Hadassa Batinga

**Ocorrência de fogachos e sua relação com os ritmos
circadianos de temperatura periférica do punho,
atividade/repouso e estados de humor em mulheres na
pós-menopausa**

Dissertação apresentada ao Departamento de
Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciência
Biomédicas da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Mestre em
Ciências.

São Paulo

2009

Hadassa Batinga

**Ocorrência de fogachos e sua relação com os ritmos
circadianos de temperatura periférica do punho,
atividade/repouso e estados de humor em mulheres na
pós-menopausa**

Dissertação apresentada ao Departamento de
Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciência
Biomédicas da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Área de Concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof. Dr. Luiz Menna-Barreto

São Paulo

2009

DADOS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
Serviço de Biblioteca e Informação Biomédica do
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

© reprodução total

Silva, Hadassa Batinga da.

Fogachos e sua relação com os ritmos circadianos de temperatura periférica do punho, atividade/repouso e estados de humor em mulheres na pós-menopausa / Hadassa Batinga da Silva. -- São Paulo, 2009.

Orientador: Luiz Menna-Barreto.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Departamento de Fisiologia e Biofísica. Área de concentração: Fisiologia Humana. Linha de pesquisa: Cronobiologia.

Versão do título para o inglês: Hot flashes episodes and circadian rhythms of wrist temperature, activity/rest and mood in post-menopausal women.

Descritores: 1. Ritmos biológicos 2. Menopausa 3. Temperatura corporal 4. Humor I. Menna-Barreto, Luiz II. Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana III. Título.

ICB/SBIB0201/2009

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Candidato(a): Hadassa Batinga da Silva.

Título da Dissertação: Fogachos e sua relação com os ritmos circadianos de temperatura periférica do punho, atividade/repouso e estados de humor em mulheres na pós-menopausa .

Orientador(a): Luiz Menna-Barreto.

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa da **Dissertação de Mestrado**,
em sessão pública realizada a ...../...../.....,

( ) Aprovado(a)

( ) Reprovado(a)

Examinador(a): Assinatura: .....
Nome: .....
Instituição: .....

Examinador(a): Assinatura: .....
Nome: .....
Instituição: .....

Presidente: Assinatura: .....
Nome: .....
Instituição: .....

Aos meus pais, minha irmã
pela dedicação, incentivo e
apoio constante para minha
formação. Obrigada!

Agradecimentos

Primeiramente a Deus, que me deu a vida e condições para chegar até o fim.

À minha família que me apoiou desde o início.

À minha querida professora, ex-orientadora da IC, mãe-na-ciência, Adriana Ximenes, que me abriu os olhos para pesquisa, para fisiologia, neurofisiologia, e à cronobiologia, e sempre acreditou em mim.

À Dra. Annie Sophia, que me acolheu em São Paulo nas duas primeiras semanas.

Ao Jorge, da Republica por esses últimos 18 meses, e sempre se mostrou tão prestativo.

À Carol Bione que me acompanhou desde o início, e nos tornamos irmãs, aos meninos – Luis Peso (IB), Felipe Martins, Marcio Rodrigues, Rodrigo Novaretti do IF (instituto de física) - que me ajudaram com alguns programas de estatística, e cortando papeis, o Pedro, que leu meu texto várias vezes.

Ao Altieri e ao Hugo, meus amigos, que compartilhamos momentos felizes e tristes, entre qualificações e defesas. Foram tantas emoções!

Às meninas da casa, Katherine, Poliana, Gisele, Clara, que me agüentaram nos momentos de estresse e finalização da dissertação.

À todos do laboratório, que ainda estão, e que já defederam (Roberta, Leandro, Rodrigo Tambeli, Flávio Back, Clarissa, Dani Wey, Mario, Edu, Raquel, Mark, Dea, Márcia).

Ao grupo de Menopausa do Hospital das Clínicas de São Paulo (FMUSP), especialmente à Dra. Ângela Fonseca e ao Dr. Vicente Bangnoli, que eram os coordenadores do grupo, e tiraram todas as minhas dúvidas do momento e permitiram eu encontrar as voluntárias para meu projeto.

Às voluntárias que se dispuseram a participar do meu protocolo.

Ao Andreas que além de me ensinar estatística, me agüentou por vários meses perguntando sobre o assunto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro.

E com certeza ao Menna, que se deixou convencer pelo meu projeto de mestrado e o tornou possível.

E a todos aqueles que não lembro o nome agora, mas que de alguma forma estiveram presente na minha vida no decorrer desses 3 anos e meio que estive aqui em São Paulo.

*T*udo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo o propósito debaixo do céu.

Há tempo de nascer, e tempo de morrer; tempo de plantar, e tempo de arrancar o que se plantou;

Tempo de matar, e tempo de curar; tempo de derrubar, e tempo de edificar;

Tempo de chorar, e tempo de rir; tempo de prantear, e tempo de dançar;

Tempo de espalhar pedras, e tempo de ajuntar pedras; tempo de abraçar, e tempo de afastar-se de abraçar;

Tempo de buscar, e tempo de perder; tempo de guardar, e tempo de lançar fora;

Tempo de rasgar, e tempo de coser; tempo de estar calado, e tempo de falar;

Tempo de amar, e tempo de odiar; tempo de guerra, e tempo de paz.

Que proveito tem o trabalhador naquilo em que trabalha?

Tenho visto o trabalho que Deus deu aos filhos dos homens, para com ele os exercitar.

Tudo fez formoso em seu tempo; também pôs o mundo no coração do homem, sem que este possa descobrir a obra que Deus fez desde o princípio até ao fim. (Eclesiastes 3. 1- 11)

RESUMO

Batinga H. Ocorrência de fogachos e sua relação com os ritmos circadianos de temperatura periférica do punho, atividade/repouso e estados de humor nas mulheres na pós-menopausa [Dissertação]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2009.

O objetivo do trabalho foi verificar possíveis relações entre a ocorrência dos fogachos e as oscilações da temperatura periférica, atividade motora e do humor. Participaram do protocolo 19 pacientes do Hospital das Clínicas de São Paulo, separadas em 2 grupos: mulheres pós-menopausa com fogachos ($n=13$) com 55 ± 4 anos de idade; e mulheres pós-menopausa sem fogachos ($n=6$) com $59\pm 1,51$ anos, além do grupo controle ($n=10$) com 36 ± 4 anos. As variáveis coletadas foram: a atividade motora do braço, temperatura da pele do punho e ocorrência de fogachos. As coletas foram realizadas ao longo de 30 dias consecutivos através de instrumento eletrônico programável de registro automático da atividade motora e da temperatura do punho e do preenchimento de diário de sono e de duas escalas analógicas visuais (estados de humor de alegria e ansiedade) a cada 3 horas e nos momentos da ocorrência de fogachos. Todas as voluntárias preencheram o Questionários de Cronotipo (QC). Encontramos ritmicidade circadiana significativa ($p<0,05$) na ocorrência de fogachos em 5 voluntárias e ritmicidade infradiana significativa (períodos entre 7 e 14 dias) em 4 voluntárias ($p<0,05$); correlação positiva entre a pontuação no QC e o número total de fogachos ($r=0,424$; $p<0,05$). Observamos também correlação positiva entre essa pontuação e a amplitude da curva ajustada do ritmo de temperatura periférica ($r=0,628$; $p<0,01$) e correlação positiva entre o número de fogachos e a média dos valores da temperatura do punho ($r=0,505$; $p<0,05$). A média da temperatura periférica das mulheres com fogachos foi maior que a das mulheres sem fogachos e controles ($p<0,036$, teste de Kruskal-Wallis). Encontramos um aumento ($p<0,001$ teste Mann-Whitney) ao da média da temperatura periférica nos 15 minutos seguintes aos fogachos. Através de inspeção visual, podemos verificar que a ocorrência de fogachos tende a se concentrar entre o final da tarde e o início do sono noturno na maioria das mulheres do grupo com fogachos. Na população estudada demonstramos evidências de relações entre os episódios de fogachos e as oscilações da temperatura periférica, atividade motora. Não encontramos relações significativas entre a ocorrência de fogachos e variações dos estados de humor alegria e ansiedade.

Palavras-chave: Menopausa. Ritmos biológicos. Temperatura corporal. Humor.

ABSTRACT

Batinga H. Hot flashes episodes and the circadian rhythms of wrist temperature, rest/activity and mood in post-menopausal women [Master thesis (Physiology)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2009.

In this study we evaluated possible correlations between peripheral (wrist) temperature, rest/activity and mood circadian rhythms and the occurrence of hot flashes in post-menopausal women. Nineteen patients from Hospital das Clínicas de São Paulo had participated this study. The patients were separated in 2 groups: post-menopausal women with hot flashes (n=13) aged 55 ± 4 ; post-menopausal women without hot flashes (n=6) with 59 ± 1.51 years old, besides the control group (n=10) with 36 ± 4 years old. The data collected were motor activity of the arm, peripheral (wrist skin) temperature and occurrence of episodes of hot flashes. Volunteers wore actimeters to collect motor activity data and wrist temperature along 30 consecutive days and filled sleep diaries and two visual analogue scales (anxiety and joy) for mood self-evaluations every three hours and during the hot flashes. All volunteers filled the chronotype questionnaire (QC). We found significant ($p<0.05$) circadian rhythmicity of hot flashes' occurrence in 5 women and significant ($p<0.05$) infradian rhythmicity (periods between 7 and 14 days) in 4 women; positive correlation between QC scores and total number of hot flashes ($r=0.424$; $p<0.05$). We also observed positive correlation between the QC score and the amplitude of the fitted curve of peripheral temperature rhythm ($r=0.628$; $p<0.01$) and positive correlation between total number of hot flashes and mean value of wrist temperature ($r=0.505$; $p<0.05$). The mean value of peripheral temperature of post-menopausal women with hot flashes was higher than that for post-menopausal women without hot flashes and control group ($p<0.036$, Kruskal-Wallis test). We found an increase ($p<0.001$, Mann-Whitney test) in mean wrist temperature within 15 minutes of hot flashes. The occurrence of hot flashes tends to be concentrated between the evening and sleep onset for most of the women who referred hot flashes. We have demonstrated some evidences of relationships between episodes of hot flashes and the peripheral temperature and motor activity oscillations. We have not found significant relations between the occurrence of hot flashes and mood oscillations as measured for the states of anxiety and joy.

Key words: Menopause. Biological Rhythm. Body temperature. Mood.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Ritmos biológicos	10
1.2 Menopausa	12
1.3 Termorregulação	17
1.4 Fogachos	22
1.5 Justificativa	26
2 OBJETIVOS	27
3 MÉTODOS	28
3.1 População	28
3.2 Coleta	29
3.3 Descrição dos instrumentos	29
3.3.1 Tempatilumi	29
3.3.2 Diário de sono	30
3.3.3 Questionário de cronotipo	30
3.3.4 Escala Analógica Visual	31
4 ANÁLISE	32
5 RESULTADOS	35
5.1 Idade	35
5.2 Índice de massa corpórea	35
5.3 Questionário de cronotipo	36
5.4 Ritmo de temperatura periférica do punho e atividade/repouso	37
5.5 Parâmetros rítmicos médios do ritmo de atividade/repouso	39
5.6 Correlações entre o questionário de cronotipo, fogachos e média de temperatura do punho	39
5.7 Alterações na temperatura do punho e ocorrência de fogachos	40
5.8 Ritmo circadiano de fogachos	41
5.9 Oscilações rítmicas de fogachos ao longo do mês	41
6 Inspeção visual agrupada das oscilações circadianas de temperatura periférica, atividade/repouso, fogachos, ansiedade/alegria	43
6.1 Estados de Humor	47
6.2 Análises das correlações	48
6.3 Oscilações dos estados de humor das mulheres do grupo MCF	49
7 DISCUSSÃO	52
7.1 Índice de massa corpórea	52
7.2 Relação entre os ritmos de atividade/repouso e temperatura periférica	53
7.3 Fogachos	56
8 LIMITAÇÕES	62
9 CONCLUSÕES	63
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
ANEXOS	76
Anexo A - Diário de sono (instrumento)	77
Anexo B - Escala analógica visual	77
Anexo C - Tempatilumi	78
Anexo D - Questionário de Cronotipo	78
Anexo E - Actogramas e termogramas	85
Anexo F - Diários de sono (gráficos)	99

1 INTRODUÇÃO

1.1 Ritmos Biológicos

O padrão temporal cíclico da expressão de variáveis biológicas é chamado de ritmo biológico, que pode ser classificado de acordo com a duração do seu período em: ritmo circadiano (do latim *circa* – em torno de; e *dien* – dia), cujo período está próximo a 24h ($\pm 4h$), como, por exemplo, o ciclo vigília/sono; ritmo infradiano que apresenta o período superior a 28 horas, como, por exemplo, o ciclo menstrual da mulher; e ritmos ultradianos que são aqueles cujo período é inferior a 20 horas, por exemplo os batimentos cardíacos (Marques e Menna-Barreto, 2003).

A técnica de análise mais frequente envolve o ajuste de uma curva cosseno à serie temporal obtida da variável em estudo. Os principais parâmetros, obtidos a partir desse ajuste, usados para caracterizar um ritmo biológico são: *período*, o intervalo de tempo necessário para que um ciclo se complete; *frequência*, o número de ciclos por intervalo de tempo; *amplitude*, diferença entre o valor médio e o valor mais alto ou mais baixo da curva ajustada; e a *fase* da oscilação refere-se a um ponto de referência qualquer dentro do ciclo, sendo denominado de *acrofase* o momento em que tendem a ser encontrados os valores mais elevados de uma variável e de *batifase* o momento em que são encontrados os valores mínimos do parâmetro medido (Marques e Menna-Barreto, 2003).

A relação de fase entre os diversos ritmos biológicos de um organismo produz uma sequência temporal denominada Organização Temporal Interna. Como exemplo dessa organização podem-se observar a liberação de cortisol precedendo o despertar (Bailey e Heitkemper, 2001) e a diminuição da temperatura central acompanhando o sono (Rogers et al., 2007; Gradisar e Lack, 2004).

Os núcleos supraquiasmáticos (NSQ), desde a sua descoberta, são considerados o principal marcador de tempo dos mamíferos (Marques e Menna-Barreto, 2003). No entanto, autores discutem a existência de acoplamentos de osciladores, que não estão necessariamente situados no

mesmo local, mas que são capazes de gerar ritmos biológicos. Discute-se também o fato de que a sincronização de vários ritmos pode estar ligada a estímulos cíclicos fóticos e não-fóticos. Estes autores propõem a mudança na expressão “relógio biológico” para “sistema de temporização circadiano” (Menna-Barreto, 2005; Mrosovsky, 2003).

O sistema de temporização circadiano muda ao longo da vida. Alguns ritmos biológicos já estão presentes na vida fetal, outros só aparecem bem mais tarde na puberdade e muitos se alteram na velhice. Nos idosos, ocorrem mudanças no sistema de temporização circadiano como, por exemplo, o avanço de fase nos ritmos de vigília/sono, de temperatura corporal e de secreção de hormônios (Menna-Barreto e Wey, 2007). Outra alteração que ocorre nos ritmos biológicos e tem sido relacionada ao envelhecimento é a redução de sua amplitude. Essa redução na amplitude varia em cada pessoa, pois depende do seu estilo de vida e de ocorrência de doenças (Van Someren et al., 2002; Van Someren, 2000a,b; Huang et al., 2002; Carrier et al., 2002).

Dentre os ritmos que apresentam uma diminuição na amplitude, encontramos o ritmo dos hormônios do eixo reprodutivo. Estes hormônios estão sob o controle do sistema nervoso central, através do hipotálamo que produz o hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH), que regula a liberação do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) (Baker, 2007). No caso da mulher, esse eixo exibe um declínio em sua função com a chegada da meia-idade e envelhecimento (Rance, 2009; Rapkin, 2007; Baker et al., 1997; Kravitz et al., 2003; Rosen e Cedars, 2006; Fernandes et al., 2004).

Lesões nos NSQ abolem o ciclo estral em ratas que tem as gônadas intactas e o surto diário de LH em ratas ovariectomizadas tratadas com estrógenos (E_2) (Downs e Wise, 2009). Esses mesmos autores observaram que neurônios dos NSQ produtores de VIP (peptídeo intestinal vasoativo) enviam projeções para os neurônios produtores de GnRH, que tem sua atividade atenuada (de acordo com a idade). Perceberam também que o atraso do surto de LH não é devido à diminuição de VIP, mas talvez à diminuição da sensibilidade dos neurônios produtores de GnRH a ele. O que se concluiu nesse estudo foi que o ritmo que regula o surto de LH e o ciclo estral é gerado

endogenamente pelos NSQ. Já Gibson e colaboradores (2009) sugerem que o atraso do surto de LH nas ratas de meia-idade se deve à estimulação inadequada dos neurônios produtores de GnRH pelos NSQ.

É importante salientar que existe uma diferença entre os ciclos reprodutivos de humanos e roedores. O ciclo menstrual humano é composto por duas fases – folicular e lútea – e tem duração em média de 28 dias diferenciadas principalmente pelo padrão hormonal (Rosen e Cedars, 2006). O ciclo estral de roedores apresenta 4 fases – estro, metaestro, diestro e proestro – e tem duração de 4 a 5 dias, sendo a distinção das fases dada pelo padrão hormonal e pela morfologia celular da vagina (Gouveia Jr, 2002).

1.2 Menopausa

As primeiras referências sobre menopausa na história da humanidade são encontradas na Bíblia (livro de Gênesis), e em papiros egípcios (mulheres vermelhas – que menstruam; e mulheres brancas – que não menstruam). Existem registros de menopausa desde o século I até o século VII e, depois, do século XII até o século XV. A primeira tese escrita sobre os transtornos do fim da menstruação data de 1710 na França. Embora desde o início, e ainda hoje, a menopausa seja tratada como patologia, principalmente após a descoberta dos hormônios sintéticos, é importante ressaltar que esse é um evento obrigatório na vida da mulher e que envolve outros aspectos além dos biológicos, como o psicológico e social (Cabral, 2001).

Quando ocorre o nascimento, todas as células germinativas já sofreram a diferenciação e, então, na puberdade, as meninas terão em média 300 a 400 mil células germinativas. Quando a mulher atinge a fase adulta, as células germinativas podem permanecer latentes, serem recrutadas para desenvolvimento adicional e ovulação ou serem destruídas por apoptose. Ao longo da vida da mulher não há regeneração dos oócitos e quando esta população celular chega ao nível crítico de menos de 1000 células se inicia a menopausa (Rosen e Cedars, 2006).

O termo menopausa origina-se de duas palavras gregas μήν, (μηνός) + παυσις – lê-se *mēn* (mês) e *paûsis* (interrupção, pausa) (Montanari et al., 1995; Houaiss et al., 2001). Menopausa é a cessação permanente da menstruação,

ou seja, caracteriza o fim da vida reprodutiva da mulher que ocorre naturalmente ou induzida por cirurgia. A transição para a menopausa é evidenciada por vários eventos que incluem mudanças como alterações no ciclo menstrual, variações de humor, fadiga, distúrbios do sono, fogachos, sintomas e sinais associados à diminuição progressiva da produção dos hormônios ovarianos (Baker et al., 1997; Prior, 1998; Kravitz et al., 2003; Nelson et al., 2005).

A faixa etária média de ocorrência da menopausa nas mulheres brasileiras está em torno dos 50 anos (Pedro et al., 2003), sendo que a fase de transição começa alguns anos antes. O Ministério da Saúde do governo brasileiro estabelece como limite etário para a menopausa o intervalo de 40 a 65 anos (FEBRASGO, 2004). Convenciona-se que a menopausa se instala após um ano sem ciclo menstrual (WHO, 1996).

Pesquisadores da American Society for Reproductive Medicine (ASRM), do National Institute on Aging (NIA), National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) e do North American Menopause Society (NAMS) propuseram alguns critérios para o estadiamento do processo de envelhecimento reprodutivo feminino, conhecido sob a sigla STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop), usando, como base, o ciclo menstrual e os níveis do FSH (Figura 1). Segundo estes, o momento em que se inicia relativa irregularidade dos ciclos menstruais marca o estágio de transição para a menopausa. Esse estágio termina com o último período menstrual, o qual só poderá ser identificado após 12 meses de amenorreia, momento a partir do qual Soules e colaboradores (2001), entre outros, consideram que a mulher está na menopausa.

Final do Período Menstrual

Estágios	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2
Terminologia	Reprodutivo			Transição para menopausa		Pós-menopausa		
	início	pico	final	início	final*	início*	final	
				Perimenopausa				
Duração do estágio:	Variável			Variável		1 ano (a)	4 anos (b)	até a morte
Ciclos menstruais	variáveis a regulares	Regulares		Duração dos ciclos variáveis: mais de 7 dias de diferença do normal	Dois o mais ciclos saltados e um intervalo em amenorreia (≤ 60 dias)	Amenorreia 12 meses	Nenhum	
Endócrino	FSH normal		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH	

*Estágio nos quais há mais tendências de ocorrerem sintomas vasomotores; ↑ elevado

Figura 1: Estágio da idade reprodutiva (STRAW) – adaptada para o português (Soules et al., 2001).

No decorrer deste trabalho tomarei como padrão a definição da Organização Mundial de Saúde para mulheres na menopausa, que define:

- i) pré-menopausa – inclui os anos entre a puberdade e a menopausa.
- ii) perimenopausa – também conhecido como climatério, é o período antes da menopausa que apresenta sintomas como fogachos e menstruação irregular, podendo durar em média 4 anos. Esse estágio termina com um ano de amenorreia.
- iii) menopausa – é momento que marca um ano de amenorreia.
- iv) pós-menopausa – estágio após a menopausa, que vai continuar até a morte (World Health Organization (WHO), 1996).

A primeira alteração observada nas mulheres que se aproximam da menopausa é a elevação do FSH na fase folicular, acompanhada pelo declínio dos níveis de inibina B, que é produzida pelas células da granulosa e da teca e que tem, entre outras, a função de suprimir a produção de FSH e sinalizar as reservas ovarianas. Outro marcador de reservas ovarianas é o hormônio anti-mülleriano (HAM), cujos níveis séricos começam a diminuir em média cinco anos antes do último período menstrual. Este hormônio é produzido nas células da granulosa dos folículos ovarianos unicamente durante seu crescimento e reflete a transição do repouso para o crescimento dos folículos primordiais (Rance, 2009; Sowers et al., 2008).

A severidade dos sintomas (fogachos e ressecamento vaginal) pode estar relacionada com os níveis hormonais (FSH e estradiol) nos anos que precedem e que sucedem à menopausa. No entanto, antes do início dos ciclos irregulares, a fertilidade começa a diminuir e as concentrações dos hormônios se mostram alteradas (Sabia et al., 2007).

Quando a menopausa se estabelece, a deficiência dos hormônios ovarianos traz como consequência a elevação da concentração plasmática das gonadotropinas, pois o mecanismo de retroalimentação negativa dos hormônios ovarianos (estrogênios, progesterona e inibina B) cessou. Além disso, a falência ovariana resulta numa mudança na composição das gonadotropinas para isoformas ácidas, retardando a depuração do LH da circulação. Apesar disso, o eixo hormonal hipotálamo-hipófise independe da função ovariana, ou seja, mesmo que os ovários tenham entrado em falência, o eixo hipotálamo-hipófise ainda responde aos hormônios estrogênicos e progesteronas exógenos (Rance, 2009) embora existam controvérsias na literatura, na qual autores (Gill et al., 2009a; Gill et al., 2009b; Hall et al., 2009; Downs e Wise, 2009) afirmam que há diminuição do pulso de frequência e da amplitude de GnRH com o envelhecimento.

Devido à longa duração da fase de pós-menopausa, há alterações nos ritmos biológicos, como no ciclo vigília/sono, na secreção dos hormônios da adrenal, tireóide e hormônio do crescimento, além de alterações no balanço energético (Rance, 2009). Segundo Sabia e colaboradores (2007), mulheres que entram na menopausa mais cedo, entre 40 e 51 anos, e aquelas que o fazem através de cirurgia, tem uma probabilidade aumentada de apresentar sintomas como fogachos e distúrbios de sono, em contraposição àquelas que o fazem de forma natural. Essas alterações acontecem em decorrência da ruptura da organização temporal de liberação de hormônios do sistema reprodutor. Por ocasião dessa sequência de eventos, a mulher passa por um processo de reajuste de seus ritmos, já que, antes da menopausa, era fisiologicamente estimulada pela presença de estrógeno e progesterona e posteriormente passa para uma fase privada desses hormônios. Logo, as diferentes velocidades de ressincronização dos vários ritmos ocasionam uma dessincronização interna que é marcada, principalmente, por distúrbios de sono (Marques e Menna-Barreto, 2003).

Assim como na mulher, no homem também acontece um declínio hormonal devido à diminuição do número das células de Leydig (Tenover, 2003). A andropausa, como é chamada, é caracterizada por mudanças psicofisiológicas (Verma et al., 2006) e difere em muitas formas da menopausa. Um exemplo é a relação temporal na qual o declínio hormonal ocorre, que é, na mulher, mais acelerado (Tenover, 2003). Ao contrário da menopausa, a andropausa não é um evento obrigatório nos homens (Verma et al., 2006).

Diversos autores (Baker et al., 1997; Cohen et al., 2006; Landry e Di Paolo, 2003; Birge, 1997; Deecher et al., 2008; Birkhäuser, 2002; Parry et al., 2006) verificaram que do ponto de vista comportamental, mulheres na pós-menopausa queixam-se de aumento da irritabilidade, insônia, fogachos e distúrbios do sono. Esses autores sugerem haver uma correlação desses sintomas com a diminuição de estrógeno, o qual pode determinar essas alterações, tendo em vista que, após a administração de hormônios, esses sintomas são aliviados.

As alterações do humor foram evidenciadas através do Questionário de Ansiedade-Traço (State-Trait Anxiety Inventory – STAI), além de estarem associados com o aumento da temperatura e com ocorrência de fogachos, os quais geram despertares e aumentam a latência de retorno ao sono (Birkhäuser, 2002; Parry et al., 2006; Baker et al., 1997). Baker e colaboradores (1997) avaliaram que interrupções no sono provocadas pelos fogachos afetam também a cognição e a memória.

Deecher e colaboradores (2008) comentam alguns experimentos feitos para testar se os hormônios ovarianos mantêm alguma relação com a melhora do quadro de depressão. Esses experimentos foram feitos utilizando o modelo animal de nado forçado para ratos, que desencadeia a depressão. Esse modelo é utilizado para rastrear tratamentos antidepressivos e foi inicialmente proposto como um modelo animal de depressão, pois é útil para identificar o sistema de neurotransmissor que medeia os efeitos antidepressivos de uma determinada droga. As ratas ovariectomizadas demonstraram uma tendência aumentada para apresentar depressão e após serem tratadas com estradiol, houve regressão do sintoma (Estrada-Camarena et al., 2004; Okada et al., 1997; Deecher et al., 2008). Em outro estudo, utilizando a mesma técnica de

nado forçado, os autores observaram a relação do estradiol com receptores de serotonina (5-HT) e receptores noradrenérgico, e concluíram que o estradiol exerce função modulatória nos dois sistemas (serotoninérgico e noradrenérgico) (Estrada-Camarena et al., 2004).

Vários autores (Deecher et al., 2008; Cohen et al., 2006; Freeman et al., 2004; Freeman et al., 2006) verificaram que a transição para a menopausa é o momento em que a mulher está mais suscetível a distúrbios como depressão, principalmente aquelas que já possuem histórico da doença ou de distúrbio pré-menstrual (PMDD – do inglês pre-menstrual disforic disorder). Deecher e colaboradores (2008) perceberam que algumas mulheres possuem um aumento na vulnerabilidade para esses distúrbios de humor. Parece que essas alterações são intensificados pelas flutuações hormonais que ocorrem na fase lútea, no pós-parto e na fase de peri-menopausa, às quais algumas mulheres tem débil capacidade de reação.

Os hormônios estrógeno e progesterona estão presentes no sistema nervoso central interagindo com os sistemas serotoninérgico, noradrenérgico e colinérgico de receptores e neurotransmissores. Considerando que ambos os hormônios estejam envolvidos na regulação do humor, mediante receptores de estrógeno, e no ajuste da termorregulação, pode-se concluir que a função termorregulatória seja modulada tanto pela serotonina quanto pelo estrógeno, pois, quando há uma diminuição de seus níveis, desencadeiam-se tanto alterações nos estados de humor quanto ocorrências de fogacho (Berendsen, 2000; Deecher et al., 2008; Cohen et al., 2006).

1.3 Termorregulação

A temperatura central do corpo humano varia entre 36,1 e 37,8°C. Do ponto de vista da distribuição térmica, o corpo humano pode ser dividido em compartimentos central e periférico, sendo o central composto pelo cérebro, cavidades abdominais e torácicas, que contém grandes órgãos e, em condições de repouso, são produtores de calor. Por temperatura central entende-se, portanto, a temperatura vigente nas proximidades das artérias que irrigam a base do cérebro (hipotálamo). As regiões periféricas, que

correspondem à pele, gordura subcutânea e membros, são resfriadoras, e agem como isolamento térmico do compartimento central. A temperatura periférica possui valores mais baixos que a temperatura central em cerca de 5 a 6 °C, além de apresentar a importante característica de oposição de fase em relação à temperatura central: enquanto a temperatura central tende a atingir seus mais altos valores durante a fase clara, a temperatura periférica se comporta inversamente, atingindo-os durante fase escura (Campbell, 2008; Sarabia et al., 2008; Rogers et al., 2007; Areas et al., 2006).

A termogênese é o nome que se dá a produção de calor, componente essencial dentre os mecanismos que o corpo utiliza para a manutenção da temperatura corporal diante de um desafio térmico ambiental, principalmente em ambiente com temperaturas muito baixas (Morrison et al., 2008). Existe uma limitada quantidade de recursos aos quais o homem pode recorrer para produzir calor ou aumentar sua produção. Os meios que o corpo utiliza para produzir calor são: metabolismo basal (associado com a manutenção da vida - processos metabólicos celulares), o aumento da atividade física, os calafrios (respostas involuntárias dos músculos esqueléticos) e a produção de calor associada à alimentação, além do tecido adiposo marrom, que tem a capacidade de gerar calor por um mecanismo que descarrega a energia gerada pelo acúmulo de prótons no espaço intermembranoso das mitocôndrias, sob o controle do ramo simpático (Fonseca-alaniz et al., 2006; Campbell, 2008). Recentemente foi localizado tecido adiposo marrom em humanos adultos, em regiões semelhantes às de roedores (próximo a escápula e ombros, no topo de cada gânglio simpático, ao redor das glândulas adrenais e rins) (Morrison et al., 2008), pois até então só havia sido descrito em mamíferos hibernantes, ratos e recém-nascidos humanos (Wheeler, 2006; Campbell, 2008; Morrison et al., 2008).

A termólise, perda de calor para o ambiente, ocorre por processos de radiação, condução, convecção e evaporação. Radiação é a transferência de energia por raios infravermelhos de um corpo mais quente para outro mais frio. A condução é a transferência de calor entre moléculas que estão em contato direto entre si. Convecção envolve transferência de calor pelo movimento de um gás ou líquido através da superfície da pele. A evaporação é

o fenômeno nos quais átomos ou moléculas no estado líquido ganham energia suficiente para passar ao estado gasoso, sendo a umidade relativa do ar muito importante para a eficiência deste processo. Desse modo, quando as temperaturas central e periférica atingem o limiar superior, respostas termorreguladoras são desencadeadas. Neste caso, o hipotálamo envia sinais para aumentar a atividade das glândulas sudoríparas. A eficácia desse mecanismo de termorregulação depende também, como dito, da umidade do meio ambiente e da taxa de circulação de ar na superfície do corpo (Campbell, 2008; Wheeler, 2006).

Os processos de produção e perda de calor corporal variam regularmente ao longo das 24 horas, caracterizando-se como um ritmo circadiano. Em jovens adultos saudáveis, cujos ritmos circadianos estão sincronizados ao dia/noite ambiental, os valores máximos de temperatura central são alcançados no final da tarde e os mínimos na madrugada (Van Someren et al., 2002; Van Someren, 2000c; Campbell, 2008). O ritmo circadiano de temperatura periférica é muito importante para a regulação da temperatura central, de modo que a perda de calor pelas extremidades direciona o ritmo circadiano de temperatura central, apesar de este último sofrer modificações devido a alterações nos níveis plasmáticos de hormônios esteróides, idade e cronotipo¹ (Sarabia et al., 2008; Areas et al., 2006).

Em humanos, o aumento do fluxo sanguíneo distal da pele se inicia após as 20:00h e seu valor máximo é atingido entre 23:00 e 07:00h com uma média de 33,5°C (± 2 °C), sabendo que ocorrem diferenças individuais, relacionadas aos cronotipos (Duarte, 2008; Areas et al., 2006; Van Someren et al., 2002).

Em mamíferos, a região que integra informações térmicas centrais e periféricas e está envolvida na termorregulação é a área pré-óptica do hipotálamo anterior (PO/AH – do inglês pre-optic/anterior hypothalamus) (Griffin et al., 2001). Mudanças na temperatura dessa área irão desencadear respostas termorreguladoras. Se houver resfriamento da PO/AH desencadear-se-á a termogênese através de calafrios, aumento da atividade metabólica do tecido adiposo marrom, elevação dos níveis plasmáticos de hormônios (tiroxina,

---

¹ Cronotipo: característica biológica em relação às diferenças de alocação de fase dos ritmos circadianos tem sido denominada cronotipo ou preferência no contínuo matutinitude-vespertinidade.

catecolaminas, glicocorticóides) e respostas de retenção de calor (vasoconstrição e comportamentos para reduzir a dissipação do calor) (Boulant, 2000; Boulant e Dean, 1986). Este resfriamento também leva a alterações comportamentais, induzindo o indivíduo a buscar locais termicamente mais favoráveis. O aquecimento desta mesma área, por sua vez, provoca respostas como vasodilatação, salivação, sudorese, alterações comportamentais como a busca por um local mais frio e mudança na postura favorecendo a perda de calor (Van Someren et al., 2002). Apesar da PO/AH ser considerada a principal região de interação térmica, o cérebro possui outras áreas que são termossensíveis e podem induzir respostas termorreguladoras (Van Someren et al., 2002).

Griffin (2004) demonstrou por registros elétricos na área pré-óptica ventro-medial que há uma correlação entre a termossensibilidade e a resposta neural às prostaglandinas (PGE_2), já que com a produção destas houve a diminuição dos disparos dos neurônios sensíveis ao calor e aumento dos disparos dos neurônios insensíveis ao calor. Essa alteração produz uma mudança hipertérmica no ponto de ajuste da temperatura corporal. Em outro estudo, (Deegan et al., 2004 *apud* Griffin, 2004) registraram-se respostas semelhantes dos neurônios da PO/AH ao gene do peptídeo relacionado à calcitonina (CGRP). O aumento dos níveis de CGRP na PO/AH pode ser responsável por uma mudança transitória hipertérmica na temperatura do corpo, ou seja, o fogacho.

A temperatura corporal dos homeotermos é regulada entre dois limiares: o superior, que corresponde ao início da sudorese e vasodilatação periférica e o limiar inferior, que é acompanhado pelo calafrio (Freedman, 2001). A faixa de temperatura situada entre estes dois limiares é chamada de zona termoneutra. Freedman (2001) sugeriu que essa zona de temperatura esteja estreitada nas mulheres que apresentam fogachos, pois constatou que apenas pequenas elevações na temperatura central são necessárias para o desencadeamento do fogacho. Além disto, esta hipótese também explica o calafrio que é sentido por muitas delas logo após o fogacho.

A temperatura central é modulada pelos hormônios estradiol e progesterona endógenos. O hormônio progesterona plasmático aumenta a

temperatura central, diminuindo a taxa de disparos de neurônios sensíveis ao calor da área pré-optica, e aumenta a atividade dos neurônios sensíveis ao frio. O estrógeno sistêmico, por sua vez, diminui a temperatura corporal da mulher, aumentando a atividade dos neurônios sensíveis ao calor na área pré-optica do hipotálamo (Kolka e Stephenson, 1997).

Em mulheres que apresentam o ciclo menstrual regular, a temperatura central aumenta, na fase lútea, cerca de 0,4 °C acima da temperatura da fase folicular, o que tem sido relacionado ao aumento da concentração plasmática de progesterona encontrado nesta fase (Baker, 2007). Em outro estudo, relaciona-se esta mesma elevação da temperatura corporal à ovulação, fertilização e implantação do embrião (Cagnacci et al., 2002).

Mudanças de temperaturas nas fases do ciclo menstrual, assim como na menopausa, parecem interferir nos padrões de sono em consequência da alteração do perfil dos hormônios esteróides (Touzet et al., 2002; Empson e Purdie, 1999). As mulheres de meia idade, ao entrarem na menopausa, queixam-se mais de distúrbios no sono do que os homens de mesma faixa etária (Baker et al., 1997; Clark et al., 1995). Freedman (2005) relata que estudos epidemiológicos demonstram que mulheres em pós-menopausa têm privação de sono (Freedman, 2005). Em outro estudo, pesquisadores concluíram que as mulheres na pós-menopausa com sintomas de fogachos têm mais despertares noturno que as assintomáticas na primeira metade da noite, horário no qual os episódios de sono de ondas lentas tem maior concentração (Freedman e Roehrs, 2006). Sarabia e colaboradores (2008) correlacionam a elevação da temperatura do punho à noite com uma boa noite de sono. De acordo com isso, pessoas que possuem diagnóstico de insônia e pessoas de idade mais avançada que relatam um sono de baixa qualidade exibem variação menos evidente na temperatura periférica.

Há uma relação inversa entre o sono e a temperatura central. Quando existe maior propensão ao sono a temperatura central tende ao seu declínio (Rogers et al., 2007). Pesquisadores (Van Someren, 2000a,b; Huang et al., 2002; Menna-Barreto e Wey, 2007) têm mostrado que o ritmo circadiano de vigília/sono sofre alterações com o envelhecimento. O limiar de vasodilatação encontra-se elevado, o que pode estar associado à dificuldade de manter o

sono, uma vez que a temperatura central se eleva precocemente devido a um avanço de fase também relacionado à idade. Esta alteração do ritmo circadiano da temperatura corporal contribui para distúrbios do sono (Van Someren, 2000c).

1.4 Fogachos

Os fogachos são sensações recorrentes de calor tipicamente acompanhadas por ansiedade, irritabilidade, vasodilatação cutânea, sudorese e aumento da frequência cardíaca (Freedman et al., 1995; Freedman, 2002; Kronenberg, 1991, Stearns et al., 2002). Essa vasodilatação cutânea periférica é evidenciada pelo aumento da temperatura da pele devido a um aumento do fluxo sanguíneo principalmente nas regiões do tronco, braços, antebraços, pescoço e face (Freedman, 2001; Berendsen, 2000; Sturdee, 2008). A intensidade, duração e persistência dos fogachos variam de acordo com a presença de doenças sistêmicas, distúrbios neurológicos, ingestão de álcool e drogas, hábitos e uso de aditivos alimentares (Stearns et al., 2002; Freedman, 2005; Freedman, 2001; Kronenberg, 1991; Stearns et al., 2002).

Existem na literatura vários estudos (Gold et al., 2000; Whiteman et al., 2003a; Whiteman et al., 2003b; Gallicchio et al., 2005; Huang et al., 2008; Zhang et al., 2009) que analisam os fatores que predispõem as mulheres aos fogachos. Dentre os fatores mais observados e relacionados destacam-se: índice de massa corpórea (IMC), fumo, níveis hormonais, variáveis reprodutivas (laqueadura, ovariectomia, menarca, infertilidade, número de filhos, uso de anticoncepcionais orais) e etnia.

O fogacho é considerado o sintoma mais comum entre as mulheres na pós-menopausa. Cerca de 75% das mulheres estadunidenses, 49,6% das mexicanas e 12% das japonesas e chinesas americanas que se encontram nessa fase da vida relatam sentir fogachos (Freedman, 2005; Freedman, 2001; Sievert et al., 2002; Zhang et al., 2009). Na visão desses autores, essas diferenças importantes são pelo menos parcialmente explicadas pelos padrões alimentares dessas populações, além do fato que as condições de vida, especialmente das chinesas, tem melhorado nos últimos anos permitindo a

procura de assistência médica para alívio dos sintomas (Zhang et al., 2009)

Os fogachos, no entanto, também podem ocorrer durante a perimenopausa. Além disso, já foram descritos fogachos na gestação e nas semanas seguintes ao parto (Kronenberg, 1991; Empson e Purdie, 1999). Podem experimentar sensações de fogachos mulheres ovariectomizadas, homens orquidectomizados ou, ainda, mulheres e homens com perda da função gonadal (Heinemann e Saad, 2003; Kronenberg, 1991; Empson e Purdie, 1999; Stearns et al., 2002). Por outro lado, Heinemann e Saad (2003) relataram a ocorrência de fogachos em homens saudáveis, com etiologia variada, associada ou não a exercício físico, por exemplo.

De acordo com Sievert e Flanagan, (2005) o aumento da frequência de ocorrência de fogachos pode estar relacionado com a amplitude da diferença de temperatura ambiente ao longo do ano. Em locais onde a temperatura ambiente é mais elevada e menos variável no decorrer do ano, mulheres relatam sentir menos fogachos, quando comparadas a mulheres que vivem em regiões com maiores variações na temperatura.

O quadro completo dos mecanismos envolvidos no desencadeamento do fogacho ainda não está esclarecido, permanecendo o paradoxo da não ocorrência desse sintoma em mulheres cujo perfil hormonal é o mesmo daquelas que apresentam fogachos. Esse evento é precedido por um aumento na temperatura central que não resulta de uma vasoconstrição periférica ou de elevação da taxa metabólica (Rapkin, 2007).

Cagnacci e colaboradores (1992) especulam que os hormônios esteróides possam atuar na área pré-óptica, influenciando diretamente os ajustes da termorregulação feitos pelo hipotálamo ou modificando neurotransmissores e/ou neuromoduladores, visto que essa região também regula mecanismos da reprodução.

Chakraborty e colaboradores (2003) verificaram que há uma diminuição na expressão de receptores de estrógeno β (ER β), relacionada com a idade nas áreas observadas (núcleo anteroventral periventricular e núcleo da estria terminal, ambas envolvidas na manutenção e regulação da reprodução e outras funções neuroendócrinas). A redução do número de receptores de estrógeno durante a menopausa implica em uma alteração nos níveis de

neurotransmissores no hipotálamo e em outras regiões do cérebro e, dependendo da suscetibilidade individual, pode ocasionar fogachos (Stearns et al., 2002; Rapkin, 2007). Já a diminuição dos níveis dos hormônios sexuais, em especial o estrógeno, pode levar à instabilidade das concentrações de neurotransmissores como noradrenalina e serotonina no SNC, o que resulta em alterações na termorregulação (redução da zona termoneutra) e aumento da ocorrência de fogachos (Rapkin, 2007; Sturdee, 2008; Stearns et al., 2002).

Alguns autores tem proposto hipóteses sobre determinadas alterações em neurotransmissores que poderiam ocasionar fogachos. Descreverei, a seguir, algumas dessas hipóteses.

a) Segundo Berendsen (2000), fatores internos e/ou externos ao corpo, que podem servir de gatilho desencadeador do fogacho, podem agir através do aumento da concentração de cortisol e consequente aumento da temperatura corporal. A diminuição nos níveis de estrógeno poderia estar associada com uma diminuição de serotonina na circulação, provocando um aumento da sensibilidade dos receptores hipotalâmicos 5-HT_{2a}. Depois de um estímulo interno ou externo, a concentração de serotonina aumenta e o receptor 5-HT_{2a} é estimulado. Como resultado, há uma mudança na termorregulação e então acontece o fogacho (Berendsen, 2000; Stearns et al., 2002).

b) Segundo Freedman (2001) os receptores α_2 -adrenérgicos exercem uma função importante na termorregulação. A ação da noradrenalina na área pré-óptica do hipotálamo causa vasodilatação periférica, perda de calor e uma subsequente diminuição na temperatura central. Há evidências que os hormônios esteróides modulam a ação central da noradrenalina. O mesmo autor observou que o nível sanguíneo de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), metabólito da noradrenalina, estava elevado no momento seguinte a um fogacho, sugerindo a participação da noradrenalina nesse evento. Freedman sugere a possibilidade de que os receptores α_2 -adrenérgicos sejam afetados pela deficiência de estrógeno associada à menopausa. Assim, um declínio no receptor pré-sináptico inibitório levaria ao aumento dos níveis de noradrenalina central e esse aumento causaria um estreitamento na zona termoneutra dessas mulheres.

c) Segundo Sturdee (2008) a serotonina está envolvida no mecanismo

fisiológico desencadeador do fogacho, já que mantém uma relação direta com os níveis de estrógeno e a ativação de receptores como 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} causando hipotermia e hipertermia, respectivamente. O autor explica que o estrógeno aumenta a síntese de serotonina e endorfinas. Estas, por sua vez, inibem a produção de noradrenalina. A fase de transição para a menopausa está relacionada com a diminuição dos níveis de serotonina e endorfinas e com o aumento da densidade dos receptores de serotonina. Isto resulta na perda do mecanismo de retroalimentação da produção de noradrenalina, ocasionando a elevação dos seus níveis nas regiões centrais, e por consequência reduz a zona termoneutra propiciando a ocorrência do fogacho. Sturdee propõe, para a redução da ocorrência de fogachos, o uso de alguma substância que ou aumente os níveis de 5-HT, endorfinas e estrógeno ou diminua os níveis de noradrenalina de modo a ampliar a zona termoneutra.

Detalhes do mecanismo fisiológico exato do fogacho ainda devem ser esclarecidos, no entanto é possível perceber que os pesquisadores estão chegando num ponto comum, no qual há um provável envolvimento de ambos neurotransmissores: noradrenalina e serotonina.

Diante da estreita associação da ocorrência dos fogachos com a temperatura corporal, alguns autores sugerem que os fogachos possuam um ritmo semelhante ao ritmo circadiano da temperatura central, pois encontraram maior frequência de fogachos em torno das 18:30h, quando a temperatura central também está em sua acrofase (Freedman et al., 1995; Carpenter et al., 2004). Os achados desses autores, entretanto, estão apoiados em séries temporais curtas, de no máximo 24 horas, comprometendo a inferência do valor da acrofase. Além disso, os dados apresentam grande variabilidade interindividual. Kronenberg (1991) relata que os fogachos não ocorrem aleatoriamente, pois em seus dados, coletados durante 24 horas, foram encontrados ritmos ultradianos significativos com períodos de 12 e 8 horas. Além disso, a alocação dos fogachos variou, ocorrendo em algumas mulheres à noite e em outras pela manhã.

Nossas hipóteses são: a) de que os fogachos mantêm uma relação de fase estável com outras variáveis que possuem atividade rítmica circadiana conhecida (temperatura corporal, atividade/repouso e humor), e que isso se

constitui em um ritmo circadiano próprio; b) de que a ocorrência dos fogachos evidencie relação com a pontuação na escala dos cronotipos.

1.5 Justificativa

Diante da incidência desse sintoma observado em mulheres na pós-menopausa, é de relevância clínica a identificação de algumas correlações entre os ritmos de temperatura corporal, atividade/repouso e variação de humor com a ocorrência dos fogachos que podem trazer perspectivas para elaboração de novos protocolos de tratamento e alívio desse sintoma. Do ponto de vista mais básico, a elucidação da natureza de relações temporais entre os episódios de fogacho e outros ritmos pode ajudar a compreender os mecanismos envolvidos na deflagração dessa sintomatologia.

2 OBJETIVOS

- Testar presença de correlações entre os ritmos circadianos de temperatura corporal periférica, atividade/repouso e estados de humor e a ocorrência de fogachos em mulheres na pós-menopausa.
- Verificar possível relação temporal na ocorrência de fogachos com o cronotipo das mulheres.

3 MÉTODOS

3.1 População

Participaram do protocolo 30 mulheres, sendo 21 delas pacientes do setor de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas, Instituto Central (HC), em bom estado geral de saúde, as quais foram separadas em dois grupos: mulheres na pós-menopausa sem fogachos (n=6) e mulheres na pós-menopausa com fogachos (n=15). O recrutamento das voluntárias foi feito por médicos(as) ginecologistas do HC. A partir do prontuário das pacientes foram obtidas informações sobre seu estado geral de saúde. Estando fora dos critérios de exclusão*, foi feito o convite para participarem da pesquisa. As 9 mulheres restantes foram recrutadas a partir do convívio social para fazer parte do grupo controle (pré-menopausa que menstruam regularmente). Sendo questionadas sobre seu estado geral de saúde e estando compatíveis com os critérios de inclusão, foram convidadas a participar da pesquisa. Após serem informadas dos objetivos e métodos da pesquisa, as mulheres foram convidadas a ler e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido que foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do HC e do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

*Os critérios de exclusão foram:

- a) mulheres submetidas a terapias de reposição hormonal;
- b) usuárias de anticoncepcionais;
- b) mulheres ovariectomizadas ou histerectomizadas;
- c) mulheres com diagnósticos de distúrbios na tireóide;
- d) mulheres que referem uso de drogas psicotrópicas, isoflavonas, doença crônica;
- e) trabalhadoras do turno noturno, ou alternante.

3.2 Coleta

A coleta de dados foi feita ao longo de 30 dias consecutivos na mesma estação do ano e consistiu em preencher os seguintes materiais: a) diário de sono (Anexo A) onde foram registrados episódios de sono noturno e diurno; b) duas escalas analógicas visuais (Anexo B) para auto-avaliação dos estados de humor, ansiedade e alegria a cada 3 horas e no momento do fogacho e c) questionário de cronotipo, além da utilização do Tempatilumi (Anexo C).

3.3 Descrição dos Instrumentos

3.3.1 Tempatilumi

Ao longo dos 30 dias as voluntárias usaram o Tempatilumi no punho, que consiste em um equipamento que registra:

- 1- a atividade motora do braço e do corpo (actímetro);
- 2- a temperatura da pele na altura do punho (termistor) e
- 3- a ocorrência de fogachos através de botão marcador de eventos.

O Grupo Multidisciplinar de Desenvolvimento e Ritmos Biológicos há muito se ocupa em estudar o ritmo de temperatura. Já foram utilizadas a temperatura timpânica e a oral e atualmente o grupo está estudando o ritmo de temperatura do punho (Duarte, 2008; Silva, 2008) com a criação e montagem de um equipamento chamado Tempatilumi (objeto de artigo técnico por Lanfranchi e Menna-Barreto, em preparação). O Tempatilumi é um equipamento eletrônico programável portátil com sensores de movimento, luminosidade e temperatura que foi colocado no punho não dominante de cada voluntária. Este aparelho permite a opção de coletar a cada minuto ou segundo, a temperatura periférica do punho, atividade motora e incidência de luz. Todas essas informações são armazenadas em uma memória, em conjunto com o horário proveniente de um relógio de tempo real. A capacidade de registro é de aproximadamente 45 dias e a alimentação é fornecida por uma bateria descartável semelhante à utilizada em relógios. A elaboração deste aparelho, bem como da interface de descarregamento de dados e software para comunicação com computador, contou com a execução técnica da

empresa Consultoria Eletrônica Brasil (www.cebrasil.com.br). Este aparelho foi testado comparando as medidas de temperatura do punho com a utilização de termistores com memória (Thermochron®), as medidas de atividade motora com a utilização de actímetros (Micro-Mini) e a incidência de luz com a utilização de luxímetro, modelo LDR -380. O equipamento tem um botão de eventos que deve ser acionado pelas voluntárias quando ocorrem os episódios de fogachos. Não utilizamos o registro de luminosidade neste projeto. Os dados de temperatura do punho e de atividade/repouso foram coletados através do Tempatilumi. Os dados de temperatura e o registro actimétrico armazenados no aparelho tiveram janelas temporais pré-determinadas de 1 minuto.

A orientação às voluntárias foi de que só retirassem o Tempatilumi para o banho ou qualquer atividade com água, e em caso de esquecimento de alguma anotação no diário de sono ou nas escalas analógicas visuais deveria deixar em branco o espaço destinado à medida e continuar a partir dali. Após a coleta dos dados, estes foram transferidos para um computador através de uma interface, e organizados em planilhas para a análise das séries temporais resultantes.

3.3.2 Diário de Sono

O Diário de sono é um instrumento útil na observação dia a dia de características como horários de dormir e acordar, se o despertar foi espontâneo ou não e ocorrência de despertares noturnos e de cochilos (Monk et al., 1994). No nosso laboratório o diário de sono já vem sendo utilizado em outros trabalhos (Wey e Menna-Barreto, 2003; Silva, 2008, Duarte, 2009) e adesão a essa metodologia tem sido eficiente ao longo dos anos de utilização pelo grupo.

3.3.3 Questionário de cronotipo

As voluntárias responderam a esse questionário apenas uma vez, no momento em que receberam o material para começar a coleta de dados. Uma cópia desse questionário encontra-se no anexo D.

O questionário de cronotipo de Horne e Ostberg foi traduzido para o português por Benedito-Silva e colaboradores (1990) estando disponível na página www.each.usp.br/crono; esse questionário é composto por 19 perguntas acerca das preferências de horários para realização de atividades como realização de exercício físico e alocação de sono. Foi elaborado e validado por Horne e Ostberg em 1976 e é utilizado para identificar as diferenças individuais relacionadas na distribuição temporal de atividades ao longo do dia. Através deste questionário é obtida uma pontuação com a qual é possível classificar os indivíduos em um espectro contínuo como matutinos, intermediários ou vespertinos. De uma maneira geral, o indivíduo matutino tem adiantamento de fase do ciclo de temperatura em relação aos intermediários e vespertinos, embora não haja diferença significativa na duração do sono entre os três tipos (Horne e Ostberg, 1976).

3.3.4 Escala Analógica Visual

A Escala Analógica Visual (Monk, 1988) é utilizada como recurso para quantificação de medidas subjetivas, geralmente no formato de uma reta com palavras em cada extremidade, por exemplo “nada” e “muito”, “triste” e “alegre”, etc. no qual a reta significa uma gradação (do nada ao muito) da variável em questão. A voluntária foi instruída a marcar um traço em algum ponto da reta correspondente à sua percepção do próprio estado de humor (utilizamos os estados de ansiedade e de alegria). A ansiedade foi definida para as voluntárias como “vontade ou desejo que coisas ou eventos aconteçam o mais rápido possível” e a alegria foi definida como “sensação de bem-estar, contentamento”. Os dados da Escala Analógica Visual foram organizados em blocos de papel individualizado e separados por dia, disponibilizados para as voluntárias no período da coleta; depois da coleta de dados, estes foram passados para uma planilha eletrônica para posterior processamento (Anexo B).

4 ANÁLISE

Os diários de sono foram utilizados para coletar dados para inferências sobre o ciclo vigília/sono das voluntárias. Adicionalmente, esse registro vem sendo utilizado pelo nosso grupo, juntamente com os dados da actimetria, para efeitos de confirmação dos registros do diário. Evidentemente, trata-se de dois ritmos distintos, a actimetria permite inferências sobre o ciclo atividade/repouso e o diário informa sobre o ciclo vigília/sono. Há, no entanto, uma prática internacional generalizada de uso da actimetria isoladamente e extração de parâmetros do ciclo vigília/sono a partir dela (Sadeh et al., 1989). As anotações nos diários foram digitadas em planilhas eletrônicas e processadas para elaboração de gráficos representando o ciclo vigília/sono, permitindo visualizar os diferentes padrões desse ciclo nas voluntárias (Anexo F).

Foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a aderência das pontuações do Questionário de cronotipo à distribuição normal. Sua pontuação foi comparada com os parâmetros rítmicos de temperatura das voluntárias e utilizada para testar correlação com a ocorrência de fogachos.

Os dados de atividade motora, temperatura, humor e ocorrência de fogachos foram pre-processados, tendo sido detectados e eliminados artefatos, como por exemplo, valores de temperatura abaixo de 26 °C, indicando o não uso dos aparelhos em determinado momento.

As séries de atividade e temperatura originais, medidos em intervalos de 1 minuto, mostraram um alto nível de ruído. Na forma original, essas séries foram usadas apenas para analisar as mudanças rápidas de temperatura antes e depois de cada fogacho. Para todos os outros fins, o número de pontos foi reduzido de 1440 pontos/dia para 96 pontos/dia utilizando a mediana sobre os valores em intervalos de 15 minutos em vez dos pontos originais.

A análise espectral dos períodos de temperatura e atividade foi realizada pelo método de Lomb-Scargle (Ruf 1999). Todas as séries mostraram um período significativo de 24h e o ritmo de temperatura, em muitos casos, também de 12h.

A inspeção visual das séries de temperatura mostrou um alto grau de não-estacionaridade e um alto grau de contaminação por mudanças bruscas de

temperatura, resultantes das fases de não-uso do aparelho, ou seja, a transição da temperatura do punho à temperatura ambiente. Por isso, as séries foram divididas em seções de 24h. Para cada seção, foi aplicado o método de eliminar outliers, descrito em Marken Lichtenbelt et al. (2006), com exceção da substituição dos pontos eliminados por interpolação linear. A cada seção de 24h foi subsequentemente aplicado o método de cosinor (Nelson et al., 1979), para estimar o mesor (valor médio da curva ajustada através do método cosinor), a amplitude e a acrofase de cada dia. O resultado para a série toda foi obtida pelo cálculo do cosinor populacional, assumindo que a "população" consiste de todas as seções de 24h.

Os plexogramas foram obtidos substituindo os mesores de cada seção pelo mesor comum / populacional.

A construção de actogramas, termogramas e periodogramas respectivos (Anexo E) foi realizada a partir do software El temps (<http://www.el-temps.com/>).

As ocorrências de fogachos foram analisadas pelo método de Rayleigh que é o mais apropriado para analisar dados que só consistem em momentos em que o evento ocorreu (aqui, os momentos dos fogachos) (Batschelet, 1981, Refinetti et al., 2007, Jammalamadaka e SenGupta, 2001). Esse método serve para determinar a distribuição (hora média e variabilidade) dos fogachos e o cálculo das potências espectrais da série de ocorrência. A acrofase e a distribuição cíclica dos fogachos também foi analisado pelo mesmo método. O erro padrão da acrofase foi estimado como descrito em Jammalamadaka e SenGupta (2001).

Para complementar a análise das séries inteiras e para avaliar a irregularidade e estacionaridade das variáveis, serão aplicados os métodos descritos acima a subseções das séries. Por exemplo, ajustando uma curva cosseno de 24h às temperaturas em seções móveis de 24h, obtém-se uma estimativa da variabilidade longitudinal de parâmetros como a acrofase ou a amplitude dos ritmos.

Foi ainda aplicado o teste de Mann-Whitney para a hipótese nula que a mediana dos dois grupos de 15 minutos "antes" e "depois" dos fogachos para verificar se as mudanças que houve na temperatura periférica depois de um

fogacho foram mais significativas que antes de um fogacho.

Para a comparação entre as diferentes variáveis rítmicas de cada mulher e os ritmos das diferentes mulheres foram aplicados métodos de estatística como os testes Kruskal-Wallis, ANOVA one-way, post-hoc de Tukey, o coeficiente de correlação de Spearman e Pearson para comparação entre os grupos, adotando-se o nível de significância de 5%.

Todas as análises e representações gráficas foram calculadas na linguagem de programação R, versão 2.9.2 (R Development Core Team, 2009), em particular usando o pacote 'CircStats' versão 0.3-8 (Lund e Agostinelli, 2007).

As análises numéricas foram acompanhadas e complementadas pelo Doutor Andreas Bohn do grupo de Biodinâmica Sistêmica do Instituto de Tecnologia Química e Biológica da Universidade Nova de Lisboa, Portugal.

5 RESULTADOS

5.1 Idade

Participaram do protocolo 30 mulheres, dentre as quais os resultados de duas voluntárias foram excluídos por não conterem coletas com quantidade de dias satisfatórios para análise. Houve diferença de idade entre o grupo controle e os grupos MCF (pós-menopausadas com fogachos) e MSF (pós-menopausadas sem fogachos) com $p < 0.001$ (Figura 1).

Figura 2: Gráfico das idades das voluntárias (* $p < 0.001$).

5.2 Índice de massa Corpórea (IMC)

O peso e a altura das pacientes foram aferidos pelas enfermeiras do próprio setor de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas (FMUSP). Foram solicitados às pacientes esses dados para o cálculo do índice de massa corpórea - IMC ($\text{peso(kg)} / (\text{altura(m)})^2$). Esse resultado não apresentou diferença significativa entre os grupos, demonstrando que a amostra foi homogênea.

Tabela 1: Média e desvio-padrão da idade e IMC das voluntárias em seus respectivos grupos.

	Controle	DP*	MSF	DP	MCF	DP	p-value
Idade	36	3.97	59	1.51	55	4	0.0001
IMC	21.48	2.01	26.76	5.67	25.74	4.03	0.062

* Desvio-padrão

Tabela 2: Correlação de Spearman para os IMC e fogachos.

			IMC	fogacho
Rho de Spearman	IMC	Coeficiente de correlação	1	0.183
		Sig. (bilateral)	.	0.37
		N	26	26

5.3 Questionário de Cronotipo

Quanto às pontuações do Questionário de cronotipo, não foi encontrado uma distribuição normal (Figura 3).

Figura 3: Histograma da distribuição das pontuações do questionário de cronotipo.

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
HO	0.181	25	0.034	0.913	25	0.035

* Este é um limite inferior à significância verdadeira.

5.4 Ritmos de temperatura periférica do punho e atividade/repouso

As séries temporais do ritmo circadiano de temperatura periférica do punho e de atividade/repouso foram analisadas no El Temps pelo algoritmo de Sokolov-Bushel para a análise espectral e verificação do período e pelo método de Cosinor para verificação dos parâmetros rítmicos.

Foi encontrada correlação negativa entre a acrofase da temperatura periférica do punho e de atividade/repouso e as pontuações do questionário (Tabela 3). Os valores do mesor não foram diferentes entre os grupos pelo teste ANOVA one way e post-hoc de tukey ($p=0.957$).

Tabela 3: Correlações entre acrofase da temperatura periférica do punho (acrofaseT), acrofase do ritmo de atividade/repouso (acrofaseA) e pontuações do questionário de cronotipo (HO).

Rho de Spearman	HO	Coeficiente de correlação	HO	AcrofaseT	AcrofaseA
			1	-.612(**)	-.607(**)
		Sig. (2-tailed)	.	0.001	0.001
		N	25	25	25
	AcrofaseT	Coeficiente de correlação			
			-.612(**)	1	.427(*)
		Sig. (2-tailed)	0.001	.	0.03
		N	25	26	26

** Correlação significativa: 0.01 level (2-tailed); * Correlação significativa: 0.05 level (2-tailed).

Veja abaixo os valores das variáveis e os parâmetros rítmicos individuais das voluntárias:

Tabela 4. Parâmetros rítmicos dos ritmos atividade/repouso e temperatura periférica do punho das voluntárias.

Nome	grupo	idade	IMC	HO	Dias coleta	Fogachos	Temperatura				Atividade			
							Período (min)	Acrofase (horas)	Amplitude	mesor	Período (min)	Acrofase (horas)	Amplitude	mesor
CAM	Controle	34	19.49	34	32	-	1440	6:04	1.17 (± 0.03)	30.6436 (±0.04)	1440	16:52	41.75 (± 2)	73.54 (± 1)
CAT	Controle	38	21.46	35	32	-	1440	4:33	1.28 (± 0.04)	30.66 (± 0.04)	1440	16:27	45.22 (± 2)	79.79 (±1)
CCC	Controle	36	24.91	59	29	-	1440	0:42	0.93 (± 0.03)	30.81 (± 0.01)	1440	13:02	57.59 (± 1.5)	87.17 (± 1)
CDW	Controle	36	21.63	61	30	-	1440	0:58	0.84 (± 0.03)	30.95 (± 0.03)	1440	14:00	176.48 (± 4)	260.51 (± 1)
CJL	Controle	37	24.46	40	30	-	1440	5:48	0.79 (± 0.03)	31.26 (±0.03)	1440	17:12	48.19 (± 2)	92.05 (±1)
CAK	Controle	36	22.85	62	29	-	1440	4:30	1.58 (± 0.03)	31.00 (± 0.1)	1440	15:47	65.77 (± 1.5)	92.86 (± .5)
CLA	Controle	47	18.94	76	22	-	1440	4:00	2.20 (± 0.05)	30.85 (± 0.02)	1440	13:51	163.50 (± 5)	203.97 (± 2)
CTV	Controle	36	22.41	49	32	-	1440	10:27	0.26 (± 0.05)	29.85 (± 0.03)	1440	12:57	52.99 (± 3)	72.92 (±1.5)
CVC	Controle	35	21.08	-	31	-	1440	3:49	0.55 (± 0.04)	31.05 (± 0.02)	1440	14:29	60.40 (± 2)	98.71 (±1.7)
NCL	MSF	62	29.69	75	29	-	1440	0:26	1.82 (± 0.03)	31.03 (± 0.04)	1440	12:48	41.42 (± 2)	70.09 (±1.6)
NMT	MSF	58	-	67	18	-	1440	1:43	1.62 (± 0.06)	29.79 (± 0.03)	1440	14:36	28.24 (± 2)	76.95 (±2.3)
NMG	MSF	60	31.304896	67	27	-	1440	1:47	1.70 (± 0.03)	29.37 (± 0.02)	1440	15:06	27.99 (± 1.5)	80.70 (±1.8)
NGE	MSF	58	18.590125	51	26	-	1440	4:05	1.52 (± 0.03)	32.13 (± 0.02)	1440	16:49	42.46 (± 2)	73.43 (±1.7)
NMS	MSF	59	27.47624	61	32	-	1440	1:22	0.66 (± 0.03)	30.75 (± 0.02)	1440	15:25	47.58 (± 1.6)	84.20 (±1.5)
NHE	MSF	59	-	58	30	-	1440	3:52	0.91 (± 0.03)	30.89 (± 0.02)	1440	14:30	49.33 (± 2)	85.44 (±1.6)
PIS	MCF	60	27.548209	81	30	138	1440	23:06	1.99 (± 0.10)	30.93 (± 0.05)	1440	13:04	45.12 (± 3.1)	89.74 (±1.8)
PSH	MCF	60	27.365492	76	11	56	1440	2:17	1.56 (± 0.11)	31.21 (± 0.06)	1440	13:57	61.98 (± 5.1)	101.04 (±2.9)
PAN	MCF	55	21.223702	68	30	80	1440	1:43	1.42 (± 0.07)	29.72 (± 0.04)	1440	14:41	53.03 (± 3)	88.95 (± 1.7)
PMI	MCF	60	34.31	42	11	18	1440	2:03	0.64 (± 0.12)	28.93 (± 0.07)	1440	15:31	48.25 (± 4.3)	74.7 (± 2.4)
PMA	MCF	60	23.233456	59	30	49	1440	4:30	0.93 (± 0.07)	31 (± 0.04)	1440	15:36	55.07 (± 2.9)	85.83 (±1.6)
PAL	MCF	52	23.309053	64	34	269	1440	1:43	1.42 (± 0.07)	29.72 (± 0.04)	1440	14:36	50.23 (± 2.6)	78.45 (± 1.5)
PSO	MCF	58	24.456063	75	31	447	1440	1:24	1.63 (± 0.04)	32.13 (± 0.02)	1440	13:39	57.98 (± 2.8)	81.9 (± 1.6)
PRO	MCF	48	29.136316	65	30	293	1440	0:30	1.21 (± 0.07)	29.7 (± 0.04)	1440	17:00	26.86 (± 3.6)	72.88 (± 2)
PEL	MCF	53	26.89767	33	28	27	1440	8:43	0.58 (± 0.04)	31.20 (± 0.02)	1440	17:18	53 (± 2.8)	88.10 (± 1.6)
PRS	MCF	55	20.438166	76	13	82	1440	22:03	0.75 (± 0.1)	31.32 (± 0.05)	1440	13:09	57.27 (± 5)	95.05 (± 2.8)
PTH	MCF	52	21.359306	67	29	95	1440	0:42	0.64 (± 0.05)	31.08 (± 0.03)	1440	14:36	63.65 (± 3.2)	113.88 (±1.8)
PZE	MCF	53	29.968783	62	35	52	1440	3:10	1.01 (± 0.05)	31.83 (± 0.03)	1440	15:06	58.65 (± 2.6)	99.60 (± 1.4)
PSA	MCF	46	21.488369	36	18	47	1440	3:49	0.57 (± 0.07)	31.03 (±0.04)	1440	16:00	56.52 (±4.1)	99.15 (± 2.3)
PAP	MCF	-	-	-	7	2	1440	4:34	1.57 (± 0.16)	30.56 (± 0.09)	1440	13:27	47.561 (±6.96)	77 (±3.98)
PJO	MCF	57	-	-	5	24	1440	1:47	1.33 (± 0.15)	31.15 (± 0.09)	1440	14:56	57.17 (8.12)	99.45 (4.64)

5.5 Parâmetros rítmicos médios do ritmo de atividade/repouso

Tabela 5: Média dos parâmetros rítmicos do ritmo de atividade/repouso.

grupo	Dias	%Ritmica	Mesor	Erro-padrão Mesor	Amplitude	Erro-padrão Amplitude	Acrofase	Erro-padrão Acrofase	Acrofase (h)	Erro-padrão Acrofase
Controle	28.3	40.4	70.8	6.7	50.6	13.1	0.619	0.021	14:52	0:29
MSF	26.8	30.9	61.6	8.6	37.9	16.8	0.643	0.035	15:25	0:50
MCF	20.8	39.6	77.6	5.4	54.4	8.7	0.640	0.013	15:21	0:18

5.6 Correlações entre Questionário de Cronotipo e Fogachos e a Média da Temperatura.

Tabela 6: Correlações de Spearman entre pontuações do questionário de cronotipo (HO) e ocorrência de fogachos, amplitude da curva ajustada de temperatura (Amplitude T) e média da temperatura (médiaT).

			HO	fogacho	AmplitudeT	MediaT
Rho de Spearman	HO	Coeficiente de Correlação	1	.424(*)	.628(**)	0.237
		Sig. (2-tailed)	.	0.028	0	0.315
		N	27	27	27	20
	fogacho	Coeficiente de Correlação	.424(*)	1	0.043	.505(*)
		Sig. (2-tailed)	0.028	.	0.821	0.014
		N	27	30	30	23

*Correlação significativa $p < 0.05$ (2-tailed). ** Correlação significant $p < 0.01$ level (2-tailed).

Encontramos correlações entre as pontuações do QC e o número total de fogachos. Apesar de não ter sido uma correlação forte, foi significativa ($p < 0.05$). Entende-se que quanto mais matutina for a mulher (ou seja, mais alta a pontuação no QC), mais fogachos ela tende a ter.

Observamos também correlação entre o número total de fogachos e a média da temperatura periférica ($p < 0.05$), ou seja, quanto mais fogachos tem a mulher, maior a sua média de temperatura.

Também foi encontrada uma correlação entre as pontuações do QC e a amplitude do ritmo de temperatura periférica ($p < 0.01$). Isto quer dizer que quanto maior a pontuação do QC, maior a amplitude do ritmo de temperatura, o que o

torna mais robusto.

5.7 Alterações na temperatura periférica e ocorrência de fogachos

Figura 4: Variação de temperatura durante 15 minutos antes e depois de cada fogacho ($p < 0,001$).

A figura 4 indica uma tendência de aumento da temperatura periférica no intervalo de 15 minutos depois de cada fogacho das mulheres. A grande variabilidade entre as mulheres e a baixa precisão do aparelho impossibilitou um resultado mais acurado.

5.8 Ritmo circadiano de fogachos

Tabela 7: Distribuição circadiana de fogachos. Negrito: Estas mulheres apresentam um ritmo circadiano significativo de fogachos (Teste de Rayleigh); itálico, aquelas que estão na margem de significância.

	Período de 24h significativo	Fogachos	Dias	Média fogachos/dia	Erro-padrão fogachos/dia	Acrofase	Erro-padrão Acrofase	Rbar	p-value Teste de Rayleigh
PAL	0	269	33	8.2	1.1	15:18	0:53	0.18	0.0001
PAN	1	83	31	2.7	0.4	16:8	0:28	0.56	<0.0001
PAP	0	2	5	0.4	0.2	8:37	9:16	0.20	>0.5
PEL	<i>0</i>	28	28	<i>1.0</i>	<i>0.1</i>	<i>11:9</i>	<i>1:40</i>	<i>0.30</i>	<i>0.0828</i>
PIS	1	138	31	4.5	0.4	16:11	0:38	0.35	<0.0001
PJO	0	24	5	4.8	1.1	14:26	1:38	0.33	0.0769
PMA	1	49	29	1.7	0.2	16:21	0:46	0.47	<0.0001
PMI	0	19	12	1.6	0.4	18:49	1:34	0.38	0.0624
PMS	0	18	31	0.6	0.2	16:49	1:25	0.43	0.0358
PRO	1	296	29	10.2	0.9	16:40	0:34	0.27	<0.0001
PRS	1	82	12	6.8	1.0	14:42	0:50	0.34	0.0001
PSA	0	47	16	2.9	1.0	16:33	2:15	0.17	0.2431
PSH	0	56	11	5.1	0.4	17:13	2:12	0.16	0.2306
PSO	0	445	31	14.4	0.7	19:27	1:27	0.09	0.0332
PTH	0	95	29	3.3	0.4	17:25	1:49	0.15	0.1160
PZE	0	19	36	0.5	0.1	21:02	3:46	0.16	>0.5
Média		104	23	4.3	1.5	16:03	2:42		

5.9 Oscilações rítmicas de fogachos ao longo do mês

Figuras 5C, 5D, 5E e 5F: Ritmos de fogachos ao longo do mês. A primeira figura (de cima pra baixo) de cada voluntária significa quantidade de fogachos por dia, a figura seguinte é a potência espectral em 7 dias e a terceira, potência espectral ao longo da coleta. , 5C e 5D apresentaram um ritmo infradiano; 5C, 5E, 5F apresentaram um ritmo circadiano. A linha horizontal, paralela à abscissa, é a linha de significância ($p < 0,05$).

Figura 5G: Ritmos de fogachos ao longo do mês. A primeira figura (de cima pra baixo) significa quantidade de fogachos por dia, a figura seguinte é a potência espectral em 7 dias e a terceira, potência espectral ao longo da coleta. A linha horizontal, paralela à abscissa, é a linha de significância ($p < 0,05$).

6 Inspeção visual agrupada dos ritmos circadianos de temperatura periférica do punho, atividade/repouso, fogachos, ansiedade/alegria/dia

As figuras 6A, 6B e 6C sintetizam um dia hipotético das oscilações observadas ao longo das séries temporais completas. Cada página contém um grupo de voluntárias que estarão divididas em colunas.

Através dessas figuras é possível observar se existe uma provável relação entre os ritmos.

Linha 1

Linha 2

Linha 3

Figura 6A: Na linha 1, as figuras representam o ritmo de atividade/repouso em vermelho e o ritmo de temperatura periférica do punho em verde. Na linha 2, estão as figuras que representam a razão fogachos/dia ao longo das 24h. Na linha 3, para algumas voluntárias, estão representadas figuras com as oscilações dos estados de humor: alegria em verde, e ansiedade em vermelho. Todas as figuras contêm uma faixa cinza escuro que representa a média do horário em que a voluntária esteve dormindo e outra em cinza claro que representa a latência média para adormecer, segundo relato da voluntária.

Linha 1

Linha 2

Linha 3

Figura 6B: Figura 6A: Na linha 1, as figuras representam o ritmo de atividade/repouso em vermelho e o ritmo de temperatura periférica do punho em verde. Na linha 2, estão as figuras que representam a razão fogachos/dia ao longo das 24h. Na linha 3, para algumas voluntárias, estão representadas figuras com as oscilações dos estados de humor: alegria em verde, e ansiedade em vermelho. Todas as figuras contêm uma faixa cinza escuro que representa a média do horário em que a voluntária esteve dormindo e outra em cinza claro que representa a latência média para adormecer, segundo relato da voluntária.

Figura 6C: Figura 6A: Na linha 1, as figuras representam o ritmo de atividade/repouso em vermelho e o ritmo de temperatura periférica do punho em verde. Na linha 2, estão as figuras que representam a razão fogachos/dia ao longo das 24h. Na linha 3, para algumas voluntárias, estão representadas figuras com as oscilações dos estados de humor: alegria em verde, e ansiedade em vermelho. Todas as figuras contêm uma faixa cinza escuro que representa a média do horário em que a voluntária esteve dormindo e outra em cinza claro que representa a latência média para adormecer, segundo relato da voluntária.

Ao observarem-se as figuras acima, podemos confirmar o aumento da ocorrência de fogachos no final do dia, ou imediatamente antes o início do sono, principalmente nas voluntárias em que apresentaram ritmo circadiano de fogachos (Tabela 7). O declínio da atividade e a conseqüente elevação da temperatura supõem um aumento na freqüência dos fogachos nas voluntárias PRS, PSO, PTH (Figura 6A), PSH, PZE (Figura 6B). Embora a voluntária PMI (Figura 6C) não apresente um ritmo robusto de temperatura periférica, é possível observar um aumento na ocorrência de fogachos poucas horas antes de ir dormir. Ao olharmos às voluntárias PAN, PIS e PMA (Figura 6B), podemos observar que, no intervalo de 12 e 18h, a temperatura periférica aumenta juntamente com a ocorrência de fogachos. A voluntária PRO (Figura 6A) apresentou um falso ritmo ultradiano do ritmo de atividade/repouso. Falso porque, em seus dados originais brutos, podemos constatar que ela retirou o aparelho diversas vezes durante o dia ao longo da coleta, o que causou uma aparência equivocada de ritmo de atividade/repouso. Mesmo assim, foi verificado por outros métodos de análise, anteriormente citados, a presença de um ritmo circadiano e infradiano de fogachos (Tabela 6), um ritmo circadiano de temperatura periférica do punho e um ritmo circadiano de atividade/repouso com uma baixa e, no entanto, significativa potência espectral (Anexo E). Nas figuras referentes à voluntária PAL (Figura 6A), observamos um aumento sutil na temperatura periférica durante o dia e uma diminuição gradual na curva de atividade a partir do meio dia até às 18h. No entanto, a ocorrência de fogachos na figura seguinte àquela não apresenta, como esperado, uma modificação explícita à inspeção visual, pois essa voluntária apresenta apenas um ritmo infradiano de ocorrência de fogachos. Logo, não é possível enxergar relação entre esses ritmos na escala de 24h. As voluntárias PSA, PJO, PMI, PAP, e PEL não apresentaram relações visíveis entre os ritmos de temperatura, atividade/repouso e fogachos, pois essas mesmas voluntárias não apresentaram nem ritmo circadiano nem infradiano de fogachos (Tabela 6). Apenas 7 das 15 mulheres do grupo MCF fizeram a coleta de variação de humor, o que dificulta uma conclusão sobre inspeção visual desses ritmos.

6.1 Estados de Humor

A partir do cálculo da média e da variância das observações diárias entre 0h e 24h, podemos verificar na tabela abaixo que as mulheres do grupo controle apresentam valores mais altos tanto para ansiedade quanto para alegria. As mulheres do grupo MCF apresentam os menores valores para alegria e ansiedade, ou seja, aparentemente são menos ansiosas e menos alegres, com exceção da voluntária PAL, que apresenta mais ansiedade que alegria.

Tabela 8: Médias e variâncias dos estados de humor.

Grupo	Dias totais	coletas por dia	média da Ansiedade	Erro-padrão Ansiedade	Média Alegria	Erro-padrão Alegria	Alegria/Ansiedade Índice.média	Alegria/Ansiedade Índice.erro-padrão
controle	26	4.7	0.30	0.05	0.46	0.06	0.20	0.08
MSF	30	5.9	0.24	0.03	0.41	0.03	0.26	0.05
MCF	26	6.9	0.20	0.04	0.33	0.03	0.22	0.08

O índice (penúltima coluna da tabela 8) indica que há predominância do estado de humor alegria, pois os resultados são positivos.

6.2 Análises de Correlação

Tabela 9: Correlações de Pearson entre as variáveis fogachos e estados de humor (alegria e ansiedade).

Variável A	Variável B	R de Pearson	p- value	Pontos influentes (excluídos)
Fogachos/dia	Acrofase dos fogachos	0.451	0.105	
	Mesor da Atividade	-0.461	0.084	pth
	Acrofase da Atividade	0.496	0.06	pro
	Mesor da temperatura	0.56	0.039	pro,pmi
	Amplitude da temperatura	0.52	0.047	pro
	Alegria	-0.632	0.128	
MCF	Ansiedade	-0.683	0.091	
	Alegria	0.839	0.037	pro
Ansiedade	Mesor da Atividade	0.81	0.096	pro,pal
	Acrofase da atividade	-0.574	0.311	

Fogachos/dia:

- correlação positiva com o mesor da temperatura: mais fogachos, maior a média da temperatura;
- correlação positiva com a amplitude da temperatura: mais fogachos, mais fortes as alterações da temperatura;

Ansiedade no grupo MCF:

- correlação positiva com alegria: maior nível de ansiedade, maior nível de alegria;
- correlação positiva com o mesor da atividade: maior nível de ansiedade, mais atividade;
- correlação negativa com a acrofase da atividade: maior nível de ansiedade, mais cedo é o início da fase de atividade.

6.3 Oscilações dos estados de humor das mulheres do grupo MCF

Figura 7: Periodogramas das oscilações dos estados de humor das voluntárias que preencheram a escala analógica visual. Em verde - estado de humor: alegria; em vermelho – estado de humor: ansiedade. Na abscissa encontram-se valores correspondentes ao dias; na ordenada, valores correspondentes à potência espectral; linha cheia cortando o gráfico representa $p < 0,05$ de significância; linha tracejada representa 24h.

A figura acima representa os periodogramas das oscilações dos estados de humor (alegria e ansiedade). Apenas 7 mulheres preencheram corretamente as escalas analógicas visuais e apenas duas apresentaram ritmicidade circadiana significativa: a voluntária PAL para o estado de humor ansiedade e a PSO para ambos os estados de humor. Correlações entre esses ritmos e o ritmo de fogacho não foi possível, pelo fato dessas voluntárias apresentarem apenas ritmo infradiano para fogachos.

7 DISCUSSÃO

7.1 IMC

O IMC das voluntárias foi cuidadosamente observado, pois a relação existente entre o IMC e a frequência e severidade dos fogachos em mulheres desde a transição até os anos que sucedem a menopausa não está bem esclarecida (Whiteman et al., 2003a; Whiteman et al., 2003b; Gallicchio et al., 2005). Na tabela 4, pode-se observar a quantidade de fogachos ocorridos durante os dias de coleta nas voluntárias com seus respectivos IMC e idade.

Dessa forma não é possível afirmar diante desses resultados (Tabela 2) que existe alguma relação entre o IMC e os fogachos, tendo em vista que no presente trabalho não foi observado correlação entre o IMC e a ocorrência de fogachos ($r= 0.183$) nas mulheres durante o mês de coleta de dados. Nossas voluntárias tinham o IMC mais próximo da eutrofia para afastar qualquer viés que pudesse comprometer a discussão.

Ainda assim, não há acordo quanto aos fatores de risco que podem aumentar a ocorrência de fogachos. As controvérsias estão baseadas nas seguintes hipóteses: mulheres com IMC elevados (≥ 30) converteriam mais androgênios em estrogênios pela aromatase do tecido adiposo e, conseqüentemente, teriam menos fogachos. Outra hipótese seria que mulheres com IMC acima de 30 aumentariam o risco de apresentarem fogachos porque elas teriam mais gordura e, conseqüentemente, mais insulação térmica, o que causaria o aumento da temperatura central, o estreitamento da zona termoneutra e, assim, mais fogachos. Outra teoria seria que outros hormônios sejam produzidos pelo tecido adiposo como o fator de necrose tumoral (TNF- α) e a leptina. Esses hormônios estão relacionados a respostas imunes a infecções as quais são caracterizadas pela redução alimentar, perda de peso, aumento da termogênese e febre, alterando também o sistema termorregulatório (Gallicchio et al., 2005; Whiteman et al., 2003a; Whiteman et al., 2003; Gold et al., 2000; Luheshi et al., 1999).

Zhang et al. (2009) relatam as controvérsias existentes na literatura a respeito do IMC e da ocorrência de fogachos: existem tanto hipóteses de que mulheres com sobrepeso e obesidade possuam propensão a apresentarem

menos fogachos quanto de que estas, ao contrário, apresentariam mais fogachos. No entanto, esses pesquisadores abrem uma exceção para sua amostra, pois afirma que as mulheres chinesas na perimenopausa com IMC elevado não tem risco aumentado de apresentarem fogachos. Eles atribuem o fato ao biótipo corporal das chinesas comparadas com as européias e estadunidenses, mas recomendam que esse assunto deva ser mais explorado.

Além do IMC, existem outros fatores que podem influenciar na relação IMC/fogachos como, por exemplo, a idade (mulheres mais jovens (40-50 anos) com o IMC mais alto tendem a apresentar mais fogachos do que as mais velhas (51-60 anos)) e o hábito do fumo (as fumantes que possuem IMC ≥ 30 tem mais probabilidades de apresentarem fogachos mais severos e freqüentes) (Whiteman et al., 2003a; Gold et al., 2000).

Dessa forma, para evitar esse viés, foi dada preferência àquelas mulheres que possuíam seus índices de massa corpórea na mesma faixa, sempre objetivando o mais próximo da eutrofia, já que é sabido que o ganho de peso nessa fase da vida é proporcionado pela redução do metabolismo, diminuição da atividade física e o consumo de alimentos inadequados (Montilla et al., 2003).

7.2 Relação entre os ritmos de atividade/repouso e temperatura corporal

A organização temporal interna é sincronizada ao ambiente no qual os organismos estão inseridos, processo que ocorre sobretudo pela exposição ao ciclo claro/escuro. O organismo tende a se ajustar a essa informação temporal gerando ritmos internos que estão acoplados aos ritmos externos e, juntos, dão origem ao sistema de temporização circadiano de cada indivíduo saudável. Embora seja reconhecido na literatura que o período endógeno dos ritmos circadianos humanos seja pouco maior que 24 horas, o ciclo claro/escuro é o agente sincronizador, ou seja, nesse caso, aquele que arrasta o ritmo para as 24h (Minors et al., 1986; Czeisler et al., 1999). De acordo com a tabela 4, 100% das nossas voluntárias possuem um ritmo períodos de 24 horas (analisados pelo Cosinor do programa El Temps) de atividade/repouso e temperatura periférica do punho. Seus periodogramas (analisados pelo método de Sokolov-Bushel do

programa El Temps) estão no anexo E. Já está descrita na literatura a relação entre o ritmo de temperatura corporal – seja ela central ou periférica – e o ritmo de atividade/repouso (Duarte, 2008; Silva, 2008).

O ritmo da temperatura periférica se apresenta em oposição de fase com o ritmo da temperatura central e com o ritmo de atividade/repouso. A elevação destes valores é traduzida na forma de sinal fisiológico para o aumento da propensão ao sono (Rogers et al., 2007; Van Someren et al., 2002). Nossos resultados confirmam as correlações entre esses ritmos (atividade/repouso e temperatura periférica do punho), de acordo com os resultados de Duarte (2008) e Silva (2008), obtidos em nosso laboratório, o ritmo de temperatura periférica do punho acompanha o ciclo vigília/sono e o ritmo de atividade/repouso, mantendo uma correlação negativa.

Ao longo do processo de envelhecimento ocorrem modificações nos parâmetros rítmicos da maioria dos ritmos circadianos como, por exemplo, a diminuição da amplitude e o progressivo adiantamento das fases, característicos em populações de idosos. Há hipóteses de que essas modificações ocorram devido ao envelhecimento do sistema nervoso central, principalmente dos núcleos supraquiasmáticos. Essas alterações geram os cochilos diurnos, a fragmentação do sono noturno e o deitar e acordar cada vez mais cedo (Van Someren et al., 2002; Huang et al., 2002; Pandi-Perumal et al., 2002; Menna-Barreto e Wey, 2007; Ceolim e Menna-Barreto, 2000; Van Someren, 2000a,b; Weinert, 2000; Hofman, 2000). No entanto, as nossas voluntárias não apresentaram diminuição significativa de amplitude no ritmo de atividade/repouso, o que indica que elas ainda mantêm o ritmo de pessoas na fase adulta. Apesar da manutenção da amplitude do ritmo de atividade/repouso, podemos considerá-las no processo de envelhecimento quando observamos as pontuações do questionário de cronotipo. A grande maioria apresenta uma pontuação elevada, o que está relacionado com a matutividade. Duarte (2008) confirmou que quanto maior a idade do indivíduo maior a tendência a se tornar matutino - isso não exclui, no entanto, a preferência individual de cada uma antes da menopausa. Autores verificaram essa tendência à matutividade através do horário do surto de melatonina em indivíduos de diferentes idades (Duffy et al., 2002) e no avanço de fase do sono e da temperatura central (Van Someren et al.,

2002; Carrier et al., 2002). No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos quando se compararam as amplitudes das temperaturas periféricas ($p=0.483$). Isso quer dizer que a temperatura periférica dessas mulheres na menopausa de ambos os grupos (MSF e MCF) ainda não apresenta achatamento do ritmo, pois elas ainda se encontram na fase adulta (menor que 65 anos). Entre os dois grupos (MSF e MCF), o mesor da temperatura também não apresentou diferença significativa ($p=0.957$), o que indica que o fator diferencial para a apresentação ou não de fogachos não está no patamar em que se encontra o ritmo de temperatura periférica. Porém, quando fizemos a média da temperatura periférica de todos os dias de coleta, observamos uma diferença significativa entre o grupo controle e o grupo das mulheres na pós-menopausa com fogachos ($p=0.044$, pelo ANOVA one-way e teste de post-hoc de Tukey; $p=0.036$ pelo teste Kruskal-Wallis), além de termos encontrado uma correlação positiva ($r=0,56$; $p=0,039$; tabela 9) entre a razão fogachos/dia e o mesor do ritmo de temperatura periférica das mulheres do grupo MCF, ou seja, quanto mais fogachos por dia teve a mulher, maior foi o mesor do ritmo de temperatura. Este fato está de acordo com Kobayashi e colaboradores (2000) que demonstraram que ratas após 2 semanas da ovariectomia apresentaram um aumento na temperatura da pele da cauda até a 8ª semana de registro, quando registrou-se estacionamento do valor desta temperatura. Já a temperatura das ratas sham também apresentou aumento até que não se observou mais diferença significativa entre estas e aquelas na 20ª semana. Quanto à temperatura retal, equivalente à temperatura central, constatou-se um aumento nas ratas efetivamente ovariectomizadas a partir da 8ª semana após a cirurgia. Esta temperatura ficou significativamente mais elevada que a do grupo das ratas sham até a 20ª semana.

O aumento da média temperatura periférica das mulheres com fogachos também pode significar um estreitamento na zona termoneutra, ou seja, diminuição do limiar para o desencadeamento de respostas termorreguladores e estreitamento da faixa de conforto térmico como Freedman (2001; 2005) sugere. Além disto, a variação da temperatura ao longo do tempo em mulheres com fogachos se apresentar de forma diferente de acordo com o tempo transcorrido a partir do início da menopausa, como sugere os dados de Kobayashi e

colaboradores (2000).

Freedman e colaboradores (1995), utilizando para a identificação de fogachos o método de registro da condutância da pele e para o registro da temperatura no trato gastrointestinal a radiotelemetria durante 24 horas, demonstraram que todas as mulheres na pós-menopausa com fogachos (n=10) apresentaram uma média de temperatura central do dia de registro significativamente inferior à média da temperatura central das mulheres que não apresentavam esse sintoma (36.67 ± 0.05 e 36.93 ± 0.06 , respectivamente). Essa informação, juntamente com nossos dados a respeito da média da temperatura periférica, faz sentido, pois é natural que, para a temperatura central se manter baixa, a temperatura periférica esteja elevada. Como exemplo disso, podemos pensar no que acontece durante o sono, o que nos sugere que esses dados sejam complementares.

Em nosso estudo, nós não aferimos a temperatura central, mas aferimos o ritmo de atividade/repouso das voluntárias, que acompanha o ritmo de temperatura central (Van Someren et al., 2002; Van Someren, 2000c; Campbell, 2008). As nossas voluntárias possuem uma acrofase média do ritmo de atividade/repouso no meio da tarde (Tabela 5), à qual tende a se correlacionar positivamente ($r=0,496$; $p=0,06$; tabela 9) a ocorrência de fogachos diários.

Freedman e Subramanian (2005) não encontraram diferença na temperatura da pele das voluntárias sintomáticas, assintomáticas para fogachos e grupo controle nas fases folicular e lútea, além de terem encontrado a temperatura retal nas sintomáticas inferior à nos outros grupos. Freedman e Blacker (2002) não encontraram diferença na temperatura central, registrada por radiotelemetria, entre mulheres sintomáticas e assintomáticas.

7.3 Fogachos

Na tabela 7, encontramos através do teste de Rayleigh, 5 das 15 voluntárias, que possuem ritmo circadiano de fogachos: quatro delas apresentam acrofase em torno das 16 horas com seus respectivos erros-padrão e uma possui uma acrofase mais adiantada em torno das $14:42 \pm 0:50$, todas apresentaram uma significância de $p<0.05$. O teste de Rayleigh é usado quando o dado só pode

ser coletado nos momentos em que o evento ocorre (principalmente para dados binários): no caso do presente estudo, o ritmo de fogachos. Esse teste tem como proposta determinar se há direcionalidade de distribuição desse evento dentro de um ciclo, principalmente quando não existe uma estimativa de amplitude (Refinetti et al., 2007).

Na figura 5, podemos observar o ritmo de fogachos de algumas voluntárias. Na figura 5A, a voluntária apresentou um ritmo de 14 dias com 20% de potência espectral; na figura 5B, a voluntária apresentou um ritmo de 21 dias aproximadamente com 25% de potência espectral e a 5D apresentou um ritmo infradiano de aproximadamente de 14 dias com 15% de potência espectral. No entanto, o fato de elas não apresentarem um ritmo circadiano é inédita na literatura, pois ainda não havia relatos de ritmo infradiano de fogachos. Apenas com registro de fogachos maior que 24 horas pode se constatar esse evento. No entanto, há possibilidades de formular hipóteses sobre esse evento: uma hipótese seria de que os fogachos dessas voluntárias estejam correlacionados com o ritmo mensal de temperatura, que normalmente aparece em mulheres que menstruam, devido ao surto ovulatório do LH (Kolka e Stephenson, 1997). Outra idéia seria baseada na pesquisa de Murphy e Campbell (2007) que relatam que, além do LH estar relacionado com uma baixa qualidade de sono em mulheres na pós-menopausa, também há relatos de que os níveis de LH estão positivamente associados com a frequência e severidade dos fogachos. Nós podemos, portanto, levantar a hipótese de que haja um ritmo infradiano remanescente de LH, que traria como consequência um ritmo infradiano de fogachos, demonstrando a necessidade de que sejam investidos mais pesquisas no assunto.

Freedman (2001) e Sturdee (2008) comentam que, mesmo não havendo diferenças entre os níveis plasmáticos de LH das mulheres sintomáticas e assintomáticas para fogachos, uma associação temporal entre os pulsos de LH e a ocorrência de fogachos foi encontrada. Afirmam, no entanto, que fogachos também ocorrem em mulheres hipofisectomizadas, que não tem liberação de LH.

Observando a figura 5C, a voluntária PAN apresentou um ritmo circadiano de 25% de potência espectral além de um ritmo infradiano com período próximo aos 14 dias de potência espectral 15%. As outras voluntárias, figura 5E, 5F

apresentaram ritmo circadiano de fogachos. A figura 5G apresenta um ritmo circadiano com potência espectral de 20% e um componente fraco ($< 10\%$ de potência espectral) infradiano aparentemente de 14 dias.

Os ritmos circadianos de fogachos são mencionados na literatura. Freedman e colaboradores (1995) encontraram ritmo circadiano em 6 das suas 10 voluntárias. Mesmo sua série temporal sendo curta, de 24 horas, foi encontrada através do método cosinor uma acrofase às 18:25h. A partir deste fato, puderam sugerir que o ritmo de fogachos acompanha o ritmo de temperatura central, pois as acrofases de ambos os ritmos se encontram nesse mesmo momento.

Kronenberg (1991) cita, em seu trabalho de revisão, que outros autores encontraram períodos diferentes de 24 horas, numa frequência mais alta (8 e 12 horas), e uma alta variabilidade de acrofase, ou seja, algumas mulheres apresentaram picos de fogachos pela manhã, outras a noite. Este mesmo autor afirma que foram encontradas associações entre os fogachos, o LH, a epinefrina, neurotensina, cortisol, ACTH e β -endorfina. Esses hormônios apresentavam picos durante os fogachos, mas nenhuma dessas substâncias por si só deflagram os fogachos. Kronenberg (1991) sugere ainda que a alteração dos ritmos circadianos com passar do tempo pode resultar numa mudança compensatória nos padrões secretórios de certos hormônios e que a ocorrência de fogachos pode ser influenciada pela alteração desses ritmos.

A correlação positiva ($r=0,505$; $p=0,014$; Tabela 3) entre o número total de fogachos e a média de temperatura periférica, além da correlação positiva ($r=0,560$; $p=0,039$; tabela 8) entre a razão fogachos/dia e o mesor da temperatura periférica da mulher, corrobora com os dados de Kobayashi e colaboradores (2000), quando eles observaram um aumento significativo na média de temperatura periférica nas ratas após a ovariectomia. No entanto, contrasta com os dados de Freedman e Subramanian (2005) de que a temperatura periférica das mulheres com fogachos estudadas não foi diferente das mulheres do grupo controle e das mulheres sem relato de fogachos. Avaliamos que essa diferença se deva à metodologia empregada por eles, sendo um possível motivo para tais resultados a escolha das regiões corporais nas quais os termistores foram colocados (peito, braço, coxa, perna). Esse resultado nos faz pensar no

estreitamento da zona termoneutra sugerida por Freedman (2001, 2005), de acordo com o qual o ponto de ajuste para desencadear respostas termorreguladoras está variável em decorrência dos níveis hormonais alterados e teria como consequência o aumento da temperatura periférica e a diminuição da diferença entre as temperaturas central e periférica.

A figura 4 mostra uma tendência ao aumento da temperatura periférica nos 15 minutos seguintes ao fogacho. A média do aumento da temperatura durante esses 15 minutos foi de 0,07 °C. Freedman (2005) cita que basta um pequeno aumento de 0,01 °C na temperatura central para que seja desencadeada uma resposta termorreguladora e que observou em seu estudo um aumento de 0,08°C na temperatura do intestino nos minutos precedentes ao fogacho, o que é mais que suficiente para visualizar uma resposta.

Autores (Freedman, 2001; Berendsen, 2000; Sturdee, 2008) constataram um aumento da temperatura periférica no momento dos fogachos. É possível ver em nossos dados (Figura 6), que não só apenas no momento do fogacho há um aumento de temperatura periférica (Figura 4), mas no padrão rítmico da temperatura periférica do punho, o que aumenta a concentração de ocorrência de fogachos naquele intervalo de tempo. No entanto, não é possível afirmar se o aumento da temperatura é decorrente da diminuição, também evidente, da atividade ou se é um padrão fisiológico das mulheres que apresentam fogachos com ritmo circadiano. Portanto, é necessário mais investigação a respeito. Em duas voluntárias, PZE e PSO, poderíamos pensar que a causa da dificuldade de dormir (Anexo F) estaria relacionada com o aumento da temperatura periférica e diminuição da atividade, ocasionando a concentração de fogachos nos momentos precedentes ao sono. Já está descrito na literatura que mulheres de meia-idade ou na pós-menopausa relatam problemas de sono. Freedman (2005) e Moe (2004) discutem a relação da ocorrência de fogachos com os distúrbios de sono. Segundo eles, os distúrbios de sono estão associados tanto com a idade quanto com a ocorrência de fogachos. Esses autores sugerem que a ocorrência dos fogachos também pode estar relacionada com a arquitetura do sono, ou seja, com a superficialização dos estágios de sono, mantendo as mulheres nos estágios de ondas lentas por mais tempo. Esse dado, porém, ainda não está bem esclarecido. Moe (2004) relata que o aumento dos fogachos duas horas antes do

início do sono está correlacionado positivamente com os estágios de ondas lentas e com a termorregulação que age proporcionando o sono. Freedman (2005) atribui também à temperatura ambiente a redução na qualidade do sono das mulheres sintomáticas para fogachos.

A dificuldade de dormir nas mulheres na pós-menopausa e mesmo na perimenopausa tem sido também correlacionada a outros fatores além dos termorregulatórios e arquitetura do sono. Autores correlacionam as queixas de distúrbios de sono dessa população ao seu perfil hormonal e psiquiátrico, tendo em vista que os hormônios sexuais agem como moduladores do sono e da temperatura. Constatou-se também que tratamentos de reposição hormonal à base de estrógenos e tratamentos para distúrbios do humor como ansiedade e depressão à base de inibidores de recaptação de serotonina diminuem tanto as queixas de sono quanto as de fogachos (Clark et al., 1995; Parry et al., 2006).

Não foi possível concluir a partir da inspeção visual (Figura 6), as oscilações de humor das voluntárias do grupo MCF, mas é possível verificar, observando a tabela 8, que nossas voluntárias apresentaram, durante a coleta de dados, estados de humor mais positivos, ou seja, valores maiores para o estado de humor de alegria que de ansiedade. Isto, porém, diverge dos resultados de Baker e colaboradores (1997), que compararam mulheres na perimenopausa e mulheres na pré-menopausa através da pontuação no questionário de ansiedade-traço. Mesmo sendo métodos diferentes, não podemos concluir que as voluntárias dessa pesquisa apresentavam alterações do humor. As nossas voluntárias foram escolhidas principalmente por não possuírem diagnóstico de distúrbios de humor, tendo sido excluídas aquelas que estavam sob tratamento com inibidores de recaptação de serotonina e outras drogas psicotrópicas, o que pode explicar nossos resultados.

Juang e colaboradores (2005) encontraram pontuações mais altas na “Escala de Ansiedade e Depressão do Hospital” nas mulheres chinesas com fogachos do que nas que não relatavam fogachos. Estes pesquisadores sugerem o fato de não haver relações entre ansiedade e/ou depressão nas mulheres em pré-menopausa; concluíram que os fogachos estão associados com a ansiedade e depressão somente nas mulheres em peri- e pós-menopausa. Bauld e Brown (2009) relatam que os altos níveis de estresse e ansiedade agravam os sintomas

da menopausa e ainda demonstram que, de acordo com a forma como cada mulher enfrenta e encara as alterações da menopausa, a severidade dos sintomas pode ser diferente.

Estudos confirmam que alterações no humor estão relacionadas com a diminuição de determinados hormônios, como o estrógeno e o neurotransmissor serotonina (Estrada-Camarena et al., 2004; Deecher et al., 2008; Freeman et al., 2004; 2006; Cohen et al., 2006). Nossas voluntárias do grupo MCF apresentaram uma média (Tabela 7) de oscilação de ansiedade e alegria menor que as do grupo MSF e controle. Podemos interpretar esse dado inferindo que elas possam estar menos alegres, mas também menos ansiosas. Ao fazer a análise espectral das oscilações dos estados de humor (Figura 7) apenas duas apresentaram variação circadiana que eram justamente as duas que só apresentaram ritmo infradiano de fogachos. Há suposições (Madjirova, 2007; Mitsutake, et al., 2001) de que ritmos de humor possam ter uma baixa frequência, ou seja, componente infradiano. No entanto, não fizemos essa análise.

Apesar de não ter havido uma correlação negativa significativa entre a razão fogachos/dia e o estado de humor de alegria ($r=-0,632$; $p=0.128$) e, da mesma forma, para o estado de humor ansiedade ($r=-0,683$; $p=0,091$), esses estados de humor se correlacionam entre si ($r=0,839$; $p=0,037$), o que nos leva a supor que nossas voluntárias ou eram saudáveis emocionalmente, mesmo possuindo uma média de alegria inferior à média do grupo controle e do grupo MSF, ou já passaram pela fase do risco aumentado à distúrbios do humor citado na literatura, que seria a fase de perimenopausa (Deecker et al., 2008; Freeman et al., 2004; 2006; Cohen et al., 2006), ou ainda não fazem parte do grupo de risco.

Também podemos pensar que a dificuldade de obter uma correlação significativa entre os ritmos se deva ao método empregado e/ou à sua própria execução pelas voluntárias, além da adesão ao método ter sido precária.

8 LIMITAÇÕES

Ao realizar este projeto encontramos algumas dificuldades.

- Encontrar voluntárias dispostas e interessadas a participar do protocolo e que estivessem fora dos critérios de exclusão, principalmente do grupo MSF (mulheres sem fogachos).
- A precisão do Tempatilumi® não foi suficiente para detectar detalhes das alterações na temperatura periférica.
- O fato do Tempatilumi não ser à prova de água acabou acarretando perda de dados, nas ocasiões em que foi retirado para banhos.
- A adesão à escala analógica visual foi insuficiente, prejudicando a análise e discussão dos resultados.

9 CONCLUSÕES

A partir desse protocolo não foi possível certificar correlação entre IMC e a ocorrência de fogachos.

Encontramos correlação positiva entre a ocorrência de fogachos e a pontuação do QC. Quanto mais alta a pontuação obtida no QC mais fogachos a mulher apresentou, ou seja, os fogachos ocorrem mais nas mulheres matutinas do que nas vespertinas.

Apesar de a menopausa estar acompanhada por alterações de alguns ritmos, os ritmos circadianos de temperatura periférica do punho e atividade/repouso observados se mantiveram íntegros, ou seja, com os parâmetros rítmicos que tem sido descritos para a idade adulta.

O ritmo circadiano de fogachos foi observado em um terço da amostra, além de ter sido observado um padrão infradiano para o ritmo de fogachos em 4 voluntárias. Essa observação só foi possível devido ao tamanho da série temporal. Faz-se necessário que haja mais estudos longitudinais para identificar correlatos, fisiológicos ou não, com esse padrão temporal de ocorrência de fogachos.

Obtivemos correlações positivas entre a razão fogachos/dia e média, mesor e amplitude do ritmo temperatura periférica do punho, confirmando a nossa hipótese de que os fogachos mantêm uma relação com a temperatura periférica. Também nossas análises confirmaram que há uma tendência à relação entre a ocorrência de fogachos e a acrofase do ritmo de atividade/repouso.

Sugerimos uma possível correlação negativa entre as oscilações dos estados de humor de alegria e de ansiedade, pois em nossas análises essas correlações não foram significativas.

Mais estudos com séries temporais mais longas e envolvendo mais variáveis, se fazem necessários para uma compreensão mais detalhada das alterações da organização temporal interna que acompanham a menopausa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

Areas R, Duarte L, Menna-barreto L. Comparative analysis of rhythmic parameters of the body temperature in humans measured with thermistors and digital thermometers. *Biological Rhythm Research*. 2006;37(5):419-424.

Bailey SL, Heitkemper MM. Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: morningness-eveningness effects. *Chronobiology international*. 2001;18(2):249-61.

Baker A, Simpson S, Dawson D. Sleep disruption and mood changes associated with menopause. *Journal of Psychosomatic Research*. 1997;43(4):359-69.

Baker FC. Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. *Sleep (Rochester)*. 2007;8613-22.

Batschelet E. Circular statistics in biology. Londres: Academic Press; 1981.

Bauld R, Brown RF. Stress, psychological distress, psychosocial factors, menopause symptoms and physical health in women. *Maturitas*. 2009;62(2):160-5.

Benedito-Silva AA, Menna-Barreto L, Marques N, Terneiro S. A self-assessment questionnaire for the determination of morningness-eveningness types in Brazil. *Progress in Clinical and Biological Research*. 1990;341:89-98.

Berendsen HH. The role of serotonin in hot flushes. *Maturitas*. 2000;36(3):155-64.

Birge S. Estrogen and the Treatment of Alzheimer's Disease. *The American Journal of Medicine*. 1997;103(3):36S-45S.

Birkhäuser M. Depression, menopause and estrogens: is there a correlation? *Maturitas*. 2002;41 Suppl 1S3-8.

---

* De acordo com:

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journal: sample references. Available from: <http://www.icmje.org> [2007 May 22].

Boulant JA, Dean JB. Temperature receptors in the central nervous system. *Annual Review of Physiology*. 1986;48:639-54.

Boulant JA. Role of the Preoptic-Anterior Hypothalamus in Thermoregulation and Fever. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;157-161.

Cabral MD. Situando a Menopausa: Tempo, nomenclatura e tipologia. *Revista Interlocuções*. 2001;65-82.

Cagnacci A, Arangino S, Tuveri F, Paoletti AM, Volpe A. Regulation of the 24h body temperature rhythm of women in luteal phase: role of gonadal steroids and prostaglandins. *Chronobiology International*. 2002;19(4):721-30.

Cagnacci A, Melis GB, Soldani R, Paoletti AM, Fioretti P. Effect of sex steroids on body temperature in postmenopausal women. Role of endogenous opioids. *Life Sciences*. 1992;50(7):515-21.

Campbell I. Body temperature and its regulation. *Anesthesia and Intensive Care Medicine*. 2008;259-63.

Carpenter JS, Gilchrist JM, Chen K, Gautam S, Freedman RR. Hot flashes, core body temperature, and metabolic parameters in breast cancer survivors. *Menopause (New York)*. 2004;11(4):375-81.

Carrier J, Paquet J, Morettini J. Phase advance of sleep and temperature circadian rhythms in the middle years of life in humans'. *Neuroscience Letters*. 2002;3201-4.

Ceolim MF, Menna-Barreto L. Sleep/wake cycle and physical activity in healthy elderly people. *Sleep Research On-line*. 2000;3(3):87-95.

Chakraborty TR, Ng L, Gore AC. Age-related changes in estrogen receptor beta in rat hypothalamus: a quantitative analysis. *Endocrinology*. 2003;144(9):4164-71.

Clark AJ, Flowers J, Boots L, Shettar S. Sleep disturbance in mid-life women. *Journal of Advanced Nursing*. 1995;22(3):562-8.

Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for New Onset of Depression During the Menopausal Transition. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(4):385-390.

Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, et al. Stability, Precision, and Near-24-Hour Period of the Human Circadian Pacemaker. *Science*. 1999;284(5423):2177-81.

Deecher D, Andree TH, Sloan D, Schechter LE. From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(1):3-17.

Deegan EM, Grimm ER, Griffin JD. The effects of calcitonin gene-related peptide on the firing rates of thermosensitive and temperature insensitive neurons in the anterior hypothalamus of the rat. *Experimental Biology Absts FASEB Journal*. 2004;18(5):A1101.

Downs JL, Wise PM. The role of the brain in female reproductive aging. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2009;299(1):32-38.

Duarte LL. Cronotipos humanos: distribuição geográfica e organização temporal individual [Tese]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2008.

Duffy JF, Zeitzer JM, Rimmer DW, Klerman EB, Dijk D, Czeisler CA. Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. *Am Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2002 ;282(2):297-303.

Empson JA, Purdie DW. Effects of sex steroids on sleep. *Annals of Medicine*. 1999;31(2):141-5.

Estrada-Camarena E, Fernández-Guasti A, López-Rubalcava C. Interaction between estrogens and antidepressants in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology*. 2004 ;173(1-2):139-45.

Fernandes CE, Baracat EC, Lima GR. *Climaterio: manual de orientação*. São Paulo: Febrasgo; 2004.

Fonseca-alaniz MH, Takada J, Alonso-vale MI. O Tecido Adiposo Como Centro Regulador do Metabolismo. *Endocrinology And Metabolism*. 2006;50(2):216-29.

Freedman RR, Blacker CM. Estrogen raises the sweating threshold in postmenopausal women with hot flashes. *Fertility and Sterility*. 2002;77(3):487-90.

Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornélissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1995;80(8):2354-8.

Freedman RR, Roehrs TA. Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause*. 2006;13(4):576-83.

Freedman RR, Subramanian M. Effects of symptomatic status and the menstrual cycle on hot flash-related thermoregulatory parameters. *Menopause*. 2005;12(2):156-9.

Freedman RR. Core body temperature variation in symptomatic and asymptomatic postmenopausal women: brief report. *Menopause*. 2002;9(6):399-401.

Freedman RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *The American Journal of Medicine*. 2005;118(12):124-30.

Freedman RR. Physiology of hot flashes. *American Journal of Human Biology: the Official Journal of the Human Biology Council*. 2001;13(4):453-64.

Freedman RR. Core body temperature variation in symptomatic and asymptomatic postmenopausal women: brief report. *Menopause*. 2002;9(6):399-401.

Freedman RR, Benton MD, Genik RJ, Graydon FX. Cortical activation during menopausal hot flashes. *Fertility and Sterility*. 2006;85(3):674-78.

Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(4):375-82.

Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Archives of General Psychiatry*. 2004;61(1):62-70.

Gallicchio L, Visvanathan K, Miller SR, Babus J, Lewis LM, Zacur H, et al. Body mass, estrogen levels, and hot flashes in midlife women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;193(4):1552-60.

Gibson EM, Williams WP, Kriegsfeld LJ. Aging in the circadian system: Considerations for health, disease prevention and longevity. *Experimental Gerontology*. 2009;44: 51–56.

Gill S, Lavoie HB, Bo-Abbas Y, Hall JE. Negative Feedback Effects of Gonadal Steroids Are Preserved with Aging in Postmenopausal Women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009 ;87(5):2297-2302.a

Gill S, Sharpless JL, Rado K, Hall JE. Evidence That GnRH Decreases with Gonadal Steroid Feedback but Increases with Age in Postmenopausal Women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;87(5):2290-2296.b

Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, et al. Relation of Demographic and Lifestyle Factors to Symptoms in a Multi- Racial/Ethnic Population of Women 40–55 Years of Age. *American Journal of Epidemiology*. 2000 ;152(5):463-73.

Gouveia AJ, Morato S. Influências do ciclo estral sobre o desempenho de ratos no labirinto em cruz elevado. *Interação em Psicologia*. 2002;6(2):141-148.

Gradisar M, Lack L. Relationships between the circadian rhythms of finger temperature, core temperature, sleep latency, and subjective sleepiness. *Journal of Biological Rhythms*. 2004;19(2):157-63.

Griffin JD, Saper CB, Boulant JA. Synaptic and morphological characteristics of temperature-sensitive and -insensitive rat hypothalamic neurones. *The Journal of Physiology*. 2001;537(Pt 2):521-35.

Hall JE, Lavoie HB, Marsh EE, Martin KA. Decrease in Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Pulse Frequency with Aging in Postmenopausal

Women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;85(5):1794-1800.

Heinemann K, Saad F. Sweating Attacks: Key Symptom in Menopausal Transition Only for Women? *European Urology*. 2003 ;44(5):583-587.

Hofman MA. The human circadian clock and aging. *Chronobiology International*. 2000;17(3):245-59.

Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*. 1976;4(2):97-110.

Houaiss A, Villar MD, Franco FM. *Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa*. Rio de Janeiro:Objetiva; 2001.

Huang AJ, Grady D, Jacoby VL, Blackwell TL, Bauer DC, Sawaya GF. Persistent Hot Flushes in Older Postmenopausal Women. *Baseline*. 2008;168(8):840-846.

Huang Y, Liu R, Wang Q, Van Someren EJ, Xu H, Zhou J. Age-associated difference in circadian sleep-wake and rest-activity rhythms. *Physiology & Behavior*. 2002;76(4-5):597-603.

Jammalamadaka SR, SenGupta A. *Topics in Circular Statistics*. Singapore: World Scientific Press; 2001.

Juang K, Wang S, Lu S, Lee S, Fuh J. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas*. 2005;52(2):119-26.

Kobayashi T, Tamura M, Hayashi M, Katsuura Y, Tanabe H, Ohta T, et al. Elevation of tail skin temperature in ovariectomized rats in relation to menopausal hot flushes. *American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 2000;278(4):R863-9.

Kolka MA, Stephenson LA. Resetting the thermoregulatory set-point by endogenous estradiol or progesterone in women. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;813:204-6.

Koukkari WL, Tate JL, Warde SB. Chronobiology projects and laboratory exercises: Part I. An Introduction to the study of biological rhythms. *Chronobiologia*. 1987;14(4):405-42.

Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyer PM. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause*. 2003;10(1):19-28.

Kronenberg F. Menopausal hot flashes: Randomness or rhythmicity. *Chaos*. 1991;1(3):271-78.

Landry M, Di Paolo T. Effect of chronic estradiol, tamoxifen or raloxifene treatment on serotonin 5-HT_{1A} receptor. *Brain research. Molecular Brain Research*. 2003;112(1):82-9.

Luheshi GN, Gardner JD, Rushforth DA, Loudon AS, Rothwell NJ. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999 ;96(12):7047-52.

Lund U, Agostinelli C. CircStats: Circular Statistics, from "Topics in circular statistics". Disponível em: URL: <http://statweb.calpoly.edu/ulund/> [2009 Out 27].

MacLEAY JM, LEHMER E, ENNS RM, Mallinckrodt C, Bryant HU, Turner AS. Central e peripheral temperature changes in sheep following ovariectomy. *Maturitas*. 2003;46:231–38.

Madjirova N. Chronobiological markers and the stability of the circadian rhythm of mood and vigor in psychiatric patients with schizophrenia, affective disorders, and neurotic disorders. *European Neuropsychopharmacology*. 2007;17S152-S153.

Marken Lichtenbelt WDv, Daanen HA, Wouters L, Fronczek R, Raymann RJ, Severens NMW, Van Someren EJW. Evaluation of wireless determination of skin temperature using iButtons. *Physiology & Behavior*, 2006;88(4):489-97.

Marques N, Menna-Barreto L. *Cronobiologia: Princípios e Aplicações*. 3rd. São Paulo: EDUSP; 2003.

Menna-Barreto L, Wey D. Ontogênese do Sistema de temporização - A construção e as reformas dos ritmos biológicos ao longo da vida humana. *Psicologia USP*. 2007;18(2):133 - 153.

Menna-Barreto L. Relógio Biológico - prazo de validade esgotado? *Biological clock - a concept losing validity?* *Neurociências*. 2005;2(4):1-4.

Minors BY, Nicholson AN, Spencer MB, Stone BM, Waterhouse JM. Irregularity of rest and activity: studies on circadian rhythmicity in man. *Journal of Physiology*. 1986;381:279-95.

Mitsutake G, Otsuka K, Cornelissen G, Herold M, Gunther R, Dawes C, et al. Circadian and infradian rhythms in mood. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2000;55:94-100.

Moe KE. Hot flashes and sleep in women. *Sleep Medicine Reviews*. 2004;8(6):487-97.

Monk TH, Reynolds CF, Kupfer DJ, Buysse DJ, Coble PA, Hayes AJ, et al. The Pittsburgh Sleep Diary. *Journal of Sleep Research*. 1994;3:111-20.

Monk TH. A visual analogue scale technique to measure global vigor and affect. *Psychiatry Research*. 1988;27(1):89-99.

Montanari F, Garofalo I, Manetti D. Vocabolario della lingua greca. 1995;1284:1521.

Montilla RN, Marucci MF, Aldrighi JM. Avaliação do estado nutricional e do consumo alimentar de mulheres no climatério. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2003;49(1):91-95.

Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ. Central control of thermogenesis in mammals. *Experimental Physiology*. 2008;773-97.

Mrosovsky N. Beyond the suprachiasmatic nucleus. *Chronobiology International*. 2003;20(1):1-8.

Murphy PJ, Campbell SS. Sex Hormones, Sleep, and Core Body Temperature in Older Postmenopausal Women. *Sleep*. 2007;30(12):1788-94.

Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia*. 1979;6(4):305-23.

Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, Vesco K, Walker M, Bougatsos C, Nygren P. Management of Menopause-Related Symptoms. Evidence Report/Technology Assessment No. 120. (Prepared by the Oregon Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0024.) AHRQ Publication No. 05-E016-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2005.

Okada M, Hayashi N, Kometani M, Nakao K, Inukai T. Influences of ovariectomy and continuous replacement of 17beta-estradiol on the tail skin temperature and behavior in the forced swimming test in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*. 1997;73(1):93-6.

Pandi-Perumal SR, Seils LK, Kayumov L, Ralph MR, Lowe A, Moller H, et al. Senescence, sleep, and circadian rhythms. *Ageing Research Reviews*. 2002;1(3):559-604.

Parry BL, Fernando Martínez L, Maurer EL, López AM, Sorenson D, Meliska CJ. Sleep, rhythms and women's mood. Part II. Menopause. *Sleep Medicine Reviews*. 2006;10(3):197-208.

Pedro AO, Pinto Neto AM, Paiva LH, Osis MJ, Hardy E. [Age at natural menopause among Brazilian women: results from a population-based survey]. *Cadernos de saúde pública/Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública*. 2003;19(1):17-25.

Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrine reviews*. 1998 ;19(4):397-428.

R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponível em: <http://www.r-project.org> [2009 out 27].

Rance NE. Menopause and the human hypothalamus: Evidence for the role of kisspeptin/neurokinin B neurons in the regulation of estrogen negative feedback. *Endocrine*. 2009;30:111-122.

Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;196(2):97-106.

Refinetti R, Cornélissen G, Halberg F. Procedures for numerical analysis of circadian rhythm. *Biological Rhythm Research*. 2007;38(4):275-325.

Rhoads RA, Tanner GA. *Fisiologia Médica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.

Rogers NL, Bowes J, Lushington K, Dawson D. Thermoregulatory changes around the time of sleep onset. *Sleep (Rochester)*. 2007;90(4):643 - 647.

Rosen M, Cedars M. Endocrinologia reprodutiva feminina e infertilidade. In: Greenspan FS, Gardner DG, editors. *Endocrinologia Clínica e Básica*. Rio de Janeiro: MacGraw Hill Interamericana do Brasil; 2006. p. 417-460.

Ruf T. The Lomb-Scargle Periodogram in Biological Rhythm Research: Analysis of Incomplete and Unequally Spaced Time-Series. *Biological Rhythm Research*. 1999;30(2):178-201.

Sabia S, Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault M, Clavel-Chapelon F. Risk of onset of menopausal symptoms in periods surrounding menopause. *Maturitas*. 2007;58(4):340-7.

Sadeh A, Alster J, Urbach D, Lavie P. Actigraphically based automatic bedtime sleep-wake scoring: validity and clinical applications. *J Amb Monitor*. 1989;209-16.

Sarabia JA, Rol MA, Mendiola P, Madrid JA. Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects A candidate of new index of circadian system. *Physiology & Behavior*. 2008;95:570-80.

Sievert LL, Flanagan EK. Geographical distribution of hot flash frequencies: considering climatic influences. *American Journal of Physical Anthropology*. 2005;128(2):437-43.

Sievert LL, Freedman RR, Garcia JZ, Foster JW, del Carmen Romano Soriano M, Longcope C, et al. Measurement of hot flashes by sternal skin conductance

and subjective hot flash report in Puebla, Mexico. *Menopause*. 2002;9(5):367-76.

Silva RA. Ritmicidade circadiana da temperatura do punho e sua relação de fase com outros ritmos circadianos em humanos [Dissertação]. São Paulo: Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo; 2008.

Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertility and Sterility*. 2001;76(5):874-78.

Sowers MR, Eyvazzadeh AD, Mcconnell D, Yosef M, Jannausch ML. Anti-Mullerian Hormone and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause Transition. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2008;93:3478-83.

Stearns V, Ullmer L, Lo JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes DF. Hot flushes. *The Lancet*. 2002;360:1851-61.

Sturdee DW. The menopausal hot flush--anything new? *Maturitas*. 2008;60(1):42-9.

Tenover JS. Declining testicular function in aging men. *International Journal of Impotence Research*. 2003;15 Suppl 4S3-8.

Touzet S, Rabilloud M, Boehringer H, Barranco E, Ecochard R. Relationship between sleep and secretion of gonadotropin and ovarian hormones in women with normal cycles. *Fertility and Sterility*. 2002;77(4):738-44.

Van Someren EJ, Raymann RJ, Scherder EJ, Daanen HA, Swaab DF. Circadian and age-related modulation of thermoreception and temperature regulation: mechanisms and functional implications. *Ageing Research Reviews*. 2002;1(4):721-78.

Van Someren EJ. Circadian and sleep disturbances in the elderly. *Experimental Gerontology*. 2000;35(9):1229-1237a.

Van Someren EJ. Circadian rhythms and sleep in human aging. *Chronobiology international*. 2000;17(3):233-43b.

Van Someren EJ. More than a marker: interaction between the circadian regulation of temperature and sleep, age-related changes, and treatment possibilities. *Chronobiology International*. 2000;17(3):313-54c.

Verma P, Mahajan KK, Mital S. Andropause - A Debatable physiological process. *JK Science*. 2006;8(2):68-72.

Weinert D. Age-dependent changes of the circadian system. *Chronobiology International*. 2000 ;17(3):261-83.

Wey D, Menna-Barreto L. Sleep/wake cycle of children: transition from preschool to elementary school. *Anais do VII Latin-American Symposium Chronobiology*; Tlaxcala, Mexico; 2003.

Wheeler D. Temperature regulation. *Surgery*. 2006;24(12):446-51.

Whiteman MK, Staropoli CA, Benedict JC, Borgeest C, Flaws JA. Risk factors for hot flashes in midlife women. *Journal of Women's Health*. 2003;12(5):459-72.

Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, Mccarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA. Smoking, Body Mass, and Hot Flashes in Midlife Women. 2003;101(2):264-72.

WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s. Geneva, WHO technical report series; 866,1-107, 1996.

Zhang Q, Li F, Yu Y, Yu X, Sheng Q, Zhang X. Differential factors associated with hot ashes in Chinese perimenopausal and postmenopausal women. *Alcohol*. 2009;6394-98.

ANEXOS

Anexo A - Diário de Sono (Monk et al., 1994)

Data: __/__/__ Dia da semana: _____

A que horas você foi deitar ontem? _____

A que horas você acha que pegou no sono? _____

Você lembra de ter acordado e dormido de novo?

( ) não ( ) sim Quantas vezes? Não lembro ( )

Teve fogachos durante a noite? _____

A que horas você acordou hoje? _____

Como você acordou?

( ) Alguém me chamou

( ) Espontaneamente (sozinha)

( ) Com o despertador

Quanto tempo levou a levantar da cama? _____

Você dormiu a sesta ou cochilou durante o dia de ontem?

( ) não ( ) sim Quantas vezes? ____vez(es)

De que horas a que horas? Das ____às ____

Das ____às ____h

Anexo B – Escala Analógica Visual

Ansiedade ( ) fogacho

Data: __/__/__ Hora:__:__

Nada _____ Muito

Alegria

Data: __/__/__ Hora:__:__

Nada _____ Muito

Anexo C – Tempatilumi (CEPID)

Anexo D - Questionário de Cronotipo

GRUPO MULTIDISCIPLINAR DE DESENVOLVIMENTO E RITMOS BIOLÓGICOS
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E BIOFÍSICA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

QUESTIONÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DE INDIVÍDUOS MATUTINOS E VESPERTINOS

INSTRUÇÕES:

1. Leia com atenção cada questão antes de responder.
2. Responda todas as questões
3. Responda as questões na ordem numérica
4. Cada questão deve ser respondida independentemente das outras: não volte atrás e nem corrija suas respostas anteriores.
5. Para cada questão coloque apenas uma resposta (uma cruz no local correspondente); algumas questões tem uma escala, nestes casos coloque a cruz no ponto apropriado da escala.
6. Responda a cada questão com toda a honestidade possível. Suas respostas e os resultados são confidenciais.
7. Se você quiser escrever algum comentário, faça-o em folha separada.
8. Não esqueça de preencher os dados pessoais (última folha).

- Traduzido e adaptado de Horne, J.A.; Ostberg, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human

1. Considerando apenas seu bem-estar pessoal e com liberdade total de planejar seu dia, a que horas você se levantaria?

2. Considerando apenas seu bem-estar pessoal e com liberdade total de planejar sua noite, a que horas você se deitaria?

3. Até que ponto você depende do despertador para acordar de manhã?

- ☐ Nada dependente
- ☐ Não muito dependente
- ☐ Razoavelmente dependete
- ☐ Muito dependente
- ☐

4. Você acha fácil acordar de manhã?

- ☐ Nada fácil
- ☐ Não muito fácil
- ☐ Razoavelmente fácil
- ☐ Muito fácil

5. Você se sente alerta durante a primeira meia hora depois de acordar?

- ☐ Nada alerta
- ☐ .Não muito alerta
- ☐ Razoavelmente alerta
- ☐ Muito alerta

6. Como é o seu apetite durante a primeira meia hora depois de acordar?

- ☐ Muito ruim
- ☐ Não muito ruim
- ☐ Razoavelmente bom
- ☐ Muito bom

7. Durante a primeira meia hora depois de acordar você se sente cansado?

- ☐ Muito cansado
- ☐ Não muito cansado
- ☐ Razoavelmente em forma
- ☐ Em plena forma

8. Se você tem compromisso no dia seguinte e comparando com sua hora habitual, a que horas você gostaria de ir deitar?

- ☐ Nunca mais tarde
- ☐ Menos que uma hora mais tarde
- ☐ Entre uma e duas horas mais tarde
- ☐ Mais do que duas horas mais tarde

9. Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 07h00 às 08h00 da manhã, duas vezes por semana. Considerando apenas seu bem-estar pessoal, o que você acha de fazer exercícios nesse horário?

- ☐ Estaria em boa forma
- ☐ Estaria razoavelmente em forma
- ☐ Acharia isso difícil
- ☐ Acharia isso muito difícil

10. A que horas da noite você se sente cansado e com vontade de dormir?

11. Você quer estar no máximo de sua forma para fazer um teste que dura duas horas e que você sabe que é mentalmente cansativo. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal, qual desses horários você escolheria para fazer esse teste?

- ☐ Das 08:00 às 10:00 horas
- ☐ Das 11:00 às 13:00 horas
- ☐ Das 15:00 às 17:00 horas
- ☐ Das 19:00 às 21:00 horas

12. Se você fosse deitar às 23:00 horas em que nível de cansaço você se sentiria?

- ☐ Nada cansado
- ☐ Um pouco cansado
- ☐ Razoavelmente cansado
- ☐ Muito cansado

13. Por alguma razão você foi dormir várias horas mais tarde do que é seu costume. Se no dia seguinte você não tiver hora certa para acordar, o que aconteceria com você?

- ☐ Acordaria na hora normal, sem sono
- ☐ Acordaria na hora normal, com sono
- ☐ Acordaria na hora normal e dormiria novamente
- ☐ Acordaria mais tarde do que seu costume

14. Se você tiver que ficar acordado das 04:00 às 06:00 horas para realizar uma tarefa e não tiver compromissos no dia seguinte, o que você faria?

- ☐ Só dormiria depois de fazer a tarefa
- ☐ Tiraria uma soneca antes da tarefa e dormiria depois
- ☐ Dormiria bastante antes e tiraria uma soneca depois
- ☐ Só dormiria antes de fazer a tarefa

15. Se você tiver que fazer duas horas de exercício físico pesado e considerado apenas o seu bem-estar pessoal, qual destes horários você escolheria?

- ☐ Das 08:00 às 10:00 horas
- ☐ Das 11:00 às 13:00 horas
- ☐ Das 15:00 às 17:00 hora
- ☐ Das 19:00 às 21:00 horas

16. Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 22:00 às 23:00 horas, duas vezes por semana. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal o que você acha de fazer exercícios nesse horário?

- ☐ Estaria em boa forma
- ☐ Estaria razoavelmente em forma

- ☐ Acharia isso difícil
- ☐ Acharia isso muito difícil

17. Suponha que você possa escolher o seu próprio horário de trabalho e que você deva trabalhar cinco horas seguidas por dia. Imagine que seja um serviço interessante e que você ganhe por produção. Qual o horário que você escolheria? (Marque a hora do início e a hora do fim)

24	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23	24	2								

18. A que hora do dia você atinge seu melhor momento de bem-estar?

24	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23	24	2								

19 - Fala-se em pessoas matutinas e vespertinas (as primeiras gostam de acordar cedo e dormir cedo, as segundas de acordar tarde e dormir tarde). Com qual desses tipo você se identifica?

- ☐ Tipo matutino
- ☐ Mais matutino que vespertino
- ☐ Mais vespertino que matutino
- ☐ Tipo vespertino

Qual estação do ano você prefere

- ☐ Verão
- ☐ Inverno
- ☐ Indiferente

NOME

—

SEXO   M (   )   F (   )

IDADE ____ ANOS

PROFISSÃO

HORÁRIO

HABITUAL

DE

TRABALHO

(use o verso se necessário, especialmente se tiver atividades fora da rotina)

DATA _____

Anexo E - Actogramas e termogramas com seus respectivos periodogramas.

CAM

CAT

CCC

CDW

CJO

CAK

CLA

CTV

CVC

NCL

NGE

NHE

NMG

NMS

NMT

PZE

PSO

PTH

PSH

PSA

Anexo F - Diários de sono – cada barra representa uma noite.
Em azul claro tempo de sono, azul escuro, o tempo de latência
para iniciar o sono relatado pela voluntária.