutica responsável pela manipulação das amostras. Os frascos que continham placebo eram idênticos àqueles que continham a substância ativa. Medicamentos de uso eventual deveriam ser obrigatoriamente comunicados aos médicos responsáveis pelo estudo para o aceite ou não de seu uso.

Todas as pacientes receberam os contatos telefônicos da equipe das pesquisadoras para o caso de qualquer intercorrência. Ligações telefônicas quinzenais após o início do tratamento foram realizadas para todas as pacientes. Desta forma, a equipe verificava se o uso dos medicamentos estava sendo feito de forma regular e correta e observava a ocorrência de efeitos colaterais.

3.6 Descrição dos exames realizados

3.6.1 Avaliação clínica e antropométrica

O peso corporal foi aferido em balança plataforma digital (Filizola® com precisão de 100 g). A estatura foi aferida com estadiômetro acoplado à balança (precisão de 0,1 cm). O IMC foi calculado a partir da fórmula: $\text{peso (kg)} / [\text{altura(m)}^2]$. A CA foi medida em duplicata com fita métrica (precisão de 0,1 cm) no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca durante a expiração. A CQ foi medida em duplicata no ponto de maior circunferência da região glútea, passando sobre os trocânteres maiores. A relação cintura quadril (RCQ) foi obtida pela fórmula CA/CQ .

A pressão arterial sistêmica foi aferida utilizando um esfigmomanômetro semiautomático (*Spacelabs Medical, Redmond, WA, EUA*) no braço direito com as participantes na posição supina, em repouso, sendo realizada em dois momentos distintos, com pelo menos um minuto de intervalo entre eles, no final da avaliação clínica.

3.6.2 Avaliação laboratorial

As amostras coletadas no Laboratório BioVasc antes e após a intervenção foram centrifugadas, processadas e armazenadas a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. A determinação dos níveis de E2 e SHBG foi efetuada posteriormente no Laboratório de Bioquímica e de Hormônios do HUPE por imunoenensaio de eletroquimioluminescência (MODULAR ANALYTICS E 170, analisadores Elecsys 2010 e Cobas e 411,601 e 602, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Para E2, a sensibilidade analítica foi de $5,0\text{ pg/mL}$, a especificidade analítica $> 99,7\%$; os coeficientes de variação intraensaio foram $< 6,7\%$ e os coeficientes interensaio variaram de $1,9$ a $10,6\%$. Para SHBG, a sensibilidade analítica foi de $0,35\text{ nmol/L}$, a especificidade analítica, de 100% e os coeficientes de variação intra e interensaio foram $< 1,7\%$ e $< 4,0\%$, respectivamente.

3.6.3 Monitorização hemodinâmica não invasiva

3.6.3.1 Eletrocardiografia

A eletrocardiografia é um método não invasivo de baixo custo e de fácil execução amplamente utilizado para a investigação do sistema cardiovascular (99). O ECG representa os fenômenos que caracterizam a atividade elétrica do coração. O ciclo elétrico cardíaco inicia-se com um impulso gerado no nódulo sinusal, o qual é distribuído pelos átrios, resultando na despolarização atrial, que é representada no ECG pela onda P. Este impulso é conduzido aos ventrículos por meio do nódulo atrioventricular e distribuído pelas fibras de Purkinje, resultando na despolarização dos ventrículos, a qual no ECG é representada pelas ondas Q, R e S, formando o complexo QRS. A repolarização ventricular é representada pela onda T (100).

A análise da VFC avalia o sistema nervoso autônomo e consiste na medida das variações sucessivas dos intervalos entre as ondas R (IRR), as quais podem ser captadas a partir de sensores externos colocados em pontos específicos do corpo. Nesta tese, após aclimatação por 15 min em uma sala mantida a $23 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, todas as participantes foram

submetidas à análise da VFC por meio do uso de um módulo de ECG (Finapres Medical Systems®, Holanda) e uma cinta respiratória Pneumotrace (ADInstruments®, Dunedin, Nova Zelândia) para captação do sinal respiratório e ajuste dos dados de variabilidade cardíaca. A análise foi realizada por um período de 10 min durante o repouso. Os sinais do ECG e da cinta respiratória foram adquiridos em frequência de amostragem de 1000 Hz de forma simultânea com a utilização do PowerLab 4/35-Sistema LabChart (ADInstruments®, Dunedin, Nova Zelândia). A análise da VFC foi realizada através de métodos lineares, no domínio do tempo e da frequência.

Na análise no domínio do tempo, os índices obtidos utilizam o tempo como variável (ms – milissegundos) e são aplicados determinados procedimentos estatísticos ou geométricos sobre sucessivos IRR normais que analisam a VFC. Assim, calculam-se os índices tradutores de flutuações autonômicas na duração dos ciclos cardíacos. Os índices mais comumente utilizados nesse tipo de análise são os procedimentos estatísticos: desvio padrão de todos os IRR normais gravados em um intervalo de tempo, em inglês, *standard deviation of the N-N interval* (SDNN), expresso em ms; desvio padrão das médias dos IRR normais, a cada cinco minutos em um intervalo de tempo, em inglês, *standard deviation of the average N-N interval* (SDANN); expresso em ms; raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre IRR normais adjacentes em um intervalo de tempo, em inglês, *square root of the mean squared differences of successive N-N intervals* (RMSSD), expresso em ms e porcentagem dos IRR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms, em inglês, *proportion derived by dividing NN50 by the total number of N-N intervals* (pNN50). Os índices SDNN e SDANN representam as atividades simpática e parassimpática na VFC obtidas em registros de longa duração, porém não permitem identificar se as alterações são decorrentes do aumento do tônus simpático ou da redução do tônus vagal. Os índices RMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática e podem ser analisados em coletas de curta duração (101-102).

A análise no domínio da frequência consiste em decompor a VFC em seus componentes oscilatórios fundamentais, definindo-os pela sua frequência e amplitude. Pelo fato de a frequência cardíaca apresentar flutuações, o que dá origem a uma representação gráfica dos IRR normais em relação ao tempo (tacograma), o fenômeno ondulatório complexo pode ser decomposto em ondas mais simples, por meio de algoritmos matemáticos, como a transformação rápida de Fourier ou pelo modelo autorregressivo paramétrico. Os principais componentes desta análise são: o componente de alta frequência, em inglês, *high frequency* (HF), com variação de 0,15 a 0,4 Hz, indicando atuação do nervo

vago sobre o coração; componente de baixa frequência, em inglês, *low frequency* (LF), com variação entre 0,04 e 0,15 Hz, decorrente da ação conjunta da modulação vagal e simpática, com predomínio do simpático; componentes de muito baixa frequência, em inglês, *very low frequency* (VLF), com variação entre 0,003 a 0,04 Hz, e ultrabaixa frequência, em inglês, *ultra low frequency* (ULF), com variação <0,003 Hz, cuja explicação fisiológica não está bem esclarecida. A análise de ULF não foi realizada nesta tese. A relação LF/HF caracteriza o balanço simpato-vagal sobre o coração (101-102).

3.6.3.2 Pletismografia de oclusão venosa (POV)

A POV é um método não invasivo para estudo de função vascular através da estimativa de aumento do fluxo sanguíneo em um determinado segmento do braço a partir do aumento de volume deste segmento.

O exame é composto de 4 fases principais: os 2 fluxos basais, a avaliação da resposta à hiperemia reativa (vasodilatação endotélio-dependente) e à nitroglicerina (vasodilatação endotélio-independente). Após acomodação em decúbito dorsal, dois manguitos pneumáticos são posicionados, um ao redor do braço esquerdo e outro ao redor do punho esquerdo de forma a isolar a circulação do antebraço (103). Os manguitos são conectados ao sistema do pletismógrafo Hokanson (Bellevue, EUA), bem como a um sensor elástico de estiramento contendo mercúrio, posicionado sobre a pele na maior circunferência do antebraço esquerdo. A PA, assim, é medida por aparelho no braço contralateral, em cada fase do exame, e a FC monitorada continuamente por eletrodos posicionados no tórax conectados ao pletismógrafo. O exame inicia com a leitura de valores de fluxo basais das pacientes (FB1). Para estabelecer isquemia, o manguito do braço é insuflado a 200 mmHg por cinco minutos e decorrido este período, o manguito é desinsuflado (104). Em 10 segundos, o manguito localizado no braço é novamente insuflado, agora com 50 mmHg. Esta pressão, superior à pressão venosa e inferior à pressão diastólica arterial, causa a interrupção seletiva do fluxo venoso e possibilita o aumento do volume do antebraço em resposta à isquemia arterial anteriormente provocada. Este estímulo fisiológico é conhecido como pressão de cisalhamento, semelhante ao obtido com exercício físico, pois a pressão que ocorre na parede do vaso após o término da isquemia estimula a liberação endotelial de NO. As medidas de fluxo na hiperemia reativa (FPH) são registradas imediatamente após 10 segundos da isquemia e durante 2 minutos, em 6 ciclos

pletismográficos de oclusão e esvaziamento venoso. Procede-se, então, a um intervalo de 15 minutos e uma nova aferição basal é realizada (FB2). Na sequência, após a administração de nitroglicerina sublingual, em preparação padrão comercial, na dose de 400 µg e após 5 minutos, a última aferição é realizada (FPN). Neste momento, avalia-se a resposta vascular ao estímulo direto do NO e, portanto, a integridade da parede vascular que, em conjunto, com a funcionalidade endotelial, estimada pela hiperemia reativa, fornecem dados consistentes da função vascular global.

3.6.3.3 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA)

A MAPA é um método não invasivo, de boa reprodutibilidade, que permite o registro indireto e intermitente da PA durante 24 horas, ou mais, enquanto o paciente realiza suas atividades habituais na vigília e durante o sono. Através da MAPA é possível determinar o comportamento da PA entre os períodos de vigília e sono. Atualmente é considerado como o método "padrão ouro" para a avaliação da PA, quer para fins de diagnóstico ou para a análise do seu controle pós-tratamento. Ainda, estudos longitudinais mostraram associação independente entre a PA da MAPA e o risco de DCV na população geral e em hipertensos (105).

Os níveis pressóricos das participantes foram avaliados a cada 15 min durante a vigília e a cada 30 min durante o sono por aparelho de MAPA Spacelabs, modelo 90207 (Spacelabs Healthcare, Issaquah, Washington, USA). Os aparelhos utilizados foram devidamente calibrados antes do início do agendamento dos exames. As participantes foram orientadas em relação ao agendamento, cuidados com a instalação e retirada do aparelho, além da necessidade do preenchimento adequado do “diário de atividades”. O protocolo de instalação do aparelho foi rigorosamente obedecido (106). Foram considerados válidos para interpretação adequada os exames com o número mínimo de 16 medidas válidas na vigília e 8 durante o período de sono (107).

Os dados avaliados foram: PAS, PAD, pressão arterial média (PAM), pressão de pulso (PP), FC e relação sono-vigília, através do descenso noturno sistólico (DNS) e diastólico (DND). Níveis de PA $\geq 130/80$ mmHg nas 24 horas, $\geq 135/85$ mmHg na vigília e $\geq 120/70$ mmHg no sono são considerados como hipertensão ambulatorial. Em relação à PP, apesar de implicada em prognóstico, principalmente em indivíduos acima de 55 anos, não

estão estabelecidos os valores de normalidade que possibilitem uma adequada interpretação deste parâmetro (98). O DNS e o DND foram calculados como a porcentagem de queda nas pressões sistólica e diastólica no sono em relação aos níveis pressóricos do dia, por meio da fórmula: [(média da PAS da vigília - média da pressão da PAS do sono) / média da PAS da vigília] X 100. O mesmo cálculo foi efetuado para a PAD. Assim, de acordo com este cálculo, os indivíduos podem ser classificados com: descenso presente, atenuado, ausente ou acentuado, quando a redução da pressão entre os períodos de vigília e sono for: $\geq 10\%$, $< 10\%$, $\leq 0\%$ e $\geq 20\%$, respectivamente (108).

3.7 Questionários

3.7.1 Índice de Kupperman- Blatt (IKB)

O IKB, publicado em 1953 (109), é um instrumento amplamente empregado tanto na prática clínica quanto em pesquisas na avaliação dos sintomas climatéricos, com alto poder de fidedignidade teste- reteste (110). Consiste na avaliação de 11 sintomas ou queixas (ondas de calor, insônia, parestesia, nervosismo/impaciência, tristeza/depressão, vertigem/tontura, fraqueza/cansaço, artralgia/ mialgia, cefaleia, palpitações e zumbido). Para cada sintoma é estabelecido um peso diferente, de acordo com a intensidade e prevalência (ausente= 0, leves= 1, moderados= 2, intensos= 3) e multiplicados por um escore específico para cada sintoma, sendo o sintoma vasomotor (x 4), parestesia (x 2), insônia (x 2), nervosismo/impaciência (x 2), tristeza/depressão (x 1), vertigem/tontura (x 1), fraqueza/cansaço (x 1), artralgia/mialgia (x 1), cefaleia (x 1), palpitação (x 1) e zumbidos (x 1). Os escores globais resultantes foram catalogados em intensidade leve (somatório dos valores até 19), moderada (20-35) ou grave (>35) (ANEXO D).

3.7.2 *Epworth Sleepiness Scale* (ESS)

O ESS, publicado em 1991 por Johns (111), traduzido e validado no Brasil (ESS-BR) (112), é um questionário auto administrado, de fácil e rápido preenchimento, e se refere à

possibilidade de cochilar em 8 situações cotidianas. Para graduar esta probabilidade, o indivíduo utiliza uma escala de 0 a 3, onde 0 corresponde a nenhuma e 3 a grande probabilidade de cochilar. Pontuação total > 10 identifica indivíduos com grande possibilidade de sonolência diurna excessiva. Pontuações > 16 indicam sonolência grave, mais encontrada em indivíduos com síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono moderada ou grave, narcolepsia ou hipersonia idiopática. As baixas pontuações em pacientes com insônia sugerem baixa propensão para dormir, mesmo quando relaxados (ANEXO E).

3.7.3 *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*

O PSQI é um questionário desenvolvido em 1989 por Buysse *et al.* que avalia a qualidade do sono, de forma qualitativa e quantitativa em relação ao último mês (113). Consiste de 19 questões auto administradas e 5 questões respondidas pelos companheiros de quarto. Estas últimas são utilizadas somente para avaliação clínica e não foram avaliadas nesta tese. As 19 questões estão agrupadas em 7 componentes, com pesos distribuídos em uma escala de 0 a 3: qualidade subjetiva do sono, latência para o sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, transtornos do sono, uso de medicamentos para dormir e disfunção diurna. As pontuações de cada componente são somadas para produzirem o escore global, que varia de 0 a 21, onde, quanto maior a pontuação, pior a qualidade do sono. Um escore global superior a 5 indica que o indivíduo está apresentando grandes dificuldades em pelo menos 2 componentes, ou dificuldades moderadas em mais de 3 componentes. Foi traduzido e validado recentemente no Brasil (PSQI-BR) (114) (ANEXO F).

3.7.4 *Perceived Scale Stress (PSS)*

A PSS é uma escala que foi desenvolvida por Cohen *et al.*, e possibilita a avaliação das experiências da vida de um indivíduo como incontroláveis, imprevisíveis e de sobrecarga no último mês (115). Entende-se com estresse percebido a avaliação que um indivíduo faz sobre determinados eventos da vida potencialmente ameaçadores. A PSS foi traduzida e validada no Brasil e utilizada nesta tese (116) (ANEXO G).

Das 14 perguntas, 7 são negativas (1,2,3,8,11,12,14) e as 7 restantes, positivas (4,5,6,7,9, 10,13). As perguntas negativas destinam-se a avaliar a falta de controle e as reações afetivas negativas, enquanto que as positivas graduam a habilidade para lidar com possíveis estressores. Para obtenção do escore final, as questões positivas têm sua pontuação somada invertida; as demais questões negativas são somadas diretamente. A pontuação final pode variar de 0 a 56 pontos, sendo que escores mais altos indicam maior estresse percebido pelo indivíduo.

3.8 Análise estatística

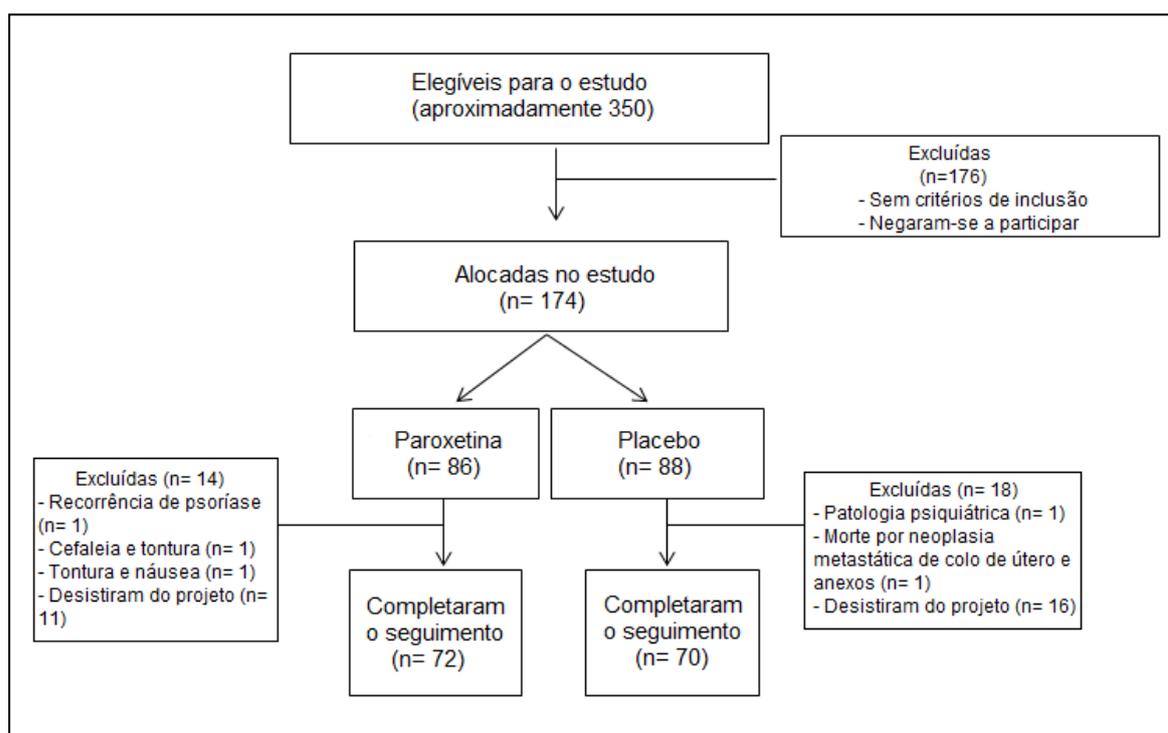
A análise estatística foi processada pelo *software* estatístico SAS[®] System, versão 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina). Foi realizada uma análise prévia para verificar a normalidade das variáveis. Para tal, foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilk* juntamente com a análise gráfica dos histogramas. Uma vez que as variáveis apresentaram distribuição não-Gaussiana em pelo menos um dos momentos e/ou grupos, foram utilizados testes não paramétricos nos objetivos pertinentes. As variáveis foram descritas como medianas e intervalos interquartis. A comparação das variáveis clínicas, antropométricas, pontuações nos questionários, valores da pletismografia, da MAPA e do ECG entre os grupos de tratamento foi realizada pelo teste de *Mann-Whitney*. Os deltas absolutos e relativos do pré para o pós tratamento foram analisadas pelo teste pareado de *Wilcoxon*. A associação entre a nota de fogachos e os níveis de E2 com as variáveis da pletismografia, da MAPA e do ECG foi avaliada pelo coeficiente de correlação de *Spearman* e a associação entre a nota de fogachos ajustado para os níveis de E2 com as mesmas variáveis foi realizada pelo coeficiente de correlação parcial de *Spearman*. Análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para comparar as variáveis da pletismografia, da MAPA e do ECG entre os grupos e entre as classes de melhora da nota dos fogachos ($\geq 80\%$, 30 a 70% e $< 30\%$), controlado para o efeito do E2. O teste de comparações múltiplas de *Sidak* foi utilizado para identificar quais as classes de melhora de fogachos diferem significativamente entre si. O programa G-Power foi utilizado para o cálculo do tamanho amostral, indicando que seriam necessárias 71 pacientes em cada grupo para garantir um poder estatístico de 80%, com probabilidade de erro alfa de 0,05 para avaliação da função endotelial pós tratamento de

fogachos com paroxetina ou placebo. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

4 RESULTADOS

Das 174 mulheres incluídas neste estudo, 142 retornaram para a avaliação pós intervenção e foram incluídas na análise. Destas, 72 fizeram parte do grupo paroxetina e 70, do grupo placebo. Das 32 pacientes que desistiram definitivamente do projeto, apenas 5 o fizeram por problemas relacionados à saúde. No grupo paroxetina, 1 desistiu por recorrência de psoríase, 1 por cefaleia e tonturas e 1 por tonturas e náuseas. No grupo placebo, 1 relatou patologia psiquiátrica e 1 faleceu por neoplasia metastática de colo de útero e anexos (não sabia do diagnóstico quando foi recrutada). As demais desistiram por problemas pessoais como mudança de residência para fora do estado, problemas familiares ou falta de tempo para participar do projeto. (Figura 2)

Figura 2 – Fluxograma do estudo



Fonte: A autora, 2019.

As 142 pacientes incluídas apresentaram mediana de idade de 54 anos, escolaridade mediana de 11 anos. O tempo de hipoestrogenismo máximo para inclusão foi de 10 anos,

sendo a mediana de 48 meses no grupo paroxetina e de 36 meses no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos, $p=0,8$. A nota mediana dos fogachos foi 8/10. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em nenhum dos parâmetros clínicos e antropométricos avaliados antes da intervenção. Entretanto, os níveis de E2 pré-intervenção foram menores no grupo paroxetina (mediana de 6,6 vs. 10,3 pg/mL, $p=0,049$) (Tabela 1).

Tabela 1- Características clínicas, antropométricas e hormonais da amostra estudada

	PAROXETINA n=72	PLACEBO n=70	p valor *
Idade (anos)	54 (50-58)	54 (51-56)	0,62
Escolaridade (anos)	11 (8-11)	11 (8-11)	0,70
Menarca (idade)	13(12-14)	13 (12-14)	0,53
Duração de uso de ACO (anos)	6,5 (3-12)	9 (2-14)	0,83
Idade menopausa (anos)	48,5 (46-52)	49,0 (45-51)	0,93
Tempo de menopausa (meses)	60 (24-96)	42 (14-99)	0,43
Tempo de hipoestrogenismo (meses)	48 (24-92)	36 (12-96)	0,80
Tempo de TH (meses)	6 (3-42)	12(4-36)	0,46
Fogachos perimenopausa (nota)	8 (5-10)	8 (7-10)	0,10
Fogachos (nota)	8 (7-10)	8 (7-10)	0,79
Libido (nota)	5,5 (2-7)	6 (2-9)	0,31
Psíquicos (nota)	9 (7-10)	8 (6-10)	0,45
IKB (pontuação)	32 (27-39)	30 (25-36)	0,11
Sono (horas)	6 (5-7)	6 (5-7,25)	0,95
IMC (kg/m ²)	28 (25-31)	28 (24-32)	0,65
CA (cm)	92 (84-100)	89 (82-99)	0,44
RCQ	0,857 (.815-0,935)	0,850 (0,823-0,897)	0,55
E2 (pg/mL)	6,6 (5,0-14,7)	10,3 (5,0-20,3)	0,049
SHBG (nmol/L)	53,8 (36,0-70,4)	47,4 (36,6-63,9)	0,23

Legenda: Dados expressos em mediana e amplitude interquartil. *teste de Mann-Whitney; anticoncepcional oral (ACO); terapia hormonal (TH), índice de Kupperman-Blatt (IKB); índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), relação cintura-quadril (RCQ), estradiol (E2).

Fonte: A autora, 2019.

Em relação à função endotelial pré-intervenção avaliada por pletismografia, o grupo paroxetina apresentou um menor fluxo pós-hiperemia reativa (FPH) (8,1 vs. 10,7, $p=0,025$) e uma variação menor do fluxo pós-hiperemia reativa em relação ao basal (delta% FPH-FB1)

(157 vs. 191, $p = 0,035$) comparado ao grupo placebo. Em relação aos parâmetros pressóricos, avaliados por MAPA, e autonômicos, avaliados por ECG de 10 minutos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2 - Parâmetros endoteliais, pressóricos, autonômicos e pontuações nos questionários aplicados na amostra estudada durante a avaliação pré-intervenção

	PAROXETINA	PLACEBO	p valor *
FB1(ml/min/100 ml)	1,7 (1,4-2,1)	1,6 (1,4-2,0)	0,50
FPH- primeiro (ml/min/100ml)	8,1 (6,0-11,2)	10,7 (6,8-13,3)	0,025
FPH (ml/min/100ml)	4,2 (3,2- 5,7)	5,1 (3,5-6,2)	0,10
Delta % (FPH-FB1) (ml/min/100ml)	157 (84-240)	191 (124-304)	0,035
FB2 (ml/min/100ml)	1,5 (1,2- 2,0)	1,5 (1,2-1,8)	0,50
FPN (ml/min/100ml)	1,4 (1,1-1,9)	1,3 (1,1-1,8)	0,70
Delta % (FPN-FB2) (ml/min/100ml)	-7,60 (-23,9 - -8,6)	-1,31 (-16,2 - -9,6)	0,27
PAS (mmHg)	118 (110-129)	119 (111-128)	0,89
PAD (mmHg)	73,0 (66,0-80,0)	73,0 (65,8-82,0)	0,91
PAM (mmHg)	90,0 (82,0-97,0)	89,5 (81,0-96,5)	0,91
PP	44,0 (40,0-50,0)	46,0 (41,0-50,0)	0,57
FC (bpm)	76,0 (72,0-83,0)	78,0 (72,3-84,3)	0,34
PAS média vigília (mmHg)	119 (112-133)	121 (113-131)	0,78
PAD média vigília (mmHg)	76,0 (68,0-84,0)	76,0 (68,0-83,3)	0,92
PAS média sono (mmHg)	115 (106-122)	115 (106-123)	0,86
PAD média sono (mmHg)	68,5 (60,8-75,3)	67,0 (61,0-76,0)	0,66
DNS (%)	5,6 (2,4-9,2)	7,2 (1,7-10,9)	0,38
DND (%)	9,7 (5,3-14,9)	10,5 (3,5-16,4)	0,85
SDNN (ms)	48,0 (32,8-88,9)	50,9 (38,5-99,3)	0,51
SDANN (ms)	39,3 (20,7-92,7)	39,0 (21,9-103)	0,92
pNN50 (%)	7,6 (1,3-21,3)	5,4 (1,1-21,5)	0,76
VLF (ms ²)	686 (452-2893)	1037 (468-2035)	0,59
LF (ms ²)	344 (165-2490)	416 (220-1362)	0,67
HF (ms ²)	586 (164-1838)	483 (164-1235)	0,69
LF/HF	0,92 (0,5-,13)	1,10 (0,6-1,7)	0,16
RMSSD	39,2 (20,3-92,6)	40,6 (21,9-102,7)	0,86
FC (bpm)	65,5 (59,2-71,6)	64,0 (60,2-73,6)	0,77

Legenda: Dados expressos em mediana e amplitude interquartil. * teste de Mann-Whitney; fluxo basal 1 (FB1) e 2 (FB2); fluxo pós hiperemia (FPH); fluxo pós nitroglicerina (FPN); pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD); pressão arterial média (PAM); pressão de pulso (PP); frequência cardíaca (FC); descenso noturno sistólico (DNS); descenso noturno diastólico (DND); desvio padrão de todos os IRR normais gravados em um intervalo de tempo, em inglês, *standard deviation of the N-N interval* (SDNN); desvio padrão das médias dos IRR normais, a cada cinco minutos em um intervalo de tempo, em inglês, *standard deviation of the average N-N interval* (SDANN); raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre IRR normais adjacentes em um intervalo de tempo, em inglês, *square root of the mean squared differences of successive N-N intervals* (RMSSD); porcentagem dos IRR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms, em inglês, *proportion derived by dividing NN50 by the total number of N-N intervals* (pNN50); componente de alta frequência, em inglês, *high frequency* (HF); componente de baixa frequência, em inglês, *low frequency* (LF); componente de muito baixa frequência, em inglês, *very low frequency* (VLF); razão entre LF e HF (LF/HF).

Fonte: A autora, 2019.

Também não houve diferenças em relação às pontuações dos questionários avaliados (Tabela 3).

Tabela 3 - Pontuações nos questionários aplicados na amostra estudada durante a avaliação pré-intervenção

	PAROXETINA	PLACEBO	p valor *
ESS-BR (pontuação)	11 (7-14)	11 (4-15)	0,52
PSQI-BR (pontuação)	9 (7-13)	10 (6-13)	1,0
Qualidade subjetiva	2 (1-3)	2 (1-3)	0,84
Latência	2 (1-3)	2 (1-3)	0,88
Duração	1 (0-3)	1 (0-2)	0,68
Eficiência habitual	1 (0-2)	0 (0-2)	0,51
Transtornos	2 (1-2)	2 (2-2)	0,35
Medicamentos para dormir	0 (0-1)	0 (0-2)	0,37
Disfunção diurna	1 (1-2)	1 (1-2)	0,61
PSS (pontuação)	29 (23-33)	28 (24-33)	0,70

Legenda: Dados expressos em mediana e amplitude interquartil. * teste de Mann-Whitney; Escala de Sonolência de Epworth- BR, versão traduzida e validada no Brasil, em inglês, *Epworth Sleepiness Scale* (ESS-BR); Índice da Qualidade do Sono de Pittsburgh-BR, versão traduzida e validada no Brasil, em inglês, *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI- BR), Escala de Estresse Percebido, em inglês, *Perceived Stress Scale* (PSS).

Fonte: A autora, 2019.

Na avaliação pós intervenção (que ocorreu em média 3 meses após a avaliação basal) ocorreu redução dos fogachos, dos sintomas psíquicos (ansiedade, irritabilidade, nervosismo) e da pontuação no IKB de forma significativa tanto no grupo paroxetina quanto no grupo placebo. Aumento significativo das horas reportadas de sono ocorreu apenas no grupo placebo embora não tivesse havido mudança no questionário PSQI. Aumento do IMC ocorreu apenas no grupo paroxetina, entretanto, o aumento do IMC em níveis absolutos foi mínimo e não foi acompanhado de aumento na circunferência abdominal. Após a intervenção os níveis de E2 foram significativamente menores que os pré-intervenção em ambos os grupos, porém a diferença do E2 pós vs. pré foi maior no grupo placebo. Em relação à qualidade do sono, houve melhora em ambos os grupos, com redução da pontuação global do PSQI-BR e nos domínios qualidade subjetiva, latência, duração, eficiência e disfunção diurna para o grupo paroxetina e nos domínios qualidade subjetiva, latência, transtornos do sono e uso de

medicamentos para dormir no grupo placebo. Houve redução na pontuação do PSS em ambos os grupos, evidenciando uma redução significativa na percepção do estresse. (Tabela 4).

Tabela 4 - Estatísticas comparativas das características clínicas, antropométricas, hormonais e pontuações dos questionários avaliados dos grupos paroxetina e placebo pré e pós-intervenção

	PAROXETINA			PLACEBO		
	Pré	Pós	p valor*	Pré	Pós	p valor*
Fogachos (nota)	8 (7-10)	5 (3-7)	< 0,0001	8 (7-10)	6 (3-8)	< 0,0001
Libido (nota)	5,5 (2-7)	5 (4-8)	0,28	6 (2-9)	6 (4-8)	0,55
Psíquicos (nota)	9 (7-10)	5 (3-7)	< 0,0001	8 (6-10)	5 (3-7,3)	< 0,0001
Sono (horas)	6 (5-7)	6 (5-7,5)	0,22	6 (5-7,3)	7 (5,9-8)	0,003
IKB (pontuação)	32 (27-39)	21 (15,3-25,0)	< 0,0001	30 (25-36)	20 (16,0-29,0)	< 0,0001
IMC (kg/m ²)	27,5 (25-31)	27,6 (25-32)	0,017	27,9 (24-32)	28,3 (24-32)	0,1
CA (cm)	92 (84-100)	92 (85-99)	0,35	89 (83-99)	88 (83-96)	0,33
RCQ	0,85 (0,81-0,93)	0,87 (0,81-0,90)	0,53	0,85 (0,82-0,89)	0,86 (0,81-0,89)	0,46
E2 (pg/mL)	6,6 (5,0-14,7)	5,0 (5,0-10,4)	0,049	10,3 (5,0-20,3)	5,0 (5,0-8,7)	< 0,0001
SHBG (nmol/L)	53,8 (36,0-70,4)	50,4 (34,3-75,9)	0,65	47,4 (36,6-63,9)	44,3 (31,0-58,7)	0,097
ESS-BR (pontuação)	11 (7-14)	9,5 (7,0-13,0)	0,2	11 (4-15)	10 (5,0-15,0)	0,36
PSQI-BR (pontuação)	9 (7-13)	7 (4,25-10)	< 0,0001	10 (6-13)	6 (4-9,3)	< 0,0001
Qualidade subjetiva	2 (1-3)	1 (1-1)	< 0,0001	2 (1-3)	1(1-2)	< 0,0001
Latência	2(1-3)	1 (0-2)	0,001	2 (1-3)	1(0-2)	0,0009
Duração	1 (0-3)	1 (0-2)	0,027	1 (0-2)	1(0-2)	0,1
Eficiência habitual	1 (0-2)	0 (0-1)	0,021	0 (0-2)	0(0-1)	0,11
Transtornos do sono	2 (1-2)	2 (1-2)	0,6	2 (2-2)	2 (1-2)	0,004
Medicamentos para dormir	0 (0-1)	0 (0-0)	0,21	0 (0-2)	0 (0-0)	0,012
Disfunção diurna	1 (1-2)	1 (1-1)	0,005	1 (1-2)	1 (0-2)	0,12
PSS (pontuação)	29 (23-33)	26 (20,0-28,3)	0,002	28 (24-33)	25 (20,0-30,0)	0,0002

Legenda: Dados expressos em mediana e amplitude interquartil.* teste pareado de Wilcoxon. Índice de Kupperman-Blatt (IKB); índice de massa corporal (IMC); circunferência abdominal (CA); relação cintura-quadril (RCQ); estradiol (E2); Escala de Sonolência de Epworth- BR, em inglês, *Epworth Sleepiness Scale* (ESS-BR); Índice da Qualidade do Sono de Pittsburgh-BR, em inglês, *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI- BR), Escala de Estresse Percebido, em inglês, *Perceived Stress Scale* (PSS).

Fonte: A autora, 2019.

Apesar da redução dos fogachos pós intervenção, na comparação da função endotelial pós vs. pré intervenção, em ambos os grupos houve menor resposta à hiperemia reativa (delta % FPH-FB1). No grupo paroxetina houve aumento do fluxo basal (FB1) e pós-nitroglicerina (FPN) e aumento da resposta à nitroglicerina (delta % FPN-FB2). Já no grupo placebo observou-se apenas menor fluxo pós-hiperemia reativa (FPH) (Tabela 5).

Tabela 5 - Estatísticas comparativas dos parâmetros endoteliais dos grupos paroxetina e placebo pré e pós-intervenção

	PAROXETINA			PLACEBO		
	Pré	Pós	P valor*	Pré	Pós	P valor*
FB1(ml/min/100ml)	1,72 (1,4-2,1)	1,80 (1,5-2,4)	0,044	1,61 (1,4-2,0)	1,64 (1,2-2,0)	0,6
FPH primeiro (ml/min/100ml)	8,10 (6,0-11,2)	9,11 (5,7-11,1)	0,53	10,7 (6,8-13,3)	8,97 (6,4-12,2)	0,16
FPH (ml/min/100ml)	4,19 (3,2-5,7)	4,31 (3,1-5,5)	0,42	5,1 (3,5-6,2)	4,21 (3,0-5,3)	0,005
Delta % (FPH-FB1) (ml/min/100ml)	157(84-240)	112 (71-190)	0,022	191 (124-304)	138 (70-243)	0,004
FB2 (ml/min/100ml)	1,50 (1,2-2,0)	1,61 (1,3-2,1)	0,24	1,53 (1,2-1,8)	1,43 (1,2-1,9)	0,84
FPN (ml/min/100ml)	1,40 (1,1-1,9)	1,61 (1,2- 2,2)	0,026	1,34 (1,1-1,8)	1,50 (1,1-1,9)	0,43
Delta % (FPN-FB2)	-7,60 (-23,9-8,6)	-2,78 (-11,6-9,9)	0,046	-1,31 (-16,2-9,6)	-1,34 (-12,7-17,7)	0,39

Legenda: Dados expressos em mediana e amplitude interquartil.* teste pareado de Wilcoxon. Fluxo basal 1 (FB1) e fluxo basal 2 (FB2); fluxo pós hiperemia (FPH); fluxo pós nitroglicerina (FPN).

Fonte: A autora, 2019.

Em relação aos parâmetros autonômicos avaliados pelo ECG, houve um aumento do HF, refletindo aumento do tônus vagal no grupo paroxetina. Observou-se também redução significativa na FC ao MAPA no grupo placebo (Tabela 6). Entretanto, esta redução não foi observada pela análise dos deltas.

Na amostra total e no grupo paroxetina as mulheres que tiveram uma melhora > 80% nos fogachos apresentaram delta absoluto e relativo menor para FC, comparadas a mulheres que tiveram uma melhora de 30 a 79%. No grupo placebo isto não ocorreu.

Tabela 6 - Estatísticas comparativas dos parâmetros pressóricos e autonômicos dos grupos paroxetina e placebo pré e pós-intervenção

	PAROXETINA			PLACEBO		
PAS (mm Hg)	118(110-129)	117 (110-124)	0,58	119 (111-128)	120 (110-125)	0,84
PAD (mmHg)	73,0 (66,0-80,0)	73,0 (67,0-79,0)	0,45	73,0 (65,8-82,0)	73,0 (66,0-79,0)	0,52
PAM (mm Hg)	90,0 (82,0-97,0)	89,0 (82,0-94,0)	0,45	89,5 (81,0-96,5)	90,0 (83,0-94,3)	0,81
PP	44,0 (40,0-50,0)	45,0 (41,0- 50,0)	0,52	46,0 (41,0-50,0)	46,0 (41,8-50,0)	0,99
FC (bpm)	76,0 (72,0-83,0)	74,0 (69,0-80,0)	0,089	78,0 (72,3-84,3)	76,0 (69,0-83,0)	0,014
PAS média vigília (mm Hg)	119 (112-133)	119 (113-127)	0,43	121 (113-131)	123 (113-127)	0,55
PAD média vigília (mm Hg)	76,0 (68-84,0)	76,0 (69,0-81,0)	0,35	76,0 (68,0-83,3)	75,5 (67,8-82,3)	0,63
PAS média sono (mm Hg)	115 (106-122)	113 (105-122)	0,68	115 (106-123)	114 (105-121)	0,83
PAD média sono (mm Hg)	68,5 (60,8-75,3)	68,0 (61,0-76,3)	0,66	67,0 (61,0-76,0)	66,0 (60,0-74,0)	0,54
DNS (%)	5,6 (2,4-9,2)	4,9 (0,7-9,6)	0,24	7,2 (1,7-10,9)	7,1 (0,9-11,5)	0,45
DND (%)	9,7 (5,3-14,9)	9,7 (3,7-14,1)	0,29	10,5 (3,5-16,4)	11,0 (4,4-17,3)	0,6
SDNN (ms)	48,0 (32,8-88,9)	62,8 (36,1-105,7)	0,09	50,9 (38,5-99,3)	51,9 (32,5- 106)	0,88
SDANN (ms)	39,3 (20,7-92,7)	55,2 (25,8-117,8)	0,094	39,0 (21,9-103)	39,9 (23,7-83,7)	0,65
NN50 (%)	7,6 (1,3-21,3)	10,5 (1,8-24,2)	0,78	5,4 (1,1-21,5)	7,9 (1,8-28,1)	0,36
VLF (ms ²)	686 (452-2893)	1089 (489-2750)	0,18	1037 (468-2035)	1112 (487-3581)	0,18
LF (ms ²)	344 (165-2490)	675 (204-2613)	0,11	416 (220-1362)	599 (179-1898)	0,95
HF (ms ²)	586 (164-1838)	902 (251-3695)	0,021	483 (164-1235)	425 (179-1396)	0,57
LF/HF	0,92 (0,5- 1,3)	0,853 (0,6-1,3)	0,44	1,10 (0,63-1,72)	1,143 (0,6-1,7)	0,66
RMSSD	39,2 (20,3-92,6)	55,2 (25,8-121,4)	0,061	40,6 (21,9-103)	39,8 (23,7-72,1)	0,51
FC (bpm)	65,5 (59,2-71,6)	63,6 (56,5-70,0)	0,054	64,0 (60,2-73,6)	64,0 (59,4-69,9)	0,15

Legenda: Dados expressos em mediana e amplitude interquartil.* teste pareado de Wilcoxon. Pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD); pressão arterial média (PAM); pressão de pulso (PP); frequência cardíaca (FC); descenso noturno sistólico (DNS); descenso noturno diastólico (DND); desvio padrão de todos os IRR normais gravados em um intervalo de tempo, em inglês, *standard deviation of the N-N interval* (SDNN); desvio padrão das médias dos IRR normais, a cada cinco minutos em um intervalo de tempo, em inglês, *standard deviation of the average N-N interval* (SDANN); raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre IRR normais adjacentes em um intervalo de tempo, em inglês, *square root of the mean squared differences of successive N-N intervals* (RMSSD); porcentagem dos IRR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms, em inglês, *proportion derived by dividing NN50 by the total number of N-N intervals* (pNN50); componente de alta frequência, em inglês, *high frequency* (HF) ; componente de baixa frequência, em inglês, *low frequency* (LF); componente de muito baixa frequência, em inglês, *very low frequency* (VLF); razão entre LF e HF (LF/HF).

Fonte: A autora, 2019.

A comparação dos deltas absolutos pós e pré-intervenção evidenciou que a diferença entre os níveis de E2 foi mais pronunciada no grupo placebo (Tabela 7) que o parâmetro autonômico parassimpático HF apresentou aumento apenas no grupo paroxetina. Os demais parâmetros não apresentaram diferenças de delta absolutos significativas. (Tabela 8). Contudo, após ajuste para os níveis de E2, houve perda da significância estatística do aumento observado do HF no grupo paroxetina ($p= 0,037$ vs. $p= 0,44$).

As variações observadas nos parâmetros hemodinâmicos e seus deltas absoluto e relativo foram então correlacionadas com as notas de fogachos pré e pós intervenção, ajustadas para os níveis de E2.

Tabela 7- Estatísticas comparativas dos deltas absolutos e relativos da avaliação clínica, antropométrica, hormonal e pontuações nos questionários nos grupos paroxetina e placebo

	Delta absoluto			Delta relativo		
	PAROXETINA	PLACEBO	P valor*	PAROXETINA	PLACEBO	P valor*
Fogachos (nota)	-3 (-5 / -1)	-3 (-4 / 0)	0,21	-38 (-60 / -14)	-30 (-57 / 0)	0,26
Sono (horas)	0 (-0,5 / 1)	0 (-0,5 / 2)	0,15	0 (-9,6 / 20)	0 (-6,5 / 30)	0,26
IKB (pontuação)	-10 (-15 / -3,3)	-7 (-13 / -3)	0,078	-31 (-50 / -14)	-27 (-46 / -13)	0,29
IMC (kg/m ²)	0,15 (-0,16 / 0,47)	0,1 (-0,2 / 0,53)	0,88	0,6 (-0,6 / 1,85)	0,58 (-0,79 / 1,82)	0,89
CA (cm)	-0,25 (-2,5/2)	0 (-3 / 2,5)	0,95	-0,29 (2,89 / 2,02)	0 (-3,37 / 2,65)	0,92
RCQ	-0,003 (-0,03 / 0,02)	0,003 (-0,02 / 0,03)	0,31	-0,34 (-3,17 / 2,37)	0,37 (-1,79 / 3,1)	0,33
ESS-BR (pontuação)	-1 (-3 / 2)	0 (-2 / 2)	0,54	-8,3 (-33,3 / 20)	0 (-25 / 25)	0,57
PSQI-BR (pontuação)	-2 (-5 / 0)	-2 (-4 / 0)	0,88	-22,2 (-50/ 0)	-24 (-40 / 0)	0,73
PSS (pontuação)	-3 (-9 / 2)	-3 (-8 / 1)	0,96	-13,4 (-30,5 / 7,9)	-11,1 (-25,9 / 3,8)	0,94
E2 (pg/mL)	-0,01 (-5,7 / 0)	-2,73 (-12,2 / 0)	0,033	-0,1 (-41 / 0)	-35,3 (-65,1 / 0)	0,028
SHBG (nmol/L)	-1,89 (-6,7 / 6,12)	-0,65 (-9,06 / 2,96)	0,35	-3,75 (-13,1 / 10,4)	-1,7 (-18,8 / 7,9)	0,32

Legenda: Dados expressos em mediana e amplitude interquartil.*Teste de Mann-Whitney. Índice de Kupperman-Blatt (IKB); índice de massa corporal (IMC); circunferência abdominal (CA); relação cintura-quadril (RCQ); Escala de Sonolência de Epworth- BR, em inglês, *Epworth Sleepiness Scale* (ESS-BR); Índice da Qualidade do Sono de Pittsburgh-BR, em inglês, *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI- BR), Escala de Estresse Percebido, em inglês, *Perceived Stress Scale* (PSS); estradiol (E2); globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG).

Fonte: A autora, 2019.

Tabela 8- Estatísticas comparativas dos deltas absolutos e relativos dos parâmetros endoteliais, pressóricos e autonômicos dos grupos paroxetina e placebo (continua)

	Delta absoluto			Delta relativo		
	PAROXETINA	PLACEBO	P valor*	PAROXETINA	PLACEBO	P valor*
FB1 (ml/min/100ml)	0,15 (-0,37 / 0,67)	0,01 (-0,38 / 0,44)	0,27	8,2 (-18,4 / 49,5)	0,4 (-23,7 / 31,6)	0,23
FPH primeiro (ml/min/100ml)	0,35 (-3,18 / 3,53)	-1,02 (-4,08 / 2,61)	0,14	5,8 (-34,8 / 49,4)	-11,5 (-38,7 / 31)	0,19
FPH (ml/min/100ml)	-0,1 (-1,86 / 1,34)	-0,84 (-1,96 / 0,69)	0,16	-2,6 (-35,3 / 34,3)	-18,5 (-36,3 / 17,9)	0,24
Delta % (FPH-FB1) (ml/min/100ml)	-44,92 (-121 / 53)	-48,34 (-175 / 58)	0,42	-39 (-67 / 49)	-31 (-68 / 47)	0,81
FB2 (ml/min/100ml)	0,1 (-0,46 - 0,59)	-0,03 (-0,39 / 0,42)	0,42	7,1 (-23,2 / 50,8)	-2,3 (-20,3 / 40,9)	0,42
FPN (ml/min/100ml)	0,24 (-0,24 - 0,77)	0 (-0,41 / 0,56)	0,25	15,7 (-13,3 / 73,3)	0 (-18,6 / 47,9)	0,3
Delta % (FPN-FB2)	8,37 (-10,3 - 25,6)	0,84 (-11,7 / 24,7)	0,35	-82,5 (-152 / -42)	-62,5 (-150 / 8,8)	0,19
PAS (mm Hg)	-1 (-5 / 4)	1 (-5 / 6)	0,89	-0,83 (-4,3 / 3,4)	0,72 (-4,5 / 5,3)	0,81
PAD (mm Hg)	-1 (-4 / 3)	0 (-4 / 3)	0,92	-1,27 (-5,9 / 4,5)	0 (-6,2 / 4,9)	0,97
PAM (mm Hg)	0 (-4 / 3)	0 (-5 / 4)	0,79	0 (-4,8 / 3,1)	0 (-5,8 / 5,5)	0,82
PP	1 (-3 / 4)	0 (-3 / 3)	0,61	2,08 (-5,7 / 8,2)	0 (-6 / 6,2)	0,59
FC (bpm)	-1 (-5 / 2)	-2 (-5 / 2)	0,54	-1,28 (-7 / 3,1)	-2,01 (-6,04 / 2,9)	0,51
PAS média vigília (mm Hg)	-1 (-6 / 5)	-1 (-6 / 5)	0,85	-0,88 (-5,1 / 3,8)	-0,37 (-4,5 / 4,8)	0,89
PAD média vigília (mm Hg)	-1 (-5 / 3)	0 (-5 / 5)	0,74	-1,16 (-6,2 / 3,9)	0 (-6,4 / 5,7)	0,8
PAS média sono (mm Hg)	1 (-6 / 6)	1 (-5 / 7)	0,9	0,84 (-5,1 / 5,3)	0,84 (-4,7 / 6)	0,97
PAD média sono (mm Hg)	0,5 (-0,4 / 4)	0 (-6 / 4)	0,46	0,65 (-5,9 / 6,1)	0 (-8,5 / 6,6)	0,48
DNS (%)	-0,81 (-5,63 / 3,29)	-1,02 (-4,38 / 3,92)	0,72	-25 (-88 / 47)	-25,2 (-86 / 35)	0,89
DND (%)	-2,55 (-5,8 / 6,21)	-0,05 (-4,41 / 5,53)	0,22	-19 (-62 / 76)	-8,3 (-37 / 61)	0,69
SDNN (ms)	5,24 (-8,8 / 28,8)	-0,1 (-15,5 / 28,8)	0,25	16,3 (-19,3 / 63,1)	0,69 (-26,3 / 59,5)	0,18
SDANN (ms)	6,41 (-12,4 / 33,9)	-3,15 (-27,4 / 31,7)	0,15	23,7 (-18,1 / 91,1)	-8,1 (-33,2 / 77,2)	0,13
pNN50 (%)	-0,11 (-5,7 / 8,4)	0,04 (-3,2 / 7,9)	0,6	-4,5 (-57 / 522)	2,6 (-53 / 402)	0,97
VLF (ms ²)	115 (-356 / 1275)	172 (-539 / 811)	0,91	23 (-40 / 179)	16 (-37 / 122)	0,76
LF (ms ²)	63 (-71 / 811)	-15 (-348 / 607)	0,28	22 (-31 / 172)	-8,5 (-57 / 230)	0,27
HF (ms ²)	121 (-146 / 1687)	-50 (-486 / 483)	0,037	49 (-36 / 277)	-5,7 (-52 / 274)	0,095
LF/HF	-0,06 (-0,56 / 0,38)	-0,03 (-0,56 / 0,38)	0,84	-9 (-38 / 52,8)	-3,9 (-43,3 / 44,8)	0,67
RMSSD	7,1 (-12,3 / 34,9)	-3,14 (-27,4 / 20,6)	0,084	25,3 (-18,1 / 91,1)	-8,1 (-33,1 / 67,8)	0,081

Tabela 8- Estatísticas comparativas dos deltas absolutos e relativos dos parâmetros endoteliais, pressóricos e autonômicos dos grupos paroxetina e placebo (conclusão)

FC (bpm)	-1,4 (- 5,9 / 2,5)	-0,68 (-5,2 / 2,3)	0,81	-2,1 (-9,5 / 4,4)	-1,2 (-7,7 / 3,8)	0,79
----------	--------------------	--------------------	------	-------------------	-------------------	------

Legenda: Dados expressos em mediana e amplitude interquartil.*Teste de Mann-Whitney. Fluxo basal 1 (FB1) e 2 (FB2); fluxo pós hiperemia (FPH); fluxo pós nitroglicerina (FPN); pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD); pressão arterial média (PAM); pressão de pulso (PP); frequência cardíaca (FC); descenso noturno sistólico (DNS); descenso noturno diastólico (DND); desvio padrão de todos os IRR normais gravados em um intervalo de tempo, em inglês, *standard deviation of the N-N interval* (SDNN); desvio padrão das médias dos IRR normais, a cada cinco minutos em um intervalo de tempo, em inglês, *standard deviation of the average N-N interval* (SDANN); raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre IRR normais adjacentes em um intervalo de tempo, em inglês, *square root of the mean squared differences of successive N-N intervals* (RMSSD); porcentagem dos IRR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms, em inglês, *proportion derived by dividing NN50 by the total number of N-N intervals* (pNN50); componente de alta frequência, em inglês, *high frequency* (HF); componente de baixa frequência, em inglês, *low frequency* (LF); componente de muito baixa frequência, em inglês, *very low frequency* (VLF); razão entre LF e HF (LF/HF).

Fonte: A autora, 2019.

A nota dos fogachos se correlacionou de forma inversa com a média do fluxo pós hiperemia reativa (FPH) na amostra total ($r = -0,178$, $p = 0,034$), porém após ajuste para os níveis de E2, a correlação não se manteve ($r = -0,160$, $p = 0,058$). O mesmo ocorreu em relação à nota dos fogachos e PAS média sono na amostra total, em que houve correlação direta significativa ($r = 0,212$, $p = 0,019$), que após ajuste para os níveis de E2, perdeu a significância estatística ($r = 0,179$, $p = 0,051$). Ainda, pode-se observar uma correlação inversa da nota dos fogachos com o componente autonômico de baixa frequência LF ($r = -0,175$, $p = 0,038$), que após ajuste para E2, não manteve a significância estatística ($r = -0,133$, $p = 0,11$) (Tabela 9).

Tabela 9- Correlações entre nota dos fogachos e parâmetros endoteliais, pressóricos e autonômicos sem e com ajuste para os níveis de estradiol para os correspondentes momentos e deltas na amostra total

	Nota dos fogachos															
	Pré		Pré ajustado para E2		Pós		Pós ajustado para E2		Delta absoluto		Delta absoluto ajustado para E2		Delta relativo		Delta relativo ajustado para E2	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
FPH (ml/min)	-0,006	0,95	-0,027	0,75	-0,178	0,034	-0,16	0,058	-0,031	0,71	-0,012	0,89	-0,057	0,5	-0,025	0,77
PAS ms (mm Hg)	0,212	0,019	0,179	0,051	0,099	0,28	0,104	0,26	0,018	0,84	0,001	0,99	0,033	0,72	-0,003	0,97
LF (ms2)	0,031	0,71	-0,094	0,27	0,038	0,66	0,025	0,76	-0,175	0,038	-0,133	0,11	<i>-0,152</i>	<i>0,071</i>	-0,094	0,27

Legenda: Coeficiente de Spearman (*r*); nível descritivo (*p*); estradiol (E2); fluxo pós hiperemia (FPH); pressão arterial sistólica (PAS); componente de baixa frequência, em inglês, *low frequency* (LF).

Fonte: A autora, 2019.

Já o delta dos níveis de E2 apresentou correlação direta significativa com os deltas absoluto e relativo do fluxo basal (FB1) e com os deltas do fluxo pós-hiperemia reativa (FPH) na amostra total. Os níveis de E2 pré-intervenção se correlacionaram de maneira inversa com os níveis de PAS média em vigília. Os níveis de E2 pós-intervenção se correlacionaram de forma direta com o pNN50 e os deltas absoluto e relativo do E2 se correlacionaram de forma direta com HF, SDNN e VLF (Tabela 10).

Tabela 10 – Correlação entre os níveis de estradiol com parâmetros endoteliais, pressóricos e autonômicos para os momentos pré, pós-intervenção e deltas na amostra total (continua)

	E2							
	Pré		Pós		Delta absoluto		Delta relativo	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
FB1 (ml/min/100 ml)	0,105	0,21	0,104	0,22	0,202	0,016	0,191	0,023
FPH primeiro (ml/min/100 ml)	0,036	0,67	-0,012	0,89	0,125	0,14	0,112	0,18
FPH (ml/min/100 ml)	0,107	0,2	0,075	0,37	0,204	0,015	0,171	0,042
Delta % (FPH-FB1) (ml/min/100 ml)	0,041	0,63	-0,067	0,43	0,07	0,41	0,0004	0,99

Tabela 10 – Correlação entre os níveis de estradiol com parâmetros endoteliais, pressóricos e autonômicos para os momentos pré, pós-intervenção e deltas na amostra total (conclusão)

FB2 (ml/min/100 ml)	0,046	0,59	0,071	0,4	0,135	0,11	0,139	0,099
FPN (ml/min/100 ml)	0,014	0,87	0,04	0,64	0,138	0,1	0,125	0,14
Delta % (FPN-FB2)	-0,074	0,38	0,012	0,89	0,004	0,96	-0,038	0,65
PAS (mm Hg)	-0,17	0,058	-0,056	0,53	0,056	0,53	0,03	0,74
PAD (mmHg)	-0,129	0,15	-0,018	0,84	-0,041	0,65	-0,079	0,38
PAM (mm Hg)	-0,152	0,09	-0,038	0,67	0	0,99	-0,029	0,75
PP	-0,118	0,19	-0,048	0,59	0,148	0,099	0,137	0,13
FC (bpm)	-0,088	0,33	-0,091	0,31	0,005	0,96	-0,001	0,99
PAS média vigília (mm Hg)	-0,191	0,033	-0,036	0,69	0,082	0,36	0,058	0,52
PAD média vigília (mm Hg)	-0,127	0,16	0,001	0,99	-0,009	0,92	-0,037	0,68
PAS média sono (mm Hg)	-0,131	0,15	-0,037	0,69	0,047	0,61	0,015	0,87
PAD média sono (mm Hg)	-0,105	0,25	-0,038	0,68	-0,011	0,9	-0,051	0,58
DNS (%)	-0,082	0,37	-0,026	0,77	0,038	0,68	0,047	0,61
DND (%)	-0,025	0,79	0,015	0,87	0,02	0,83	-0,016	0,86
SDNN (ms)	-0,002	0,99	0,035	0,68	0,162	0,054	0,174	0,038
SDANN (ms)	-0,021	0,8	0,07	0,41	0,147	0,081	0,16	0,057
pNN50 (%)	-0,014	0,87	0,177	0,035	0,016	0,85	0,089	0,29
VLF (ms ²)	0,107	0,21	0,007	0,94	0,134	0,11	0,176	0,036
LF (ms ²)	0,052	0,54	0,073	0,39	0,129	0,13	0,151	0,074
HF (ms ²)	0,009	0,91	0,13	0,12	0,192	0,022	0,191	0,022
LF/HF	0,016	0,85	-0,094	0,27	-0,053	0,53	-0,025	0,77
RMSSD	-0,019	0,83	0,076	0,37	0,139	0,099	0,159	0,059
FC (bpm)	-0,061	0,47	-0,103	0,22	-0,037	0,66	-0,038	0,65

Legenda: Coeficiente de Spearman (r); nível descritivo (p); estradiol (E2); Fluxo basal 1 (FB1) e 2 (FB2); fluxo pós hiperemia (FPH); fluxo pós nitroglicerina (FPN); pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD); pressão arterial média (PAM); pressão de pulso (PP); frequência cardíaca (FC); descenso noturno sistólico (DNS); descenso noturno diastólico (DND); desvio padrão de todos os IRR normais gravados em um intervalo de tempo, em inglês, *standard deviation of the N-N interval* (SDNN); desvio padrão das médias dos IRR normais, a cada cinco minutos em um intervalo de tempo, em inglês, *standard deviation of the average N-N interval* (SDANN); raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre IRR normais adjacentes em um intervalo de tempo, em inglês, *square root of the mean squared differences of successive N-N intervals* (RMSSD); porcentagem dos IRR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms, em inglês, *proportion derived by dividing NN50 by the total number of N-N intervals* (pNN50); componente de alta frequência, em inglês, *high frequency* (HF); componente de baixa frequência, em inglês, *low frequency* (LF); componente de muito baixa frequência, em inglês, *very low frequency* (VLF); razão entre LF e HF (LF/HF).

Fonte: A autora, 2019.

5 DISCUSSÃO

As pacientes incluídas neste estudo apresentaram mediana de idade de 54 anos, a mesma mediana de idade de dois ensaios clínicos randomizados que demonstraram redução de frequência e intensidade dos fogachos com paroxetina na dose de 7,5 mg (94). O IMC mediano de 28,0 apresentado pelas pacientes desta tese foi o IMC observado em vários outros estudos com mulheres na faixa etária estudada (94, 117) e representa a média de IMC da população feminina brasileira nesta idade (118). A nota mediana dos fogachos foi 8/10 em ambos os grupos, o que reflete uma amostra homogênea de pacientes muito sintomáticas. Em outros trabalhos que avaliaram a frequência e gravidade dos fogachos através de diários e escores, as pacientes incluídas também se apresentaram muito sintomáticas, com média de 6 a 7 episódios de fogachos por dia (95). A mediana de escolaridade de 11 anos nesta amostra está em acordo com dados do IBGE de 2015, em que 13,3% das mulheres brasileiras tem de 8 a 10 anos de estudo, 31,4%, entre 11 e 14 anos e 14,3%, 15 ou mais (119).

Neste estudo, em mulheres sintomáticas na pós-menopausa recente, observamos redução significativa dos fogachos tanto no grupo paroxetina quanto no grupo placebo, sem diferença significativa entre eles (redução de 39,6% com paroxetina vs. 32,4% com placebo, $p=0,21$). Esta magnitude está de acordo com o descrito por Carroll *et al.* em artigo de revisão sobre o efeito da paroxetina no tratamento de sintomas vasomotores, em que seu uso durante 6-12 semanas foi associado a uma redução na frequência de fogachos de 33-67%, comparado a uma redução de 13,7%-37,8% com o placebo (13).

Embora muitos estudos tenham sido feitos com a paroxetina (94-96), que levaram inclusive à sua aprovação pelo FDA como tratamento não hormonal eficaz para os sintomas vasomotores (12), seu mecanismo de ação e benefícios cardiovasculares na menopausa ainda são desconhecidos. A paroxetina é um ISRS e a serotonina, um regulador conhecido do tônus vascular. Entre os mecanismos de ação nos fogachos propostos até o momento está uma menor vasodilatação periférica e uma maior vasodilatação central, o que aumentaria a zona termoneutra (33). Algumas hipóteses para redução dos fogachos com placebo são uma menor atividade beta- adrenérgica do coração e alterações em respostas metabólicas em diferentes regiões cerebrais, inclusive com possível inibição de receptação de serotonina e consequente modulação da reatividade vascular (120).

A presença de fogachos foi associada de forma independente a diferentes marcadores de risco cardiovascular na pós-menopausa recente, como à disfunção endotelial, o primeiro

sinal de risco cardiovascular (14). Segundo Thuston *et al.*, que avaliaram 272 mulheres de 40 a 60 anos na peri e na pós-menopausa, a frequência de fogachos (avaliada por monitor de condutância cutânea) foi associada à pior função endotelial à ultrassonografia (51). A presença de fogachos também foi associada ao aumento espessura médio-intimal da carótida (24), bem como diretamente ao risco de eventos cardíacos em mulheres mais idosas (9,11) porém os estudos existentes até o momento são observacionais e não permitem estabelecer uma relação causa-efeito.

Neste estudo realizamos uma intervenção com paroxetina e placebo em menopausadas sintomáticas recentes, que reduziu fogachos. Pela primeira vez pudemos aferir que a redução dos fogachos por si só, seja por tratamento não hormonal ou por placebo, não se refletiu em benefício vascular avaliado pela função endotelial na pletismografia, tornando pouco provável que o sintoma vasomotor em si seja o responsável direto pela disfunção endotelial.

A este estudo se associam os achados da maioria dos estudos com outros ISRS, como sertralina, fluoxetina e citalopram em pacientes com depressão que não mostraram efeitos sobre a DFM (121, 122). A DFM ou vasodilatação endotélio-dependente é o principal parâmetro pletismográfico utilizado para avaliar através do estresse de cisalhamento, a capacidade de produção de NO pelo endotélio, ou seja, a funcionalidade do endotélio. Um estudo demonstrou melhora da DFM com o uso de sertralina em pacientes com doença cardiovascular estabelecida, porém a amostra foi composta de homens (22%) e mulheres sem status menopáusico especificado (123). Estudo com venlafaxina 75 mg ao dia administrada por 8 semanas em 31 mulheres mostrou redução de perfusão microvascular cutânea em laser Doppler com iontoforese após administração de acetilcolina, mas não após nitroprussiato. Este estudo não teve grupo controle e também não avaliou os níveis de E2 das pacientes incluídas (124). A serotonina pode ter ação vasodilatadora em indivíduos saudáveis (por ação predominante em receptores 5HT_{2A}) ou vasoconstritora (por ação em receptores 5 HT_{1A}) naqueles com dano endotelial (125-127). Estudo com paroxetina em cultura de células endoteliais expostas a altos níveis de glicose mostrou que a paroxetina foi capaz de reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio mitocondriais, a oxidação de proteínas mitocondriais e o dano do DNA nuclear e mitocondrial, sem interferir com o transporte de elétrons. Tal relato foi único entre os ISRS e pode ser atribuído a um potencial efeito antioxidante da paroxetina. Porém até o momento, não há dados publicados que avaliem paroxetina e função endotelial *in vivo* (128).

A disfunção endotelial presente na menopausa recente é um marcador da saúde vascular prejudicada mais provavelmente pelo hipoestrogenismo (15,79). A terapia

estrogênica mostrou promover melhora da disfunção endotelial e redução de eventos cardiovasculares na dependência da idade e tempo de menopausa (15,129) além dos seus benefícios universalmente reconhecidos sobre a síndrome climatérica e sobre a preservação da massa óssea. O benefício cardiovascular do estrogênio seria mediado principalmente pela ação genômica não clássica do E2 em receptores endoteliais estrogênicos do tipo α estimulando a eNOS e a produção de NO (20). Isto se refletiria em um aumento na vasodilatação endotélio-dependente (15). Além da regulação dos fatores derivados do endotélio (NO), o E2 também regula os níveis de cálcio intracelular e a sensibilidade da musculatura lisa dos vasos ao cálcio, o que se traduz em aumento da vasodilatação endotélio-independente (130).

Neste estudo observamos que os níveis de E2 endógenos, mesmo que baixos, pareceram ser os responsáveis diretos pela função endotelial encontrada nos dois grupos, sobrepondo inclusive o efeito da intensidade dos fogachos. Na avaliação pré-intervenção os níveis de E2 foram significativamente menores no grupo paroxetina e este grupo apresentou menor fluxo pós-hiperemia reativa e menor variação do fluxo pós-hiperemia reativa em relação ao basal, comparado com o grupo placebo. Já na avaliação pós-intervenção, houve queda dos níveis de E2 nos dois grupos que se refletiu em menor resposta à hiperemia reativa em ambos. Ainda, o delta dos níveis de E2 apresentou correlação direta significativa com os deltas absoluto e relativo do fluxo basal e com os deltas do fluxo pós-hiperemia reativa na amostra total. Finalmente, após ajuste para os níveis de E2, a correlação inversa da nota dos fogachos com a média do fluxo pós hiperemia reativa na amostra total não manteve significância estatística.

A associação de disfunção endotelial e a queda do E2 que ocorre tanto na menopausa natural quanto cirúrgica está bem estabelecida. Em estudo que avaliou mulheres na pós-menopausa que não faziam uso de terapia estrogênica, os níveis de E2 endógenos se correlacionaram de forma positiva com os níveis de NO (131).

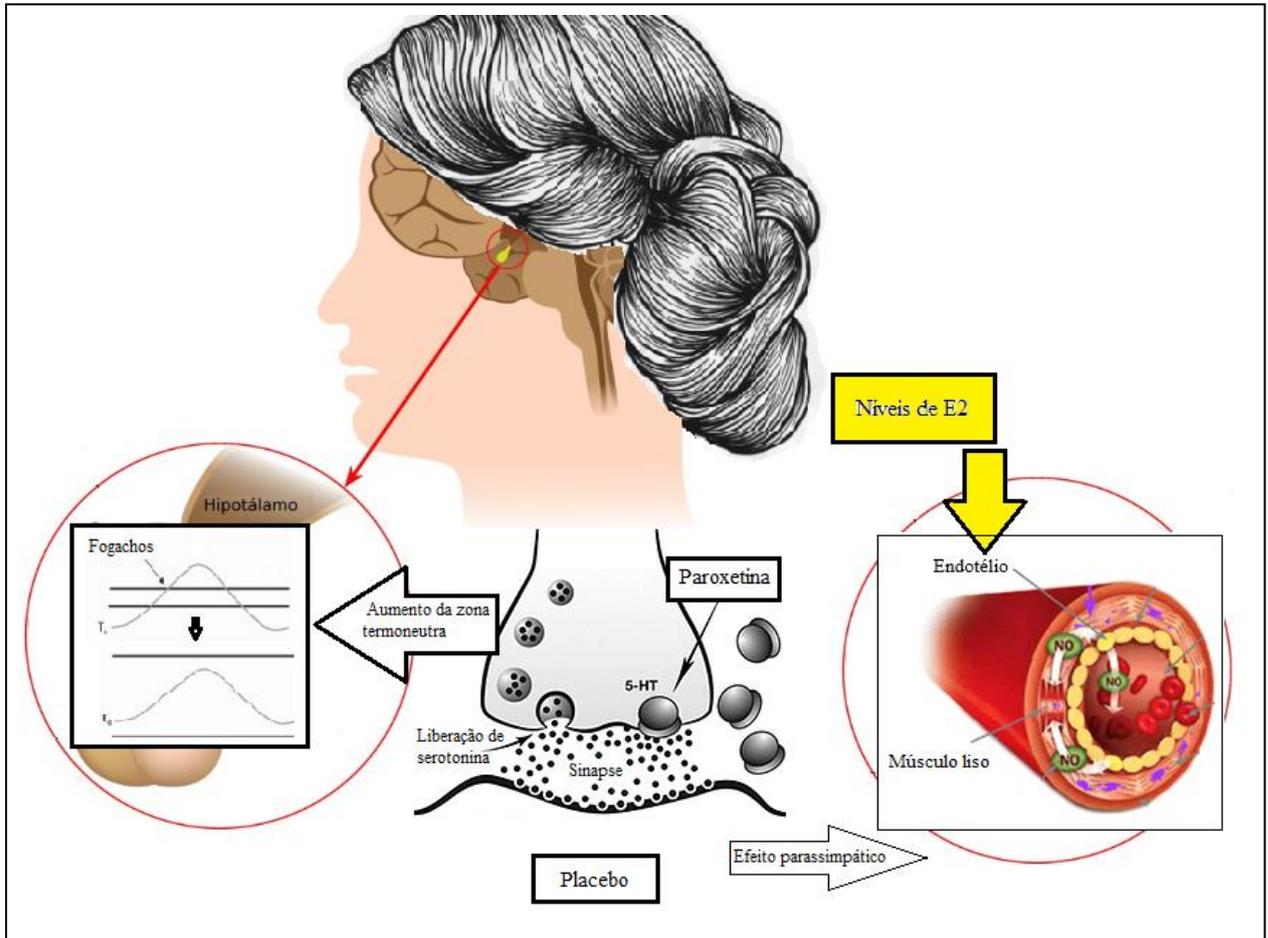
Em relação a hipertensão arterial, neste estudo os níveis de E2 endógenos também pareceram ser os responsáveis diretos pelo comportamento da PAS no sono e da vigília. Houve perda da correlação direta inicialmente observada entre nota de fogachos e PAS média sono na amostra total após ajuste para os níveis de E2. Além disso, os níveis de E2 pré-intervenção se correlacionaram de maneira inversa com os níveis de PAS média da vigília. Os fogachos estão associados a aumento de PAS durante a vigília e o sono, independentemente do tempo de menopausa (57). Em estudo neste mesmo laboratório, os níveis de PAS também foram significativamente maiores nas mulheres sintomáticas (14). O provável mecanismo

associado a ambos é a ação da noradrenalina na zona termoneutra e na vasoconstrição periférica. Uma possível explicação de porque a redução dos fogachos não reduziu os níveis de PAS neste estudo foi o achado não provocado de níveis ainda menores de E2 na pós *vs.* pré intervenção, levando a redução de seus efeitos vasodilatadores (estímulo dos receptores beta-adrenérgicos e inibição alfa-adrenérgica) (132).

A presença e a gravidade dos fogachos foram associadas a maiores velocidades de onda de pulso, que traduzem uma maior rigidez arterial nas mulheres acometidas (133). As células musculares lisas vasculares são inervadas por neurônios autonômicos eferentes, primariamente simpáticos. Alterações na atividade vasoconstritora simpática modificam o tônus vasomotor e promovem efeitos significativos no fluxo sanguíneo (134). Neste estudo, houve no grupo paroxetina aumento do fluxo basal e pós-nitroglicerina e aumento da resposta à nitroglicerina, que refletem ação periférica da paroxetina na parede dos vasos. Nesse sentido, os efeitos vasculares periféricos encontrados pareceram ocorrer através de modulação autonômica parassimpática da musculatura lisa pela droga. O mesmo efeito de estímulo vagal pareceu se refletir no componente HF do eletrocardiograma após o uso de paroxetina.

Neste estudo, a redução dos fogachos com a paroxetina e com o placebo na pós-menopausa recente pareceu ocorrer por efeitos predominantes no sistema nervoso central mais que pelos efeitos periféricos (Figura 3). Embora se saiba que na menopausa os fogachos estejam relacionados à queda dos níveis de E2 e que a terapia com E2 praticamente elimina os fogachos, não se observou diferença significativa entre os níveis de E2 plasmático e a ocorrência de fogachos (135) e não há diferença entre os níveis plasmáticos de E2 entre mulheres sintomáticas ou assintomáticas (136). Isto sugere um mecanismo central, que apesar de relacionado à queda dos níveis de E2 é essencialmente regulado pelos níveis de noradrenalina e de serotonina e vai secundariamente afetar a periferia que pode responder de forma mais ou menos intensa dependendo de sua saúde vascular, promovendo maiores ou menores sintomas vasomotores. O aumento dos níveis de noradrenalina central, desencadeado por um declínio dos receptores pré-sinápticos inibitórios da região pré-óptica do hipotálamo e a redução da síntese de serotonina causam um estreitamento na zona termoneutra (32). A paroxetina atenua este desbalanço aumentando os níveis de serotonina nas fendas sinápticas.

Figura 3 - Possíveis ações centrais (aumento da zona termoneutra no hipotálamo) e periféricas (modulação parassimpática no músculo liso vascular) da paroxetina e do placebo na redução dos fogachos



Legenda: 5-hidroxitriptamina (5-HT) ou serotonina; óxido nítrico (NO); estradiol (E2).

Nota: Os níveis de E2 pareceram ser responsáveis diretos pela função endotelial neste estudo.

Fonte: A autora, 2019.

Há evidências de que a redução na VFC, por aumento do tônus simpático e redução do tônus vagal na menopausa, estaria relacionada aos fogachos e a aumento do risco cardiovascular (54). Além disso, menor VFC pode prejudicar a adaptação a situações estressoras e estão associados à maior suscetibilidade à morte súbita, além de maior mortalidade após um infarto agudo do miocárdio, por exemplo (137). Alguns estudos, entretanto, não mostram qualquer associação de fogachos e alterações na VFC (44,45).

Neste estudo, houve um aumento do HF no eletrocardiograma de 10 minutos, refletindo aumento do tônus vagal no grupo paroxetina. Em estudo que avaliou paroxetina em doses diárias superiores a 40 mg por 35 dias para transtorno depressivo houve redução da

VFC (138). Em doses altas (≥ 40 mg/d), a paroxetina age como inibidor de recaptção de serotonina e noradrenalina e se caracteriza por potência anticolinérgica (139). 103 participantes da coorte do projeto ELSA- Brasil que incluiu homens e mulheres de 35 a 74 anos de 6 capitais brasileiras apresentaram também reduções leves a moderadas da VFC com o uso de paroxetina, entretanto, o estudo não menciona a dose utilizada por estes indivíduos (140). A baixa dose de paroxetina utilizada nesta tese poderia justificar este achado discordante, além de que todas as mulheres incluídas nesta análise apresentavam fogachos na avaliação pré-intervenção, condição associada a aumento do tônus simpático e redução do tônus vagal (54). A queda do HF no grupo placebo observada à análise dos deltas pode ser explicada pela queda dos níveis de E2 nos dois grupos, que foram mais significativas no grupo placebo. De fato, após ajuste para os níveis de E2, há perda da significância estatística no HF no grupo paroxetina ($p= 0,037$ vs. $p= 0,44$). A queda dos níveis de E2 que ocorreu nos dois grupos na pós-intervenção pareceu sobrepor os efeitos da paroxetina no tônus vagal. Corroborando esta hipótese, os níveis de E2 pós-intervenção neste estudo se correlacionaram de forma direta com o pNN50 e os deltas absoluto e relativo do E2 se correlacionaram de forma direta com HF, SDNN e VLF, componentes que representam predomínio parassimpático. Menores níveis de E2 independentemente dos fogachos, estiveram associados à redução do tônus vagal e aumento do tônus simpático em estudo que comparou mulheres pré vs. pós-menopausa (141). A TH com E2 parece reverter este desbalanço (142).

A má qualidade do sono e os distúrbios de humor são frequentes na menopausa e se correlacionam com a gravidade dos fogachos. Tanto o uso de E2 transdérmico quanto de estrógenos equinos conjugados melhoraram a qualidade do sono, avaliada através do questionário de Pittsburgh, em mulheres que participaram do estudo Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) (143). A TH também contribuiu para a melhora de sintomas depressivos em estudo de revisão (144), porém não teve efeito sobre ansiedade e depressão em ensaio clínico randomizado com E2 oral em baixa dose controlado por placebo (145). Neste estudo, a nota subjetiva de sintomas psíquicos como ansiedade, irritabilidade e nervosismo e a pontuação no IKB (índice que além de ondas de calor, também avalia impaciência, nervosismo, depressão, cansaço e insônia) reduziram de forma significativa tanto no grupo paroxetina quanto no grupo placebo. Houve melhora da qualidade do sono pelo PSQI- BR em ambos os grupos, porém aumento significativo das horas de sono ocorreu apenas no grupo placebo, à avaliação subjetiva. Em estudo que avaliou paroxetina 7,5 mg comparada à placebo em mais de 1000 mulheres com fogachos na menopausa, houve redução significativa do número de despertares noturnos atribuídos aos sintomas vasomotores e

aumento da duração do sono (96). Entretanto, não foi demonstrada alteração na latência do sono, contrariando os achados desta tese. Estes dados são corroborados por um estudo piloto que utilizou paroxetina 20 mg por 5 semanas para pacientes com neoplasia maligna de mama que apresentavam fogachos e outros sintomas climatéricos, em que os autores observaram melhora da qualidade do sono, avaliada pelo PSQI, da fadiga e dos sintomas depressivos (146).

Os níveis de serotonina têm um importante papel no sono, no humor, na fadiga e no estresse. A redução significativa na percepção do estresse encontrada nos dois grupos avaliados pode ser explicada pela complexa interação entre o sistema serotoninérgico e o eixo límbico-hipotálamo-hipófise-adrenal que ocorre no hipocampo, na amígdala, no córtex pré-frontal e nos núcleos paraventriculares hipotalâmicos (147). Existem dados consistentes na literatura sobre o efeito placebo nos distúrbios do sono avaliados pelo PSQI (148, 149) e na percepção do estresse, avaliada pelo PSS (150), que ratificam os resultados encontrados neste estudo.

Os efeitos colaterais reportados com maior frequência nos estudos com paroxetina incluem sonolência, fadiga, cefaleia, náusea, aumento de apetite, constipação, boca seca, insônia e ganho de peso (94,95,146). Neste estudo, observou-se aumento significativo de IMC no grupo paroxetina, entretanto, o aumento médio absoluto foi mínimo e não foi acompanhado de aumento na CA. Em ensaio clínico randomizado controlado por placebo, por outro lado, o uso de paroxetina em baixa dose por 24 semanas não foi associado a ganho de peso ou disfunção sexual (97). Em relação aos demais efeitos colaterais relatados, não houve diferenças significativas entre os grupos. Outros estudos que também avaliaram paroxetina em baixas doses para o tratamento de fogachos na menopausa também não encontraram efeitos colaterais significativos, comparados ao placebo (94,95).

Como pontos fortes de nosso estudo podemos destacar o desenho utilizado para esclarecer a associação emergente de fogachos e risco cardiovascular, com enfoque em disfunção endotelial, tema desta tese, em vista da alta prevalência de fogachos nas mulheres na peri e na pós-menopausa e da DCV como primeira causa de mortalidade na pós-menopausa. Através deste estudo prospectivo e duplo cego, controlado por placebo, alcançamos o objetivo principal desta tese: determinar se a redução de fogachos por mecanismos não hormonais tem ou não impacto na melhora da função endotelial, e conseguimos executá-lo em dois grupos, por tratamentos diferentes. O conhecimento aqui obtido de que os níveis de E2 parecem ser os principais responsáveis pela função endotelial tem extrema relevância, já que reforça a importância de preferir a TH para aquelas pacientes

que tenham indicação de utilizá-la (obedecendo a janela de oportunidade, as vias e doses mais adequadas para cada caso) e não apresentem contraindicações à mesma. Neste estudo os fogachos são sinalizadores do hipoestrogenismo, mas o que de fato pareceu causar disfunção endotelial foram os baixíssimos níveis de estrogênio e não os fogachos por si só. Ainda, este foi o primeiro estudo, segundo nosso conhecimento, a avaliar o efeito da intervenção não hormonal na função endotelial.

Possíveis limitações deste estudo são a vulnerabilidade que variáveis subjetivas apresentam, como quantificação dos fogachos, libido e sintomas psíquicos, embora as escalas utilizadas sejam validadas. Além disso, dados como tempo de hipoestrogenismo são passíveis de viés de memória.

CONCLUSÃO

Em conclusão, houve redução significativa dos fogachos tanto no grupo paroxetina quanto no grupo placebo. Porém a redução dos fogachos *per se* após paroxetina ou placebo não implicou em melhora da função endotelial e sim pareceu ocorrer por efeito predominante no sistema nervoso central.

Mesmo em níveis endógenos baixos, compatíveis com pós-menopausa, menores níveis de E2 (pré-tratamento no grupo paroxetina comparado ao grupo placebo; pós intervenção nos dois grupos, mais importante no grupo placebo, comparados à avaliação basal) se refletiram em menores fluxos na hiperemia reativa e, portanto, uma pior função endotelial, a despeito da redução dos fogachos em ambos os grupos.

Os níveis de E2 pareceram ser responsáveis diretos pela função endotelial neste estudo.

Após redução dos fogachos pelo tratamento com paroxetina houve aumento dos componentes HF e pNN50 na análise de variabilidade de frequência cardíaca e aumento da vasodilatação endotélio-independente à pletismografia, avaliada através da resposta vascular à nitroglicerina, que traduz a integridade da parede vascular frente a estímulos mediados pelo SNA. Diferentemente do tratamento com placebo, a paroxetina pareceu modular o sistema nervoso autônomo levando a um aumento do tônus parassimpático, o que pode trazer algum benefício além da mera redução de sintomas em mulheres na pós-menopausa.

REFERÊNCIAS

- 1- WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s. Geneva, WHO technical report series; 1996, 866, 1-107.
- 2- Hunter MS. Emotional well-being, sexual behaviour and hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1990;12:299-314.
- 3- Maturana MA, Irigoyen MC, Spritzer PM. Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts. *Clinics*.2007;62:77-86.
- 4- Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G et al Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension*. 1996;28:575-82.
- 5- Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, Chatzikyriakidou A, Calis KA, Makrigiannakis A et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Mar;95(3):1199-206.
- 6- Lambrinoudaki I, Augoulea A, Armeni E, Rizos D, Alexandrou A, Creatsa M et al. Menopausal symptoms are associated with subclinical atherosclerosis in healthy recently postmenopausal women. *Climacteric*. 2012 Aug;15(4):350-7.
- 7- National Institutes of Health State of the Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med*. 2005;142(12):1003-13.
- 8- MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002978.
- 9- Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, Anderson GL. Lessons learned from the women's health initiative trials of menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol*. 2013; 121(1):172-6.
- 10- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principle results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33
- 11- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
- 12- Orleans RJ, Li L, Kim MJ, Guo J, Sobhan M, Soule L, Joffe HV. FDA Approval of Paroxetine for Menopausal Hot Flashes. *N Engl J Med* 2014; 370:1777-9 May 8, 2014.

- 13- Carroll DG, Lisenby KM, Carter TL. Critical appraisal of paroxetine for the treatment of vasomotor symptoms. *Int J Womens Health*. 2015 June 18;7:615-24.
- 14- Silveira JS, Clapauch R, Souza Md, Bouskela E. Hot flashes: emerging cardiovascular risk factors in recent and late postmenopause and their association with higher blood pressure. *Menopause*. 2016 Aug;23(8):846-55.
- 15- Clapauch R, Mecnas AS, Maranhão PA, Bouskela E. Early postmenopausal women with cardiovascular risk factors improve microvascular dysfunction after acute estradiol administration. *Menopause*. 2012, v. 19, p. 672-9.
- 16- Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D et al. Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3478-83
- 17- Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989. p. 134-55.
- 18- Dennerstein L, Lehert P, Guthrie J. The effects of the menopausal transition and biopsychosocial factors on well-being. *Arch Women Ment Health*. 2002; 5:15-22.
- 19- Pines A. Circadian rhythm and menopause. *Climacteric*. 2016 Dec;19(6):551-2.
- 20- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340:1801-11.
- 21- Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric*. 2007;10 (1):19–24.
- 22- Kupperman HS, Blatt MH, Wiesbader H, Filler W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol Metab*. 1953; 13:688-703.
- 23- Wigoda MM, Filippo Jr RB, Gomes MA, Clapauch R. Monitorizando a Terapia de Reposição Estrogênica (TRE) na Menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999, 43/5: 336-43.
- 24- Gold EB, Block G, Crawford S, Lachance L, FitzGerald G, Miracle H, Sherman S. Lifestyle and demographic factors in relation to vasomotor symptoms in midlife women: baseline results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am J Epidemiol*. 2004;159:1189–99.
- 25- Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;592:52-86.
- 26- Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23:1507–13.
- 27- Feldman BM, Voda A, Groseth E. The prevalence of hot flash and associated variables among perimenopausal women. *Res Nurs Health*. 1985;8:261–8.

- 28- Sturdee DW. The menopausal hot flush--anything new? *Maturitas*. 2008 May 20;60(1):42-9.
- 29- Kronenberg F. Hot flashes: phenomenology, quality of life, and search for treatment options. *Exp Gerontol*. 1994 May-Aug; 29(3-4):319-36.
- 30- Santoro N. Symptoms of menopause: hot flushes. *Clin Obstet Gynecol*. 2008 Sept; 51(3):539-48.
- 31- Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res*. 2002; 57:257-75.
- 32- Freedman RR. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol*. 2001;13:453–64.
- 33- Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now. *Climacteric*. 2011;14(5):515–28.
- 34- Rance N, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol*. 2013 Aug; 34(3): 10.1016.
- 35- Jayasena CN, Comninou AN, Stefanopoulou E, et al. Neurokinin B administration induces hot flushes in women. *Sci Rep* 2015; 5: 8466.
- 36- Crandall CJ, Manson JAE, Hohensee C, et al. Association of genetic variation in the tachykinin receptor 3 locus with hot flashes and night sweats in the Women’s Health Initiative Study. *Menopause* 2017; 24: 252–61.
- 37- Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, Clarke S, Jayasena CN, Nash Z et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flushes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 May 6;389(10081):1809-20.
- 38- Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, Clarke S, Jayasena CN, Mohideen P et al. Neurokinin 3 receptor antagonism rapidly improves vasomotor symptoms with sustained duration of action. *Menopause*. 2018 Aug;25(8):862-9.
- 39- Hubing KA, Wingo JE, Brothers RM, Del Coso J, Low DA, Crandall CG. Nitric oxide inhibition attenuates cutaneous vasodilation but not sweating during the post-menopausal hot flash. *Menopause*. 2010;17(5): 978–82.
- 40- Huang A, Sawaya GF, Vittinghoff E, Lin F, Grady D. Hot flushes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause*. 2009;16(4):639-43
- 41- Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation*. 2008;118(12):1234-40.

- 42- Bechlioulis A, Naka KK, Kalantaridou SN, Kaponis A, Papanikolaou O, Vezyraki P et al. Increased vascular inflammation in early menopausal women is associated with hot flush severity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):E760-4.
- 43- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
- 44- Fishman AP. Endothelium: a distributed organ of diverse capabilities. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 401: 1-8.
- 45- Caramori PR, Zago A. Disfunção endotelial e doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol.* 2000; 75(2):163-72..
- 46- Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller M, Houstin DS. Modulation of vascular smooth muscle cell contraction by the endothelium. *Ann Rev Physiol* 1986; 48: 349-80.
- 47- Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992; 258: 1898-902.
- 48- Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (suppl 4): S1-S4.
- 49- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109:27-32.
- 50- Kannel WB, Hjortland MC, Mcnamara PM, Gordon T. Menopause and Risk of Cardiovascular Disease -The Framingham Study. *Ann Int Med* 1976; 85 (4):447-52.
- 51- Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, von Känel R, Landsittel DP et al. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. *Menopause.* 2018 Nov;25(11):1354-61.
- 52- Lewis MJ, Short AL. Exercise and cardiac regulation: what can electrocardiographic time series tell us? *Scand J Med Sci Sports* 2010; 20: 794-804.
- 53- Deecher DC, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health.* 2007; 10(6):247-57.
- 54- Hoikkala H, Haapalahti P, Viitasalo M, Väänänen H, Sovijärvi AR, Ylikorkala O et al. Association between vasomotor hot flashes and heart rate variability in recently postmenopausal women. *Menopause.* 2010; 17(2):315-20.
- 55- Neufeld IW, Kiselev AR, Karavaev AS, Prokhorov MD, Gridnev VI, Ponomarenko VI et al. Autonomic control of cardiovascular system in pre- and postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2015 Mar 1;16(1):11-20.

- 56- Jones SM, Guthrie KA, LaCroix AZ, Sternfeld B, Landis CA, Reed SD et al. Is heart rate variability associated with frequency and intensity of vasomotor symptoms among healthy perimenopausal and postmenopausal women? *Clin Auton Res*. 2016 Feb;26(1):7-13.
- 57- Gerber LM, Sievert LL, Warren K, Pickering TG, Schwartz JE. Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. *Menopause*. 2007;14(2):308-15.
- 58- Erkal N, Çağlar M, Sahillioglu B, Gulerman C, Guray Y, Korkmaz S et al. Is there any association between mild hypertension and hot flash experience among women? *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(4):409-14.
- 59- Brown DE, Sievert LL, Morrison LA, Rahberg N, Reza A. The Relation between Hot Flashes and Ambulatory Blood Pressure: The Hilo Women's Health Study. *Psychosom Med*. 2011 ; 73(2): 166–72.
- 60- Freedman RR, Woodward S, Sabharwal SC. Alpha 2-adrenergic mechanism in menopausal hot flashes. *Obstet Gynecol*. 1990 Oct;76(4):573-8.
- 61- Alexander JL, Dennerstein L, Woods NF, McEwen BS, Halbreich U, Kotz K et al. Role of stressful life events and menopausal stage in wellbeing and health. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2007;7(11 Suppl):S93–113.
- 62- Jagtap BL, Prasad BS, Chaudhury S. Psychiatric morbidity in perimenopausal women. *Ind Psychiatry J*. 2016 Jan-June;25(1):86-92.
- 63- Wang HX, Leineweber C, Kirkeeide R, Svane B, Schenck-Gustafsson K, Theorell T, et al. Psychosocial stress and atherosclerosis: family and work stress accelerate progression of coronary disease in women. The Stockholm Female Coronary Angiography Study. *J Intern Med* 2007;261(3):245–54.
- 64- Thurston RC, Bromberger J, Chang Y, Goldbacher E, Brown C, Cyranowski JM et al. Childhood abuse or neglect is associated with increased vasomotor symptom reporting among midlife women. *Menopause* 2008;15(1):16–22.
- 65- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S, Ferdousi T. The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. *Menopause*. 2005 May-June;12(3):258-66.
- 66- Parry, BL. Somatic, more than affective, anxiety increases the risk for menopausal hot flashes. *Menopause*. 2011 Feb;18(2):129-32.
- 67- de Zambotti M, Colrain IM, Javitz HS, Baker FC. Magnitude of the impact of hot flashes on sleep in perimenopausal women. *Fertil Steril* 2014;102:1708–15
- 68- Freedman RR, Roehrs TA. Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 2004;82:138–44.

- 69- Bianchi MT, Kim S, Galvan T, White DP, Joffe H. Nocturnal Hot Flashes: Relationship to Objective Awakenings and Sleep Stage Transitions. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(7):1003-9.
- 70- Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med*. 1991 Sep 12;325(11):756-62.
- 71- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288:49-57.
- 72- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1701-12.
- 73- Grimes DA, Lobo RA. Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol*. 2002 Dec;100(6):1344-53.
- 74- Clapauch R, Athayde A, Meirelles RM, Weiss RV, Pardini DP. Hormonal therapy of menopause: 2004 position of the Department of Female Endocrinology and Andrology of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005 June;49(3):449-54.
- 75- Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1221-31.
- 76- Clarkson TB, Appt SE. Controversies about HRT- lessons from monkey models. *Maturitas* 2005; 51(1):64-74.
- 77- Post WS, Goldschmidt-Clermont PJ, Wilhide CC, Heldman AW, Sussman MS, Ouyang P et al. Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 1999;43:985-91.
- 78- Clapauch R, Mecnas AS, Maranhão PA, Bouskela E. Microcirculatory function in postmenopausal women: role of aging, hormonal exposure and metabolic syndrome. *Microvasc Res*. 2009 Dec;78(3):405-12.
- 79- Clapauch R, Mecnas AS, Maranhão PA, Bouskela E. Endothelial-mediated microcirculatory responses to an acute estradiol test are influenced by time since menopause, cumulative hormone exposure, and vasomotor symptoms. *Menopause*. 2010 July;17(4):749-57.
- 80- Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):3975-4011.

- 81- North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012 Mar;19(3):257-71.
- 82- Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, Reed SD, Ensrud KE. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014 July;174(7):1058-66.
- 83- Bair YA, Gold EB, Zhang G, Rasor N, Utts J, Upchurch DM et al. Use of complementary and alternative medicine during the menopause transition: longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2008;15:32-43.
- 84- Li L, Xu L, Wu J, Dong L, Zhao S, Zheng Q. Comparative efficacy of nonhormonal drugs on menopausal hot flashes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Sep;72(9):1051-8.
- 85- *Endocrinologia Feminina e Andrologia*. Clapauch, R. In: Ferreira A, Clapauch R. *Esteróides sexuais usados na terapia hormonal da menopausa*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p 341-53.
- 86- Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, Messing S, DiGrazio W, Thornburg L et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:41-8.
- 87- Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP, Flynn KA, Rowland KM Jr, Graham DL et al. Phase III, randomized, doubleblind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol* 2010;28:641-7.
- 88- Sun Z, Hao Y, Zhang M. Efficacy and safety of desvenlafaxine treatment for hot flashes associated with menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Obstet Invest* 2013;75:255-62.
- 89- Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, Slack R, Iyengar M, Diekmann B et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2831-7.
- 90- Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Sep 8;(9):CD004923.
- 91- Shams T, Firwana B, Habib F, Alshahrani A, Alnough B, Murad MH et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med* 2014;29:204-13.
- 92- Nonhormonal management of menopause associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015 Nov;22(11):1155-72.
- 93- Weber L, Thacker HL. Paroxetine: a first for selective serotonin reuptake inhibitors - a new use: approved for vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Womens Health (Lond)*. 2014 Mar;10(2):147-54.

- 94- Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, Mekonnen H, Kazempour K, Bhaskar S, Lippman J. et al. Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. *Menopause*. 2013;20(10):1027–35.
- 95- Stearns V, Beebee KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:2827–34.
- 96- Pinkerton JV, Joffe H, Kazempour K, Mekonnen H, Bhaskar S, Lippman J. Low-dose paroxetine (7.5 mg) improves sleep in women with vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause*. 2015 Jan;22(1):50-8.
- 97- Portman DJ, Kaunitz AM, Kazempour K, Mekonnen H, Bhaskar S, Lippman J. Effects of low-dose paroxetine 7.5 mg on weight and sexual function during treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause*. 2014 Oct;21(10):1082-90.
- 98- Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novielli A, Bhargava P et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(23):1758–64.
- 99- MacFarlane PW, Oosterom A, Pahlm O, Kligfield P, Janse M, Camm A, editors. *Comprehensive electrocardiology*. 2.ed. London: Springer; 2011.
- 100- James AF, Choisy SC, Hancox JC. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. *Prog Biophys Mol Biol*. 2007;94(3):265-319.
- 101- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93(5):1043-65.
- 102- Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009; 24(2):205-17.
- 103- Bahia L, Aguiar LGK, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. Endotélio e aterosclerose. *Revista da SOCERJ*. 2004 Jan/Mar; 17(1):26-32.
- 104- Alomari MA, Solomito A, Reyes R, Khalil, SM, Wood RH, Welsch MA. Plethysmography: Technical Considerations, Standardization and Physiological Findings. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Jan;286(1):H99-H107.
- 105- Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, de Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictor of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55-61.

- 106- V Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA). *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(3 supl.3): 1-24.
- 107- Thijs I, Staessen J, Fagard R, Zaccariah P, Amery A. Number of measurements required for the analysis of diurnal blood pressure profile. *J Hum Hypertens* 1994; 8(4):239-44.
- 108- Nobre F, Mion Junior D. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial: Cinco Décadas de mais Luzes e Menos Sombras. *Arq Bras Cardiol*. 2016; [online].ahead print, PP.0-0. DOI: 10.5935/abc.20160065.
- 109- Kupperman HS, Blatt MHG. Menopausal indice. *J Clin Endocrinol*. 1953; 13(1):688-94.
- 110- Souza RL, Sousa ESS, Silva JCB, Filizola RG. Fidedignidade do Teste-reteste na Aplicação do Índice Menopausal de Blatt e Kupperman. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2000 set; 22(8):481-7.
- 111- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.
- 112- Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009 Sept;35(9):877-83.
- 113- Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989 May;28(2):193-213.
- 114- Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME et al.. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*. 2011 Jan;12(1):70-5.
- 115- Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983 Dec;24(4):385-96.
- 116- Luft CDB, Sanches SOG, Mazo, Z, Andrade A. Versão brasileira da Escala de Estresse Percebido: tradução e validação para idosos. *Revista de Saúde Pública*. 2007 ago; 41(4): 606-15.
- 117- Gold E, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale G, Powell L, Sternfeld B, Matthews K. Longitudinal analysis of vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am J Public Health* 2006;96:1226-35.
- 118- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008/2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010.

- 119- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2015.
- 120- Benedetti F. Mechanisms of Placebo and Placebo-Related Effects Across Diseases and Treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:33-60.
- 121- Hantsoo L, Czarkowski KA, Child J, Howes C, MD, Epperson CN. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Endothelial Function in Women. *J Women's Health (Larchmt).* 2014 July;23(7):613-8.
- 122- Dawood T, Barton DA, Lambert EA, Eikelis N, Lambert GW. Examining Endothelial Function and Platelet Reactivity in Patients with Depression before and after SSRI Therapy. *Front Psychiatry.* 2016 Feb 18; 7:18.
- 123- Pizzi C, Mancini S, Angeloni L, Fontana F, Manzoli L, Costa GM. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Therapy on Endothelial Function and Inflammatory Markers in Patients With Coronary Heart Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2009 Nov;86(5):527-32.
- 124- Sassarini J, Krishnadas R, Cavanagh J, Nicol A, Pimlott SL, Ferrell W et al. Venlafaxine alters microvascular perfusion, [¹²³I]-beta-CIT binding and BDI scores in flushing postmenopausal women. *Maturitas.* 2014 Mar;77(3):267-73.
- 125- Golino P, Piscione F, Willerson JT, et al. Divergent effects of serotonin on coronary-artery dimensions and blood flow in patients with coronary atherosclerosis and control patients. *N Engl J Med* 1991;324(10):641–8.
- 126- Chester AH, Martin GR, Bodelsson M, Arneklo-Nobin B, Tadjkarimi S, Tornebrandt K et al. 5-Hydroxytryptamine receptor profile in healthy and diseased human epicardial coronary arteries. *Cardiovasc Res* 1990;24(11):932–7.
- 127- Rybaczyk LA, Bashaw MJ, Pathak DR, Moody SM, Gilders RM, Holzschu DL. An overlooked connection: serotonergic mediation of estrogen-related physiology and pathology. *BMC Women's Health* 2005, 5:12.
- 128- Gerö D, Szoleczky P, Suzuki K, Módis K, Oláh G, Coletta C et al. Cell-based screening identifies paroxetine as an inhibitor of diabetic endothelial dysfunction. *Diabetes.* 2013 Mar;62(3):953-64.
- 129- Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausalwomen: randomised trial. *BMJ* 2012 Oct 9;345:e6409.
- 130- Leung SW, Teoh H, Keung W, Man RY. Non-genomic vascular actions of female sex hormones: physiological implications and signalling pathways. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007 Aug;34(8):822-6.
- 131- Mercurio G, Longu G, Zoncu S, Cherchi A. Impaired forearm blood flow and vasodilator reserve in healthy postmenopausal women. *Am Heart J.* 1999;137:692-7.

- 132- Charkoudian N, Hart ECJ, Barnes JN, Joyner M J. Autonomic control of body temperature and blood pressure: influences of female sex hormones. *Clin Auton Res*. 2017 June;27(3):149-55.
- 133- Yang R, Zhou Y, Li C, Tao M. Association between pulse wave velocity and hot flashes/sweats in middle-aged women. *Sci Rep*. 2017 Oct 23;7(1):13854.
- 134- Hart EC, Charkoudian N, Miller VM. Sex, hormones and neuroeffector mechanisms. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011 Sep;203(1):155-65.
- 135- Askel S, Schomberg DW, Tyrey L, Hammond CB. Vasomotor symptoms, serum estrogens, gonadotropin levels in surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol*. 1976 Sept 15;126(2):165-9.
- 136- Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Aug; 80(8):2354-8.
- 137- Gibson CJ, Mendes WB, Schembri M, Grady D, Huang AJ. Cardiac Autonomic Function and Hot Flashes Among Perimenopausal and Postmenopausal Women. *Menopause*. 2017 July; 24(7):756–61.
- 138- Lederbogen F, Gernoth C, Weber B, Colla M, Kniest A, Heuser I, Deuschle M. Antidepressive treatment with amitriptyline and paroxetine: comparable effects on heart rate variability. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:238–9.
- 139- Richelson E. Interactions of antidepressants with neurotransmitter transporters and receptors and their clinical relevance. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 13):5–12.
- 140- Kemp AH, Fráguas R, Brunoni AR, Bittencourt MS, Nunes MA, Dantas EM et al. Differential Associations of Specific Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With Resting-State Heart Rate and Heart Rate Variability. *Psychosom Med*. 2016 Sep;78(7):810-8.
- 141- Liu CC, Kuo TB, Yang CC. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Nov;285(5):H2188-93.
- 142- Rosano GM, Patrizi R, Leonardo F, Ponikowski P, Collins P, Sarrel PM et al. Effect of estrogen replacement therapy on heart rate variability and heart rate in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1997;80:815-7.
- 143- Cintron D, Lahr BD, Bailey KR, Santoro N, Lloyd R, Manson JE et al. Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause*. 2018 Feb; 25(2):145-53.
- 144- Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review. *Menopause*. 2015 May;22(5):564-78.

- 145- Caan B, LaCroix AZ, Joffe H, Guthrie KA, Larson JC, Carpenter JS et al. Effects of estrogen and venlafaxine on menopause-related quality of life in healthy postmenopausal women with hot flashes: a placebo-controlled randomized trial. *Menopause*. 2015 June; 22(6):607-15.
- 146- Weitzner MA, Moncello J, Jacobsen PB, Minton S. A pilot trial of paroxetine for the treatment of hot flashes and associated symptoms in women with breast cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Apr;23(4):337-45.
- 147- López JF, Akil H, Watson SJ. Neural circuits mediating stress. *Biol Psychiatry*. 1999 Dec 1;46(11):1461-71.
- 148- Colagiuri B, McGuinness K, Boakes RA, Butow PN. Warning about side effects can increase their occurrence: an experimental model using placebo treatment for sleep difficulty. *J Psychopharmacol*. 2012 Dec; 26(12):1540-7.
- 149- Fratello F, Curcio G, Ferrara M, Marzano C, Couyoumdjian A, Petrillo G et al. Can an inert sleeping pill affect sleep? Effects on polysomnographic, behavioral and subjective measures. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 Oct;181(4):761-70.
- 150- Darragh M, Yow B, Kieser A, Booth RJ, Kydd RR, Consedine NS. A takehome placebo treatment can reduce stress, anxiety and symptoms of depression in a non-patient population. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016 Sep;50(9):858-65.

ANEXO A – Comunicado impresso



CONVITE PARA MULHERES NA MENOPAUSA
(SEM MENSTRUAÇÕES HÁ PELO MENOS 1 ANO)
E QUE TENHAM FOGACHOS (OS CALORES DA MENOPAUSA)

Se você está na **menopausa**, tem de **45 a 65 anos**, **não fuma e não é diabética**, venha fazer uma avaliação com endocrinologista.

Além da avaliação, você também fará alguns **exames laboratoriais** e receberá **tratamento gratuito** para os fogachos por um período de 3 meses.

Agende já sua consulta!



Interessados fazer contato com o número **23340703** (secretária Eliza) ou **982980719**.
Nosso endereço é Rua São Francisco Xavier, 524. Pavilhão Haroldo Lisboa- Laboratório BioVasc. UERJ- Maracanã.



ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Projeto de pesquisa: Fogacho como marcador de risco cardiovascular na pós-menopausa recente: Efeitos de tratamentos não hormonais**

De acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996.

Eu,, anos, concordo em participar do projeto de pesquisa, “Fogacho como marcador de risco cardiovascular na pós-menopausa recente: Efeitos de tratamentos não hormonais”, coordenado pela Dra. Ruth Clapauch, que tem como objetivo avaliar os efeitos da paroxetina, um tratamento aprovado nos Estados Unidos para as ondas de calor (fogachos) da menopausa ou de placebo (comprimidos sem a substância ativa) na melhora destes sintomas e na redução do risco de doenças do coração. Minha participação foi solicitada porque apresento calores pós-menopausa e ausência de ciclos menstruais há pelo menos 1 ano.

Procedimento a ser seguido: Serei convidada a comparecer ao Laboratório de Pesquisas em Microcirculação (BioVasc) na UERJ em dia e hora agendados, e em jejum de 8 horas. Lá responderei a questionários específicos sobre sintomas da menopausa, qualidade do sono, sonolência diurna e sobre estresse. Será realizado um exame físico com medida de peso, altura, cintura e pressão arterial. Após realizarei um exame de eletrocardiografia com duração de 10 minutos e após este, pletismografia não invasiva, exame em que ficarei deitada em uma maca por cerca de 40 minutos, com meu braço esquerdo estendido lateralmente ao nível do coração e dois manguitos de pressão arterial colocados nele. Um manguito será colocado em nível do punho e ficará insuflado levemente, sem causar desconforto, durante todo o exame. O outro manguito estará no meio do antebraço e será insuflado e desinsuflado diversas vezes para verificar alterações de volume e pressão arterial conforme a oclusão e após uso de gotas de um medicamento colocado debaixo da língua (nitroglicerina). Após, colherei sangue para exames de laboratório e colocarei um aparelho de MAPA que avaliará como minha pressão arterial se comporta durante 24 horas. Após os exames receberei um lanche contendo suco e

biscoitos e serei liberada. Ao voltar no dia seguinte para retirar o aparelho de MAPA, receberei o resultado deste exame e será prescrito um tratamento para os fogachos, que pode ser por comprimidos de paroxetina ou de placebo.

Serei acompanhada mensalmente para saber dos meus sintomas de fogachos e eventuais efeitos da medicação.

Os exames descritos acima serão repetidos 3 meses após os iniciais. Comprometo-me a informar qualquer mudança na minha alimentação e nos remédios eventualmente usados para tratamento da menopausa neste período. Além disso, comprometo-me a seguir a orientação do uso dos comprimidos que receber. Se isto não acontecer, comunicarei imediatamente à equipe médica responsável por este projeto e poderei ser excluída dele, sem que haja qualquer interrupção ou prejuízo de meu atendimento ambulatorial para menopausa.

Riscos e desconfortos: A retirada do sangue será feita na veia, com material descartável e poderá haver depois uma mancha roxa no local, mas todos os cuidados serão tomados para que isto não ocorra. No MAPA poderei sentir um pouco de desconforto no braço e talvez, dificuldade para dormir porque o aparelho ficará medindo a pressão a cada 15 minutos, aproximadamente durante um dia. Além disso, inchaço no braço e reações alérgicas ao manguito podem eventualmente ocorrer. Durante a pletismografia será realizada pressão durante 1 minuto através de um manguito no braço esquerdo para ocluir o fluxo sanguíneo, esta oclusão será transitória e sem danos. Imediatamente após o uso de nitroglicerina na pletismografia poderá ocorrer uma leve e transitória dor de cabeça, serei avaliada e tratada caso isso aconteça. Caso eu receba paroxetina, há menos de 10% de chance de que eu possa apresentar: diminuição do apetite, sonolência, insônia, tremor, tontura, bocejos, visão turva, sensação de enjôo, prisão de ventre, boca seca, transpiração, diarreia, fraqueza, aumento dos níveis de colesterol, agitação ou ganho de peso corporal. Se isso acontecer comunicarei imediatamente a equipe responsável pela pesquisa e serei orientada como proceder.

Benefícios: Todos os exames e tratamentos serão gratuitos. Conhecerei meu risco para desenvolvimento ou controle de hipertensão arterial, arritmias cardíacas e doenças de coração. Caso eu receba paroxetina, usarei um medicamento seguro, há muito tempo aprovado no Brasil, e também nos Estados Unidos para o tratamento dos calores da menopausa e poderei ter melhora importante destes calores e da minha qualidade de vida. Receberei os exames para que eu possa apresentar para os médicos que me acompanham, orientações quanto aos resultados e se necessário serei encaminhada ao profissional de saúde apropriado. Após a pesquisa serei orientada de como dar continuidade ao tratamento medicamentoso dos calores.

Custo: Não haverá custos para as participantes do projeto.

Sigilo: Todas as informações obtidas nas minhas avaliações não serão fornecidas a pessoas que não estão envolvidas neste projeto de pesquisa sem o meu consentimento. Meu nome jamais será utilizado em trabalhos científicos ou apresentações, ficando assegurado o anonimato de minha identidade.

As informações deste estudo serão divulgadas através de artigos científicos, não havendo qualquer restrição em relação à divulgação pública dos resultados. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não.

Liberdade do paciente: A participação neste projeto de pesquisa é voluntária e não receberei nenhuma remuneração. Eu poderei me recusar a participar ou me retirar do projeto em qualquer momento sem penalidades ou suspensão do meu atendimento médico.

Consentimento pós-esclarecimento: Declaro que fui esclarecida sobre todos os itens acima. Eu livremente concordo em participar deste projeto de pesquisa e declaro que recebi uma cópia deste documento. Caso eu necessite de outras informações sobre a minha participação no projeto poderei contatar a equipe através do telefone da secretaria do Laboratório BioVasc.

.....

...../...../.....

Voluntária (assinatura e data)

.....

...../...../.....

Pesquisadoras responsáveis: Ruth Clapauch e Ciciliana Maíla Zilio Rech.

Telefone para contato:

(21) 2334-0703 – BioVasc

ANEXO C - Ficha de avaliação

Data: _____ Prontoúário: _____

Nome: _____

Endereço: _____

Telefone residencial: _____ Telefone celular: _____

Data de nascimento: _____ Idade: _____

Cor da Pele: _____

Situação conjugal: _____ Parceiro sexual: _____

Escolaridade: _____

Tabagismo prévio: _____ Quantidade: _____ Duração: _____

Patologias prévias e atuais: _____

Medicamentos em uso: _____

Idade da menarca: _____ Tensão pré-menstrual no menacme: _____

Uso de contraceptivo oral: _____ Duração: _____

Gestações: _____ Tipo de parto: _____

Laqueadura tubária: _____

Aleitamento: _____ Duração do aleitamento: _____

Idade da menopausa: _____ Tempo de menopausa (anos): _____

Ooforectomia: _____ Uni ou Bilateral: _____ Útero: _____

Uso prévio de Terapia Hormonal: _____ Tipo: _____ Duração: _____

Ocorrência de fogachos na perimenopausa (0 a 10): _____

Fogachos atuais (0 a 10): _____

Sintomas psíquicos (0 a 10): _____

Sono (número de horas dormidas): _____

Distúrbio de sono (insônia inicial, terminal ou despertares noturnos): _____

Ressecamento vaginal (0 a 10): _____

Libido (0 a 10): _____

Pele seca (0 a 10): _____

Outros (ex: dores articulares): _____

EXAME CLÍNICO:

Altura: _____ Peso: _____ IMC: _____ CA: _____ CQ: _____ PA: _____

ANEXO D - Índice de Kupperman-Blatt

Sintomas	Graduação		
	Leve	Moderado	Alto
Onda de calor	4	8	12
Parestesias	2	4	6
Insônia	2	4	6
Impaciência e nervosismo	2	4	6
Depressão	1	2	3
Cansaço	1	2	3
Dor articular e/ou mialgia	1	2	3
Cefaleia	1	2	3
Palpitação	2	4	6
Zumbidos	1	2	3

ANEXO E – Escala de Sonolência de Epworth (ESS-BR)

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH- (ESS-BR)

(Johns *et al.*, 1991; Bertolazi *et al.*, 2009)

Nome: _____
 Data: _____ Idade (anos): _____
 Sexo: _____

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão:

0 = *nunca* cochilaria1 = *pequena* probabilidade de cochilar2 = probabilidade *média* de cochilar3 = *grande* probabilidade de cochilar

Situação	Probabilidade de cochilar			
	0	1	2	3
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível	0	1	2	3
Sentado conversando com alguém	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

ANEXO F – Índice da Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI-BR)

ÍNDICE DA QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH- PSQI-BR

(Buysse *et al.*, 1989; Bertolazi *et al.*, 2011)

Nome: _____
 Registro: _____ Idade: _____ Data: _____

Instruções:

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

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite?
 Hora usual de deitar _____
2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?
 Número de minutos _____
3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?
 Hora usual de levantar _____
4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).
 Horas de sono por noite _____

Para cada uma das questões restantes, marque a **melhor (uma)** resposta. Por favor, responda a todas as questões.

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

- Menos de 1 vez/ semana _____
 1 ou 2 vezes/ semana _____
 3 ou mais vezes/ semana _____
- (d) Não conseguiu respirar confortavelmente
 Nenhuma no último mês _____
 Menos de 1 vez/ semana _____
 1 ou 2 vezes/ semana _____
 3 ou mais vezes/ semana _____
- (e) Tossiu ou roncou forte
 Nenhuma no último mês _____
 Menos de 1 vez/ semana _____
 1 ou 2 vezes/ semana _____
 3 ou mais vezes/ semana _____
- (e) Sentiu muito frio
 Nenhuma no último mês _____
 Menos de 1 vez/ semana _____
 1 ou 2 vezes/ semana _____
 3 ou mais vezes/ semana _____
- (f) Sentiu muito calor
 Nenhuma no último mês _____
 Menos de 1 vez/ semana _____
 1 ou 2 vezes/ semana _____
 3 ou mais vezes/ semana _____
- (g) Teve sonhos ruins
 Nenhuma no último mês _____
 Menos de 1 vez/ semana _____
 1 ou 2 vezes/ semana _____
 3 ou mais vezes/ semana _____
- (h) Teve dor
 Nenhuma no último mês _____
 Menos de 1 vez/ semana _____
 1 ou 2 vezes/ semana _____
 3 ou mais vezes/ semana _____
- (i) Outra(s) razão(ões), por favor descreva _____

- Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?
- Nenhuma no último mês _____
 Menos de 1 vez/ semana _____
 1 ou 2 vezes/ semana _____
 3 ou mais vezes/ semana _____

6. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?
- Muito boa _____
Boa _____
Ruim _____
Muito ruim _____
7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?
- Nenhuma no último mês _____
Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____
3 ou mais vezes/ semana _____
8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?
- Nenhuma no último mês _____
Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____
3 ou mais vezes/ semana _____
9. Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?
- Nenhuma dificuldade _____
Um problema muito leve _____
Um problema razoável _____
Um problema muito grande _____
10. Você tem um(a) parceiro [esposo(a)] ou colega de quarto?
- Não _____
Parceiro ou colega, mas em outro quarto _____
Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama _____
Parceiro na mesma cama _____

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

- (a) Ronco forte
- Nenhuma no último mês _____
Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____
3 ou mais vezes/ semana _____
- (b) Longas paradas na respiração enquanto dormia
- Nenhuma no último mês _____
Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____
3 ou mais vezes/ semana _____

(c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva _____

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

ANEXO G – Escala de Estresse Percebido

ESCALA DE ESTRESSE PERCEBIDO

(Cohen *et al.* 1983; Luft *et al.*, 2007)

As questões nesta escala perguntam sobre seus sentimentos e pensamentos durante o último mês. Em cada caso, será pedido para você indicar o quão frequentemente você tem se sentido de uma determinada maneira. Embora algumas das perguntas sejam similares, há diferenças entre elas e você deve analisar cada uma como uma pergunta separada. A melhor abordagem é responder a cada pergunta razoavelmente rápido. Isto é, não tente contar o número de vezes que você se sentiu de uma maneira particular, mas indique a alternativa que lhe pareça como uma estimativa razoável. Para cada pergunta, escolha as seguintes alternativas:

- 0= nunca
 1= quase nunca
 2= às vezes
 3= quase sempre
 4= sempre

Neste último mês, com que frequência...						
1	Você tem ficado triste por algo que aconteceu inesperadamente?	0	1	2	3	4
2	Você tem se sentido incapaz de controlar as coisas importantes de sua vida?	0	1	2	3	4
3	Você tem se sentido nervoso e estressado?	0	1	2	3	4
4	Você tem tratado com sucesso os problemas difíceis de sua vida?	0	1	2	3	4
5	Você tem sentido que está lidando bem com as mudanças importantes que estão ocorrendo em sua vida?	0	1	2	3	4
6	Você tem se sentido confiante na sua habilidade de resolver os problemas pessoais?	0	1	2	3	4
7	Você tem sentido que as coisas vem ocorrendo de acordo com a sua vontade?	0	1	2	3	4
8	Você tem achado que não conseguiria lidar com todas as coisas que você tem a fazer?	0	1	2	3	4
9	Você tem conseguido controlar as irritações de sua vida?	0	1	2	3	4
10	Você tem sentido que as coisas estão sob o seu controle?	0	1	2	3	4
11	Você tem ficado irritado que as coisas que acontecem estão fora do seu controle?	0	1	2	3	4
12	Você tem se encontrado pensando nas coisas que deve fazer?	0	1	2	3	4
13	Você tem conseguido controlar a maneira como gasta o seu tempo?	0	1	2	3	4
14	Você tem sentido que as dificuldades se acumulam de forma que você acredita que não pode superá-las?	0	1	2	3	4