PÉRSIO YVON ADRI CEZARINO

Cinarizina no tratamento dos sintomas climatéricos

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Programa de: Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Vicente Renato Bagnoli

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cezarino, Pêrsio Yvon Adri

Cinarizina no tratamento dos sintomas climatéricos / Pêrsio Yvon Adri

Cezarino. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Vicente Renato Bagnoli.

Descritores: 1.Cinarizina 2.Fogachos 3.Menopausa 4.Terapia de reposição
hormonal 5.Qualidade de vida 6.Climatério

USP/FM/DBD-344/10

Esta Tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (ABNT)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

O espírito verdadeiramente científico, então, deve fazer-nos modesta e gentil. Realmente sabemos muito pouco, e todos nós somos falíveis diante das imensas dificuldades apresentadas pela investigação dos fenômenos naturais. A melhor coisa, então, para nós é a de unir os nossos esforços, em vez de dividi-los e destruir-lhes por disputas pessoais

*Claude Bernard, Médico Fisiologista Frances-
1813-1878*

Dedicatória

Dedico este trabalho

*À **Pedro e Yvonne** (in memoriam), meus pais, pelo esforço que fizeram para oferecer o seu maior legado: minha família, meu caráter e minha profissão .*

*À **Paula**, minha esposa, essência de toda minha vida, pelo verdadeiro amor.*

*À **Pedro Yvo, Paulo Ivan e Patrícia**, meus irmãos, pelo carinho e incentivo.*

*À **Ruth, Zuleika e Ivette** minhas tias, pelo carinho na minha educação.*

Agradecimentos especiais

Ao meu orientador e amigo **Prof. Dr. Vicente Renato Bagnoli**, pelos ensinamentos e amizade, construídos nesta trajetória.

À **Prof^a. Dr^a. Angela Maggio da Fonseca**, pela confiança em propor este desafio, que é a sua linha de pesquisa, a qual nos ensinou ao longo de toda a vida acadêmica, junto com sua generosidade, acolhimento, perseverança, um verdadeiro exemplo, o qual levarei comigo.

Ao **Prof. Dr. Edmund Chada Baracat**, agradeço pela oportunidade dentro da Disciplina de Ginecologia da FMUSP.

Ao **Prof. Dr. Ricardo Muniz Ribeiro**, pelo incentivo, amizade, carinho e humanismo desde o início desta caminhada no Hospital Universitário da USP, o qual nunca esquecerei.

Ao **Dr. Sérgio Gomes de Souza**, por ensinar, com ética, desde meus primeiros passos, o qual me espelho como profissional.

Agradecimentos

Ao amigo **Dr. Marcos de Lorenzo Messina**, pela amizade, escutar e dividir angustias desde o início deste trabalho.

Ao **Prof.Dr. Paulo Basto de Albuquerque**, pelo incentivo e amizade.

Ao **Prof.Dr. Paulo Roberto Pereira Bueno**, pelo incentivo desde o início no dia a dia no Hospital Universitário da USP.

Ao **Prof. Dr. José Pinhata Otoch**, pelo incentivo, amizade dentro do Hospital Universitário da USP.

Aos amigos do setor de climatério: **Alana, Ana Lucia, Eliana, Efrain, Erika, Joselita, Jucilene, Maria Hermínia, Paulo Junqueira, Wilson**, pela ajuda no atendimento das pacientes.

Aos amigos da Divisão de Ginecologia do Hospital Universitário da USP pela compreensão e incentivo neste trabalho: **Paulo Margarido, Kaori, Maurício, Paula Aoki, Simone, Miriam, Ana Luiza e Ricardo Simões**.

Ao Serviço de Produção Industrial – Farmácia do Instituto Central do Hospital das Clínicas através da **Dra. Márcia Lúcia de Mário Marin**, diretora técnica deste serviço de saúde.

À Divisão de Farmácia do Hospital Universitário da USP, através de sua diretoria, **Dra. Eliana Ribeiro**.

Aos **Médicos Residentes** da Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela colaboração no encaminhamento das pacientes.

Aos **Médicos Residentes** da Medicina de Família e Comunidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela colaboração no encaminhamento das pacientes.

Ao corpo de enfermagem e auxiliares pela colaboração e carinho com o

atendimento das pacientes. Em especial à **Sra. Celi**.

As voluntárias do setor de climatério, Sras.: **Amparo, Roseli e Priscila**, pela ajuda na organização do atendimento das pacientes.

Aos funcionários do Departamento de Ginecologia em particular à **Sra. Célia Moraes, Sra. Sônia Regina Rodrigues, Srta. Mara Núbia C. de Almeida e Sra. Nelci**.

Ao **Sr Euro Couto** pela elaboração da Análise Estatística.

À secretária da Pós Graduação da Disciplina de Ginecologia, **Sra. Claudia Vieira**, pela amizade e dedicação.

A **Sra Valdeci Orsi** pela ajuda nas correções da tese.

A **Profa. Angela** pelos ensinamentos da língua inglesa.

Agradecimento especial às **pacientes** pela importância para a realização deste estudo.

Sumário

Lista de abreviaturas	
Lista de símbolos	
Lista de siglas	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Summary	
I. INTRODUÇÃO.....	1
1. Terapêutica hormonal.....	15
1.1. Estrogênios, progestógenos, estrogênios isolados.....	15
1.2. Progestógenos isolados.....	17
2. Tratamento não hormonal.....	17
2.1. Métodos comportamentais.....	17
2.2. Antidepressivos.....	18
2.3. Fitohormônios.....	18
2.4. Outras drogas.....	19
2.5. Cinarizina.....	20
II. OBJETIVO.....	24
III. CASUÍSTICA E MÉTODO	
1. Casuística.....	25
1.1. Critérios de inclusão.....	25
1.2. Critérios de exclusão.....	25
2. Método.....	26
2.1. Análise estatística.....	27
IV. RESULTADOS	
1. Dados demográficos.....	29
1.1. Descrição da sintomatologia climatérica avaliada pelo Índice Menopausal de Kupperman (IMK).....	31
1.1.1. IMK em pacientes do grupo S.....	31
1.1.2. IMK em pacientes do grupo M.....	32
1.1.3. IMK comparativo entre os grupos S e M.....	33
V. DISCUSSÃO.....	36
VI. CONCLUSÃO.....	43
VII. ANEXOS.....	44
VIII.REFERÊNCIAS.....	61

Lista de abreviaturas

A	Acentuado
AVC	Acidente vascular cerebral
FSH	Hormônio folículo estimulante
IMC	Índice de massa corpórea
L	Leve
LH	Hormônio luteinizante
M	Moderado
NE	Elevação de noradrenalina
OC	Ondas de calor
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PRL	Prolactina
SNC	Sistema nervoso central
SSRI	Recaptadores de serotonina
T4L	Tiroxina livre
TGO	Ácido aminotransferase glutamânico oxalacética
TGP	Aminotransferase glutamânico pirúvico
TH	Terapêutica hormonal
v.o.	Via oral
TSH	Hormônio tireoestimulante
YOH	loimbina

Lista de símbolos

°C	Graus Celsius
Mg	Miligramas
%	Porcentagem
Hs	Horas

Lista de siglas

DATASUS	Banco de Dados do Sistema Único de Saúde
FDA	Foods and Drugs Administration
IMC	Índice Menopausal de Kupperman
NAMS	Sociedade Norte Americana da Menopausa
SERMS	Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio
WHI	Women Health Initiative
SNC	Sistema nervoso central
TH	Terapia hormonal

Lista de tabelas

Tabela 1	Taxa de Prevalência de Sintomas (Nelson, 2008).....	5
Tabela 2	Índice Menopausal de Kupperman: Escore dos sintomas: L(leves), M(moderados), A(acentuados) (Kupperman,et al 1959).....	13
Tabela 3	Correlação do coeficiente de Pearson entre as sub-escalas e o score médio do questionário de qualidade de vida(WHQ) na versão para o português, o Índice Menopausal de Kupperman e escala numérica. P<0,001*Não significativa; ** p<0,05; *** p<0,01 (Silva Filho et al., 2005)	14
Tabela 4	Análise comparativa de três estudos entre a terapia Hormonal e o risco de eventos clínicos. HERS: Estudo Populacional da Terapia Hormonal Estroprogestogênica; WHI: Início da Saúde da Mulher (2002); braço estroprogestogênico; braço estrogênico; considerou-se intervalo de confiança 95% (Hulley e Grady, 2004).....	16
Tabela 5	Resultados: dados demográficos com relação a idade.....	29
Tabela 6	Resultados: dados demográficos com relação a etnia.....	30
Tabela 7	Dados demográficos: PA e IMC.....	30
Tabela 8	Descrição do IMK em pacientes do grupo S nos tempos 0 e 1....	32
Tabela 9	Descrição do IMK em pacientes do grupo M nos tempos 0 e 1...	33
Tabela 10	Análise do IMK e suas variáveis comparativamente grupos S e M nos tempos totalizados 0 e 1.....	34

Lista de figuras

Figura 1	Estágios geralmente caracterizados por sintomas vasomotores modificado por Soules et al., em 2001.....	2
Figura 2	Diagrama da fisiologia das ondas de calor: baseado em 29 episódios em 14 mulheres (Freedman, 1989).....	7
Figura 3	Alterações circulatórias durante a onda de calor.(a) Frequência cardíaca.(b) Plestimografia digital com a alteração do fluxo sanguíneo durante a onda de calor.(c). Registro eletrocardiográfico com simples eletrodo no peito da paciente (Sturdee, 2008).....	8
Figura 4	Mecanismo neural do controle das ondas de calor onde mulheres com ponto de gatilho reduzido têm mais sintomas, ondas de calor(OC), com elevação da noradrenalina(NE). Ioimbina(YOH) diminui o nível N-adrenalina cerebral, reduz a zona neutra e 5-HT (serotonina) e SSRI(recaptadores de serotonina) melhoram a sintomatologia.(Freedman et al,1995).....	11
Figura 5	Estrutura química da CINARIZINA	22

Resumo

Cezarino PYA. Cinarizina no tratamento dos sintomas climatéricos. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 69p.

Introdução: O tratamento hormonal para amenizar sintomas do climatério é bem conhecido, mas nem sempre pode ser indicado para grande parte das mulheres. Por estes motivos, tem-se testado várias opções de tratamento não hormonal, cujos resultados nem sempre são satisfatórios e conclusivos.

Objetivo: Avaliar a eficácia da cinarizina no tratamento dos sintomas climatéricos. **Casuística e método:** Foram estudadas prospectivamente 62 mulheres climatéricas sintomáticas com predomínio de ondas de calor que preencheram os critérios de inclusão e exclusão com idade variando de 45 a 60 anos, as quais foram avaliadas pelo Índice Menopausal de Kupperman (IMK), e atendidas no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram divididas aleatoriamente em dois grupos: S com 27 pacientes (25 mg de Cinarizina a cada 12 hs, v.o., por 6 meses) e M com 35 pacientes (1 comprimido de placebo a cada 12hs, v.o., por 6 meses). **Resultados:** No grupo S a média etária foi 53,9 anos; 51,9% brancas e 48,1% negras; e no grupo M a média etária foi de 54,7 anos; 51,4% brancas e 48,6% negras. Os níveis pressóricos e o índice de massa corpórea foram semelhantes, entre os grupos. A análise do IMK e suas variantes comparativamente nos grupos S e M nos tempos 0 e 1 foi $p=0,235$ e $p=0,406$, respectivamente. **Conclusões:** A cinarizina foi semelhante ao placebo no alívio dos sintomas do climatério avaliados pelo IMK. Houve melhora significativa do sintoma vertigem nas pacientes que receberam cinarizina.

Descritores: 1. Ondas de calor 2. Suores Noturnos 3. Tratamento não hormonal dos sintomas do climatério 4. cinarizina 5. Índice Menopausal de Kupperman 6. Menopausa 7. Qualidade de vida na mulher no climatério.

Summary

Cezarino PYA.. Cinnarizine for treatment of climateric symptoms [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 69p.

Introduction: The hormonal treatment for relief of climateric symptoms is well-known but most women can not be treated with homones. For this reason several treatments without hormones has been evaluated with no conclusive results yet. **Objective:** Evaluate the efficacy of cinnarizine in the treatment of climacteric symptoms. **Casuistry and Method:** Were prospectively studied 62 symptomatic climacteric women with prevalence of hot flashes who met the inclusion and exclusion criteria aged from 45 to 60 years, evaluated by Kupperman's Menopause Index (KMI) attended at the Sector of Endocrinology Gynecology and Climacteric from the Medical School of the Hospital das Clinicas of the University of São Paulo. The subjects were divided alleatory in two: 27 patients Group S (Cinnarizine 25mg every 12h) and Group M with 35 (1 Placebo each 12h). **Results:** In group S the mean age was 53.9 years; 51.9% white and 48.1% black; and in group M the mean age was 54.7 years; 51.4% white and 48.6% black. Blood pressure levels and body mass index were similar in both groups. The analysis of the KMI and their variables comparision between groups (S and M) at time 0 and 1 was $p=0.235$ and $p=0.406$ respectively. **Conclusions:** Cinnarizine was similar to placebo for recipe of climacteric symptoms evaluated by KMI. There was significant improvement of symptom vertigo in patients treated with cinnarizine.

Descriptors: 1. Hot flashes 2. Night sweats 3. Treatment non-hormonal climacteric symptoms 4. cinnarizine 5. Kupperman's Menopause Index 6. Menopause 7. Qualities of life in postmenopausal women.

I. INTRODUÇÃO

A vida biológica da mulher é dividida em **infância**, **puberdade**, onde ocorre a primeira menstruação denominada de **menarca**; o ápice de todas as transformações somáticas e hormonais da adolescente que termina entre 18 a 20 anos. Após, inicia-se o período reprodutivo, **menacme** até os 40 anos, quando começa o **climatério** e ocorre a menopausa, definida como a mulher que não menstrua por 12 meses e esterilidade definitiva; e **senilidade** após os 65 anos (Halbe et al., 2005; Nelson, 2008).

Halbe et al., em 2005, relatam como sintomatologia climatérica quando surgem sintomas próprios desta fase de transição e que podem perdurar por muitos anos mesmo após a instalação da menopausa. A nomenclatura desta fase biológica é controversa, podendo ser dividida como pré-menopausa, período que antecede a menopausa no qual há alterações menstruais e fenômenos vasomotores; peri-menopausa, período que se inicia na pré-menopausa e termina 1 ano depois da menopausa e pós menopausa começa um ano após o último período e vai até 65 anos quando inicia a senilidade.

De acordo com Soules et al. 2001, esta fase da mulher pode ser correlacionada com as irregularidades do ciclo menstrual e oscilações das gonadotrofinas, chamada de transição menopausal até 2 anos antes da menopausa e pós menopausa, após este evento (Figura 1).

	UM							
Estágios	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminologia	Idade reprodutiva			Transição menopausal		Pós-menopausa		
	Início	Fim	Fim	Início	Fim*	Início*	Fim	
				Perimenopausa				
Duração	Variável			Variável		1a	4 anos	Em diante
Ciclos menstruais	Variável a regular	Regular		Intervalo variável (>7 dias)	Ciclos alternados (2 ou +) e amenorréia (>60 dias)	Amenorréia	Amenorréia permanente	
Ex Endocrinol.	FSH normal		FSH↑	FSH↑		FSH↑		

Figura 1 – Estágios geralmente caracterizados por sintomas vasomotores modificado por Soules et al., em 2001.

Outro aspecto relevante a ser considerado é a expectativa de vida que vem aumentando no mundo, 80 anos por exemplo, na Holanda. No Brasil a feminina é de 75,5 anos, e a masculina 67,9 anos. Fonseca et al., 1985, observaram que a média etária da menopausa no Brasil é de 48,1 anos.

A população feminina, no climatério, é de mais de 94 milhões de mulheres, alertando para a importância médico social e preventiva da mulher nesta fase, que vão a óbito em 30% dos casos por doenças cardiovasculares e cerebrais (DATASUS- 2006).

Sem dúvida, deve-se considerar que a idade da menopausa é multifatorial (Gold et al., 2000), devendo-se destacar:

- Distribuição geográfica: 50 a 51 anos na Itália, Irã, Eslovênia, Estados Unidos; 47 a 50 anos na Coreia, Líbano, Singapura, Grécia, Marrocos, México, Taiwan e Turquia, 48 a 50 anos no Brasil (Halbe et al., 2005).
- Etnia: a menopausa costuma ser mais precoce nas brancas e negras e mais tardia nas amarelas.

- Menarca: as mulheres que iniciaram a menstruação antes dos 10 anos costumam ter menopausa mais precoce.
- Paridade: a menopausa parece ser mais precoce nas múltiparas.
- Nível sócio econômico: menopausa mais precoce nas mulheres com nível sócio-econômico mais baixo.
- Usuárias de pílulas anticoncepcionais: costumam apresentar menopausa mais tardiamente.
- Índice de massa corpórea (IMC): as mulheres magras (IMC abaixo de 20) costumam ter menopausa mais precoce.
- História familiar de menopausa precoce, isto é antes dos 40 anos, é fator relevante.
- Tabagismo: mulheres fumantes têm menopausa antecipada em até 2 anos.

Em síntese, quanto mais tempo for investido na assistência preventiva da mulher climatérica orientando-as: controlar peso, corrigir vícios, praticar exercícios físicos, utilizar dietas hipocalóricas, visitas regulares ao ginecologista, e realizar exames complementares básicos: mamografia, colpocitologia oncótica, perfil bioquímico e metabólico periódicos e controle da saúde bucal, sem dúvida estará sendo promovido o envelhecimento com melhor qualidade de vida.

A sintomatologia climatérica pode abranger vários sistemas do organismo feminino, constituindo uma síndrome descrita por vários estudos, como por exemplo, o de Halbe e Fonseca, em 2000, que destacam os sintomas neurovegetativos como: ondas de calor, sudorese, calafrios, palpitações, cefaléia, tonturas, parestesias, insônia, fadiga, depressão, irritabilidade; sintomas metabólicos: osteoporose, aterosclerose; sintomas urogenitais: secura vaginal, dispareunia, prurido vulvar, incontinência urinária

de esforço, sangramento uterino anormal, cistites de repetição; sintomas osteomusculares: como dores musculares, artralgia; sintomas tegumentares: pele seca, queda de cabelo e flacidez.

A análise do quadro clínico evidencia que a sintomatologia mais freqüente e mais desconfortável é a neurovegetativa como as ondas de calor (fogachos), que atingem 75% de todas as mulheres americanas com sintomatologia climatérica. Na fase pré-menopausal pode ocorrer em até 75 a 85% das mulheres, sendo que 80% apresentam fogachos por cerca de um ano e 25% por mais de 5 anos (Tabela 1).

No Brasil, esta sintomatologia costuma atingir 40% das mulheres no climatério (Baracat et al., 1995) e até 70% em recente estudo populacional em Campinas (Pedro et al., 2003). Vários estudos populacionais de coorte analisaram os sintomas neste período, considerando a freqüência, incidência e variabilidade dos fatores determinantes como já citados, em metanálise feita por Nelson em 2008, com 51 estudos populacionais analisados, em vários locais: em Seattle 11222 mulheres; Austrália 8236, SWAN 3306, Estados Unidos 3049, Eindhoven, 2130, Inglaterra 1572, Gothenbur 899, Melbourn 494, Manitoba no Canadá 469, Pensylvania 436, Massachusetts 231, Ohio, 208; os quais mostram a prevalência de sintomas neuro-vegetativos (Tabela 1).

Tabela 1- Taxa de Prevalência de Sintomas (Nelson, 2008)

Pós menopausa	SINTOMAS	SECURA	DISTÚRBIOS	DISTÚRBIOS	DEPRESSÃO
Taxa	VASOMOTORES	VAGINAL	DO SONO	URINÁRIOS	
20%	++	+++	++	+++	+++
40%	+++	+++	+++	+++	+++
60%	+++	+	+++	+	+
80%	+++	+			
100%					

+ pouca intensidade de queixa ++ média +++ muita

As ondas de calor são episódios transitórios e recorrentes de ruborização, perspiração e sensação que varia desde o aquecimento até o intenso calor na parte superior do tronco e face, algumas vezes seguidos de calafrios (Baracat et al., 1995), que ocorrem com transpiração durante o sono ,os denominados suores noturnos.

A Sociedade Norte Americana da Menopausa (NAMS, 2004) define os sintomas vasomotores como um termo global que corresponde tanto as ondas de calor como os suores noturnos.

O ser humano é homeotérmico, isto é, mantém uma variação pequena da temperatura corporal interna (Tc), apesar da exposição regular as variações ambientais extremas. O sistema termorregulador realiza esta tarefa através de termorreceptores localizados no sistema nervoso periférico e central e encaminha os sinais para o hipotálamo, que ativará efetores localizados na pele, através de uma cascata de reflexos vasomotores e cardiovasculares, para corrigir a alteração da temperatura pela produção ou

perda de calor (Cheuvront e Haymes, 2001). Durante o climatério, variações hormonais alteram o controle termorregulador do fluxo sanguíneo da pele e podem contribuir para a ocorrência das ondas de calor. Estudos indicam que as ondas de calor resultam de uma súbita alteração no controle hipotalâmico da regulação da temperatura e que a diminuição dos estrogênios seria o fator desencadeante para a onda de calor na mulher climatérica e na menopausa (Sievert et al., 2010; Tuomikoski et al., 2010); sintetizados no sistema de Bachmann, 1999 (Figura 2). Sturdee, em 2008 após revisão bibliográfica, acrescenta a fisiopatologia das ondas de calor, aumento do fluxo sanguíneo periférico, aumento da frequência cardíaca e diminuição da resistência galvânica da pele própria desta sintomatologia da mulher. Afirma que o mecanismo é supra hipofisário, ligados com a pulsatilidade do LH, como neurotransmissores serotoninérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos (Figura3).

Figura 2 - Diagrama da fisiologia das ondas de calor: baseado em 29 episódios em 14 mulher (Freedman, 1989).

Figura 3 - Alterações circulatórias durante a onda de calor.(a) Frequência cardíaca.(b) Plestimografia digital com a alteração do fluxo sanguíneo durante a onda de calor.(c). Registro eletrocardiográfico com simples eletrodo no peito da paciente (Sturdee, 2008)

A onda de calor é percebida como uma sensação súbita e transitória de calor moderado ou intenso que se espalha pela região do tórax, pescoço e face. Pode ser desencadeada por estresse, excitação, medo, ansiedade, alimentos, consumo de álcool, mudança de temperatura de um ambiente para outro, porém nem sempre, apresenta fator desencadeante identificável. Na maioria dos casos, é precedida de pródromos, caracterizados por palpitação, sensação de pressão na cabeça e ansiedade.

As ondas de calor costumam durar de 3 a 6 minutos, (média de 4

minutos), podendo, entretanto ser fugaz, com duração de 30 segundos, ou prolongadas, de até 30 minutos. Sua frequência varia desde uma vez por semana ou mês, a uma ou duas a cada hora, mas seguindo padrão determinado para cada mulher. Pode haver um ritmo circadiano, com frequência de ondas de calor que atingem um pico nas primeiras horas da noite, cerca de 3 horas após o pico na temperatura corporal interna (Sievert et al., 2010; Tuomikoski et al., 2010). Sintomas como náuseas, vertigens, cefaléia, sudorese profusa e suores noturnos, geralmente acompanham as ondas de calor, como mostra a figura 4.

A fisiopatologia das ondas de calor e a idade em que se iniciam os sintomas da instabilidade vasomotora é variável para cada mulher, algumas começam a apresentar os sintomas quando os ciclos menstruais se tornam irregulares, e a sua intensidade diminui com o início do fluxo menstrual. Outras, ao contrário, referem aparecimento dos sintomas, ainda com ciclos regulares, podendo ocorrer vários anos antes da menopausa. Todavia, na maioria das mulheres as ondas de calor surgem ou acentuam após a instalação da menopausa, particularmente nos 2 primeiros anos (Baracat et al., 1995; Warren e Valente, 2004; Arie et al., 2005).

Estas manifestações em geral são mais freqüentes à noite, e como resultado insônia e fadiga podem ocorrer em 40% das mulheres, afetando a qualidade de vida e, às vezes, serem confundidas com depressão. A instabilidade vasomotora é caracterizada por aumento na temperatura da pele de 0,5°C, com vasodilatação periférica e mudanças na impedância da pele.

Por vezes terminam, com sudorese profusa e sensação de frio e ao contrário das demais manifestações clínicas que advém no climatério, os sintomas vasomotores, em geral diminuem de intensidade e frequência com o passar do tempo (Melo et al., 1989; Baracat et al., 1995; Freedman et al., 1995; Warren e Valente, 2004).

O controle neuro-endócrino no centro térmico regulador do hipotálamo é composto de fatores, o mais comum na mulher é o hipoestrogenismo nos receptores alfa adrenérgico que diminui a zona termorreguladora que facilita o aparecimento de sintomas como suor e tremor. Outro mecanismo é pela atuação de substâncias: ioimbina (fito-hormônio derivado *Corynanthe yohimbe* ocupando receptores alfa adrenérgico e estimulando a noradrenalina cerebral e seus metabólitos) e outros fatores que atuam em neurotransmissores serotoninérgicos ou recaptadores de serotonina como fluoxetina, sertralina e clonidina que elevam o nível do centro térmico regulador (Freedman, 2005).

ASSINTOMÁTICA

TEMPERATURA CORPORAL(T_c)

SINTOMÁTICA

Ondas de calor (O_c)

Figura 4 – Mecanismo neural do controle das ondas de calor onde mulheres com ponto de gatilho reduzido têm mais sintomas, ondas de calor (O_c), com elevação da noradrenalina (NE). Ioimbina (YOH) diminui o nível N-adrenalina cerebral, reduz a zona neutra e 5-HT (serotonina) e SSRI (recaptadores de serotonina) melhoram a sintomatologia (Freedman et al,1995).

A avaliação das ondas de calor pode ser feita por métodos objetivos e subjetivos. Os métodos subjetivos baseiam-se em questionários, diários, diversas escalas e índices que têm sido utilizados. Segundo Newton, 2004, o

Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, considerando a combinação de ondas de calor e sudorese, define três níveis de severidade, para os sintomas vasomotores. Para a onda de calor: 1- leve - sensação de calor sem sudorese, 2- moderada - sensação de calor com sudorese, porém sem interferir com as atividades e 3- severa - sensação de calor com sudorese e que causa o cessar das atividades. Para os suores noturnos: 1-leve - não há interferência no sono, mas quando a mulher acorda por qualquer outro motivo nota que as vestes de dormir ou o lençol estão úmidos, 2- moderado – a mulher acorda porque sente que está com calor ou porque está transpirando, mas nenhuma outra atitude é tomada a não ser reorganizar as mantas e/ou as vestes de dormir e 3- severo - a mulher acorda e necessita tomar alguma outra ação como retirar as vestes de dormir, abrir as janelas ou se levantar da cama.

Os métodos subjetivos de avaliação dos sintomas vasomotores são simples, porém existem dúvidas quanto a qualidade dos dados que produzem; faltam instrumentos padronizados para coletar os sintomas referidos e estes instrumentos estão sujeitos aos efeitos da memória e aos vieses da recordação, os questionários de Green, Blatt, Índice de Hauser (Hauser et al., 1994), e o Índice Menopausal de Kupperman muito utilizado em nosso meio, que inicialmente, o médico auxiliava a paciente em descrever a severidade dos sintomas; mas nos dias atuais é feito somente pelos dados atribuídos pelas mulheres (Tabela 2). Este índice inclui 11 sintomas da menopausa classificados por severidade em uma escala de 3 pontos, leve, moderada e severa (Kupperman et al., 1959).

Os questionários pedem que a mulher relate seus sintomas em período longo de tempo. Os diários, com registro na frequência, duração e intensidade dos sintomas, têm sido cada vez mais utilizados, pois possibilitam maior objetividade, mas quando são completados ao final do dia são sujeitos aos mesmos problemas dos questionários e podem sofrer influência do cansaço que piora o humor e modifica a percepção na

intensidade das ondas de calor fazendo com que as mulheres relatem número maior e maior intensidade das mesmas do que realmente ocorreu durante o dia. Os diários anotados no momento das ondas de calor são mais precisos em estimar a frequência, a intensidade e os aborrecimentos; porém a aderência não deve ser grande porque as outras atividades podem dificultar a anotação, não existindo boa correlação entre os diários e as ondas de calor registradas (Newton, 2004; Miller e Li, 2004).

Tabela 2 - Índice Menopausal de Kupperman: Escore dos sintomas: L (leves), M (moderados), A (acentuados) (Kupperman et al, 1959)

SINTOMAS	Leves	Moderados	Acentuados
Vasomotores	4	8	12
Parestesia	2	4	6
Insônia	2	4	6
Nervosismo	2	4	6
Melancolia	1	2	3
Vertigem	1	2	3
Fraqueza	1	2	3
Artralgia/mialgia	1	2	3
Cefaléia	1	2	3
Palpitação	1	2	3
Formigamento	1	2	3
TOTAL	17	34	50

O método objetivo ideal para avaliar e mensurar as ondas de calor deveria se correlacionar bem com os dados referidos pela paciente, ser específico e utilizável em condições ambulatoriais (Freedman, 1989). Os métodos objetivos atuais captam a frequência e a ocorrência das ondas de calor, mas ainda não captam informações sobre a intensidade, duração ou interferência nas atividades diárias ou impactos na qualidade de vida; eles são baseados na detecção dos sintomas, mas, devem haver outros indicadores que possam ser úteis por exemplo, composição química do suor, níveis hormonais e níveis circulantes dos metabólitos da noradrenalina cerebral (NIH workshop, 2004). Dentre os diversos instrumentos idealizados, o que mais se correlaciona com as ondas de calor, ainda, é aquele que mede a condutância na pele do esterno (Tataryn et al., 1980).

Atualmente, os melhores dados sobre as ondas de calor são obtidos pela utilização conjunta das anotações diárias e dados obtidos com a condutância na pele do esterno, como fizeram Carpenter et al., 1999. No entanto, comparações entre as mensurações subjetivas e objetivas indicam substanciais problemas de sub-registro nos dados relatados e sua frequência; não está claro se as mulheres não percebem as ondas de calor ou não as registram corretamente (Carpenter, 2004).

Outra forma de avaliação é através de questionário de qualidade de vida utilizados em estudos fora do Brasil (Rendall, et al., 2008). Silva Filho et al., 2005 testaram o questionário da saúde feminina (WHQ-SF-36) e comparou as mulheres portadoras de sintomas climatéricos e como influenciaria na qualidade de vida. Foram estudadas 87 mulheres na pós menopausa, e estatisticamente comprovaram a utilidade deste instrumento em estudos epidemiológicos associados a outros índices para quantificar os sintomas e recomendou a utilização do Índice Menopausal de Kupperman (Tabela 3).

Tabela 3 – Correlação do coeficiente de Pearson entre as sub-escalas e o score médio do questionário de qualidade de vida (WHQ) na versão para o português, o Índice Menopausal de Kupperman e escala numérica. P<0,001* Não significativa; ** p<0,05; * p<0,01 (Silva Filho et al., 2005)**

WHQ	SINTOMAS SOMÁTICOS	DEPRESSÃO	DIFICULDADE COGNITIVA	ANSIEDADE	FUNÇÃO SEXUAL	SINTOMAS VASOMOTORES	INSÔNIA	DISTÚRPIO MENSTRUAL	ATRAÇÃO
SINTOMAS VASOMOTORES	0,3652	0,5167	0,3562	0,4318	0,3030*	0,7818	0,3037**	0,2327*	0,1305*
PARESTESIA	0,5445	0,2823**	0,2612**	0,3393**	0,2863*	0,0380*	0,2472**	0,3447***	0,2407**
NERVOSISMO	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TRISTEZA	0,3129**	0,7628	0,4415	0,5217	0,2613*	0,3343***	0,3632***	0,03409***	0,2660**
INSÔNIA	0,3245	0,3487	0,2913	0,2789	0,1772*	0,4063***	0,7396	0,2253*	0,0866*
IMK	0,6981	0,5538	0,4906	0,6539	0,4016**	0,6280	0,5773	0,3415***	0,3396***

Os sintomas vasomotores podem ser considerados a mais importante

manifestação decorrente da carência estrogênica, pois existe uma inequívoca relação temporal entre as ondas de calor e a transição menopausal (Greendale et al., 1999). Portanto, a terapia estrogênica é a mais efetiva no controle dos sintomas vasomotores do climatério, mas devendo ser salientado que muitas mulheres não podem fazer uso destes hormônios por serem portadoras de doenças como: neoplasia de mama, eventos tromboembólicos prévios, doenças cardiovasculares, ou optam por não utilizá-los. Tratamentos não hormonais podem amenizar estes sintomas nas mulheres com contra-indicação a estrogenerioterapia; que sem dúvida foi o principal motivo a realizar este estudo.

1. Terapêutica hormonal

1.1. Estrogênios e Progestógenos, Estrogênios isolados

A Terapêutica Hormonal (TH) para mulheres sintomáticas, no climatério foi historicamente questionada por estudos como; PEPI, 1995, HERS I, 1998, HERS II (Grady et al., 2002), WHI (Women Health Initiative), 2002 que observaram que a TH ainda beneficiaria as mulheres sintomáticas, mas mostravam o risco para prevenção secundária das doenças cardíocirculatórias, o aumento do risco relativo das neoplasias malignas da mama e do tromboembolismo (Tabela 4).

Tabela 4 – Análise comparativa de três estudos entre a terapia hormonal e o risco de eventos clínicos. HERS: Estudo Populacional da Terapia Hormonal Estroprogestogênica; WHI: Início da Saúde da Mulher (2002); braço estroprogestogênico; braço estrogênico; considerou-se intervalo de confiança 95% (Hulley e Grady, 2004)

Evento	Estudo clínico	HERS Estrogênios + Progestógenos	WHI Estrogênios + Progestógenos	WHI só E Estrogênios
Doença Cardiovascular		0,99(0,80-1,22)	1,29(1,02-1,63)	0,91(0,75-1,12)
Acidente Vascular Cerebral (AVC)		1,23(0,89-1,70)	1,41(1,07-1,85)	1,89(1,10-1,77)
Tromboembolismo Pulmonar		2,79(0,89-8,75)	2,13(1,39-3,25)	1,34(0,87-2,06)
Câncer de Mama		1,30(0,77-2,19)	1,26(1,00-1,59)	0,77(0,59-1,01)
Câncer de Cólon		0,69(0,32-1,49)	0,63(0,43-0,92)	1,08(0,75-1,55)
Fratura Óssea		1,10(0,49-2,50)	0,66(0,45-0,98)	0,61(0,41-0,91)
Morte		1,08(0,84-1,38)	0,98(0,82-1,18)	1,04(0,88-1,22)
Índice Global		—	1,15(1,03-1,28)	1,01(0,91-1,12)

Fonseca et al., 2001, já alertavam para a necessidade de individualizar a TH, e indicá-la apenas para as mulheres sintomáticas, preconizando a terapia combinada estroprogestogênica para proteger o endométrio, utilizando a via oral para aquelas sem contra indicação para a primeira passagem hepática, e a via não oral para as mulheres portadoras de comorbidades como: afecções benignas do tubo digestivo, hipertensas controladas, diabéticas, e outras, nas quais a primeira passagem hepática aumenta os riscos de complicações; e o uso isolado de estrogênio para mulheres sem útero.

A efetividade no controle das ondas de calor pela terapia hormonal é notável, com cifras de até 95% em vários estudos, na transição menopausal e pós-menopausa. Porém deve-se ter prudência nas portadoras de risco para neoplasia mamária, nas portadoras de mamas com alta densidade, ou sem controle mamográfico, antecedentes de eventos tromboembólicos, dialíticas ou transplantadas (Halbe e Fonseca, 2000, Hulley e Grady, 2004; Nelson, 2008; Brunner et al., 2010; Shifren e Schiff, 2010).

1.2. Progestógenos isolados

Sabe-se que progestógenos utilizados isoladamente, respeitando as contra indicações habituais para terapia hormonal, são uma boa opção terapêutica no período da transição menopausal na dose de 5 a 10mg por dia de acetato de medroxiprogesterona e noretisterona, 10 dias por mês, controlando o ciclo até a menopausa, e aliviando os sintomas (NIH, 2004, Warren e Valente, 2004).

Tibolona: progestógeno sintético, cujos metabólicos apresentam ação estrogênica, androgênica e progestogênica com melhora significativa da sintomatologia climatérica, inclusive das ondas de calor. Embora apresentem alguns efeitos colaterais, são mais discretos, e com algumas vantagens como: menor aumento da densidade mamária, melhora da libido, e estados depressivos (Grobbee, 2005; Archer et al, 2007).

2. Tratamento não hormonal

Na terapêutica não hormonal das ondas de calor, pode-se indicar:

2.1. Métodos comportamentais

Técnicas de respiração, relaxamento, yoga, acupuntura, exercício físico são recursos que podem ser úteis, no controle de várias manifestações clínicas da síndrome climatérica, pois embora não ofereçam resultados excelentes, contribuem para minimizar manifestações clínicas e melhorar a qualidade de vida principalmente para aquelas que não podem utilizar

medicamentos (Bagnoli et al., 2004; Arie et al., 2005; de Luca et al., 2010; Borrelli e Ernst, 2010; Joffe et al., 2010; Walker et al., 2010).

2.2. Antidepressivos

São diversas as drogas utilizadas, e as mais relevantes são: Inibidores da recaptação da serotonina: Fluoxetina na dose de 10 a 20mg diários, Citalopram na dose de 20 a 30 mg por dia e Sertralina 50 a 100mg por dia (Halbe e Fonseca, 2000, Bagnoli et al., 2004; Arie et al., 2005). Inibidores serotoninérgicos e adrenérgicos: Venlafaxina, na dose de 37,5 a 150 mg por dia, apresentam êxito no controle dos sintomas neurovegetativos (Nelson, 2008).

Drogas com ação nos neuro transmissores GABA: Gabapentina, é uma droga de ação central nos neurotransmissores GABA, útil no tratamento de epilepsia, controle de dor em neurites periféricas pós herpéticas, e que mostrou-se eficaz na dose de 300mg a 900mg por dia, no controle dos sintomas vasomotores, 30% a mais que o placebo, contudo possui efeitos colaterais como cefaléia, tonturas e apatia, que podem limitar seu uso (Grady et al., 2007).

2.3. Fitohormônios

São compostos com ação hormonal e são de origem natural, não sintética, que tiveram grandes avanços após o estudo WHI em 2002. São substâncias derivadas da soja e outras plantas que possuem ação hormonal em órgão alvo ligando-se a receptores estrogênicos, como moduladores. As isoflavonas em estudos epidemiológicos populacionais apresentaram

efetividade semelhante ao placebo no tratamento das ondas de calor e em outros sintomas climatéricos. Estudo epidemiológico observou em 351 mulheres sintomáticas, que a linhaça, trevo vermelho, cimicifuga racemosa (Herbal/Black cohosh), também não mostraram efetividade clínica significativamente em reduzir sintomas climatéricos. Observa-se que os fitoterápicos provavelmente atuam como moduladores de receptores (SERMS) podendo causar hiperplasias atípicas em tecidos alvo (endométrio e mama) devendo-se monitorizar como na terapia hormonal clássica, e que novos estudos duplo cego, randomizados e placebo controlado devem ser realizados (Tice et al., 2003; Krebs et al., 2004; Dodin et al., 2005, Nachtigall, 2010).

2.4. Outras drogas

Várias substâncias com diferentes mecanismos de ação, tem sido empregadas para controlar os sintomas vasomotores do climatério:

Clonidina: droga anti-hipertensiva do grupo dos antagonistas alfa adrenérgicos, na dose de 0,1 a 0,2mg a noite mostra boas evidências de alívio no tratamento das ondas de calor nas pacientes hipertensas leves (Goldberg et al., 1994).

Veralipride: antagonista dopaminérgico foi utilizado, com boa ação terapêutica nas mulheres sintomáticas sendo, porém sua comercialização foi interrompida em 27 de agosto de 2007 pelo Ministério da Saúde (Anvisa) devido aos efeitos extrapiramidais indesejáveis (David et al., 1988).

Ciclofenil: ação antagonista dos picos das gonadotrofinas a nível do hipotálamo, na dose de 200mg diários, é outra opção terapêutica não hormonal nas mulheres climatéricas sintomáticas; com resultados promissores (Keenan et al., 2003).

Nelson em 2008, analisou estudos duplo-cego, randomizados sobre a terapêutica das ondas de calor e observou que o tratamento hormonal em um total de 24 estudos mostraram eficácia variável em amenizar estes eventos, a gabapentina em 2 estudos mostrou eficácia, ligeiramente menor que a terapia hormonal, os antidepressivos em 7 estudos apresentaram eficácia também menor, assim como a clonidina em 4 estudos. Os fitohormônios em 11 estudos não apresentaram efeito terapêutico diferente do placebo. Resultados semelhantes foram observados por Badalotti et al., 2004, Sturdee, 2008 que após exaustiva revisão bibliográfica, de 1975 a 2007, no Medline e livros de referência, concluíram que as drogas usadas para tratamento não hormonal das ondas de calor reduzem os fogachos, mas não são tão efetivos como a TH.

Cheema et al, 2007 também observaram por revisão bibliográfica, nível de evidência A, os mesmos resultados: Clonidina, Paroxetina, Venlafaxina, Gabapentina, *Cimicífuga racemosa*, Fluoxetina, *Trifolium pratense*, fitoestrogênios, *Panax ginseng*, *Oenothera biennis*, *Angelica sinensis*, Vitamina E, e que são necessários estudos maiores com metodologia mais rigorosa para serem conclusivos.

2.5. Cinarizina

Nome químico 1- difenilmetil – 4 – trans-cinamilpiperazina, fórmula $C_{12}H_{28}N_2$ com peso molecular igual 368,5u, é um pó cristalino branco ou levemente amarelado insolúvel em água, pouco solúvel em álcool e solúvel em éter, ponto de fusão 192°C na forma de cloridrato. É um derivado piperazínico, com propriedade vasodilatadora por bloqueio de canais de cálcio no músculo liso dos vasos periféricos, e dos receptores H1 da histamina. Sua absorção ocorre no tubo gastrointestinal, metabolização hepática, pico plasmático máximo entre duas à quatro horas após ingestão,

e sua excreção é por via renal.

A cinarizina promove vasoconstrição da microcirculação com menos de 80 mcm de diâmetro e vasodilatação de metaarteríolas e arteríolas, e por estas ações, há melhora da circulação sanguínea periférica e depressora do sistema nervoso cerebral (SNC). A indicação terapêutica é por ação antihistamínica, antiemética, no tratamento das doenças vasculares periféricas (claudicação intermitente), distúrbios do equilíbrio, vertigem, labirintite, síndrome de Menière (acúmulo súbito da endolinfa, de causa desconhecida, que aumenta a pressão no sistema vestibular relacionado com equilíbrio e cóclea, em forma de crises de tontura e zumbido), prevenção e tratamento da cinetose (tontura das viagens de navio), da enxaqueca, e por todas estas razões podem ter ação benéfica nas alterações vasculares das ondas de calor (Zanini,1997).(Figura 5)

A variabilidade individual na resposta ao medicamento pode ser atribuída a uma conseqüência de múltiplos fatores tais como: idade, gênero, massa corpórea, funcionamento renal e hepático, terapia concomitante, natureza da doença, etnia, fatores genéticos e ambientais. Estima-se que a genética pode ser a razão de 20 a 95 % da variabilidade na biodisponibilidade da droga e em seus efeitos. O fármaco, uma vez administrado, é absorvido e distribuído até seu sítio de ação, onde interage com enzimas ou receptores sendo metabolizado e depois excretado. Cada um desses processos pode envolver variações genéticas clinicamente significativas tendo a capacidade de influenciar a resposta terapêutica. Nos humanos, as enzimas codificadas pelos genes da família CYP450 são encontradas principalmente no fígado, onde são responsáveis pelo metabolismo de drogas, toxinas e outras substâncias. As enzimas P450 modificam esses compostos de forma a aumentar a sua solubilidade e facilitar a sua excreção. Alguns medicamentos precisam ser metabolizados pelas CYPs para só então tornarem-se ativos. Esses processos afetam (facilitando ou dificultando) os níveis sanguíneos dos fármacos (Cardoso et al, 2007).

A Cinarizina age através das enzimas P450, CYP2E1, glutadiona transferase, S-transferase A2, colinesterase que possuem determinação genética e variabilidade individual. Coura et al., em 2007 mostrou em um estudo populacional, no Rio de Janeiro que a CYP2E1, subtipo IA/IA, teve maior incidência em mulheres acima de 48 anos brancas e menor em mulheres negras (Corregiari et al, 2007).

Figura 5 - Estrutura química da CINARIZINA (C₁₂H₂₈N₂)

Esta substância tem sido utilizada para o tratamento da síndrome climatérica e estudos observacionais de Fonseca et al., 1985 e 2001, nos quais foram verificados melhora significativa dos sintomas vasomotores em mais de 100 mulheres estudadas, sendo que, as pacientes com vertigem rotatória foram as que mais se beneficiaram deste tratamento.

No Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério do Hospital das Clínicas da FMUSP, com base nesses trabalhos, a cinarizina tornou-se uma das opções mais utilizadas quando não se pode indicar a TH (Melo et al.,

1989; Pompei et al., 1999; Halbe e Fonseca, 2000; Bagnoli et al., 2004). A dose de cinarizina rotineiramente empregada é de 25 mg duas vezes ao dia com resultados satisfatórios. O efeito colateral mais comum é a sonolência, que desaparece com a continuidade do tratamento, beneficiando as portadoras de insônia. Em mulheres mais idosas, em doses maiores e em tratamentos prolongados podem ocorrer sintomas extrapiramidais que obrigam à suspensão da droga (Halbe e Fonseca, 2000).

Os resultados observacionais até o momento mostram que a terapêutica não hormonal nas ondas de calor é pouco eficaz. Os fitoestrogênios e complementos dietéticos não mostraram efetividade em evidência científica, como também: evitar a ingestão de álcool, cafeína e alimentos condimentados, respiração compassada, durante exercícios físicos, acupuntura (Cheema et al, 2007) .

Este desafio de como melhorar a qualidade de vida, o maior número de mulheres no climatério, as contra-indicações à terapia hormonal, estimularam a realização deste estudo, com metodologia adequada, para verificar a eficácia e segurança da cinarizina no tratamento dos sintomas climatéricos .

II. OBJETIVO

Estudar a ação terapêutica da cinarizina no controle dos sintomas climatéricos, por meio do Índice Menopausal de Kupperman.

III. Casuística e Método

1. Casuística

Foram estudadas 100 mulheres no climatério sintomáticas, no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, protocolo foi aprovado pela CAPPesq número 1364/06, em 04 de maio de 2009 (Anexo A).

1.1. Critérios de inclusão

- Idade entre 45 a 60 anos.
- Sintomas climatéricos: predominantemente ondas de calor.
- Com ou sem útero.
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

1.2. Critérios de exclusão

- Mulheres em uso de medicação que possa interferir com as ondas de calor: drogas de ação no sistema nervoso central: benzodiazepínicos, antidepressivos, anticonvulsivantes, anti-parkinsonianos e neurolépticos; drogas hipotensoras e vasodilatadoras: maleato de enalapril, alfa metildopa, bloqueadores de canais de cálcio; drogas hormonais: compostos

naturais ou sintéticos derivados do estrogênio, progestógenos, tibolona, testosterona, anti-tireoideanos, e fitoterápicos. Portadores de doenças: hipotireoidismo, hipertensão arterial, diabéticas, neoplasia malignas e processos alérgicos.

- Mulheres que não possam ser devidamente acompanhadas (falta de tempo, falta de discernimento, etc.).

2. Método

Foram selecionadas 100 pacientes das quais 62 que preencheram os critérios de inclusão e exclusão, assinaram termo de consentimento (Anexo B) e foram divididas aleatoriamente em dois grupos:

- **Grupo S - Cinarizina:** composto de 27 pacientes que receberam cada, 720 comprimidos, totalizando 9720 comprimidos mascarados com letra S, contendo 25 mg de droga ativa (Anexo C).
- **Grupo M - Placebo:** composto de 35 mulheres que receberam cada 720 comprimidos totalizando 12600 comprimidos mascarados com a letra M, contendo apenas placebo (Anexo C).

Os motivos de 38 pacientes não terem sido incluídas no estudo foram principalmente relacionados a reações alérgicas e impossibilidade de retorno ambulatorial.

Todos os comprimidos tinham formato, cor e dimensão semelhantes e foram fornecidos, apenas com o número da randomização e com o nome do protocolo.

Antes do início do ensaio, foi aplicado às pacientes o questionário de sintomas (Índice Menopausal de Kupperman) e a mesma avaliação foi

aplicada 6 meses após o início do tratamento, todas as avaliações foram executadas pelo próprio pesquisador.

Na entrevista inicial a paciente foi submetida ao exame físico geral com aferição da pressão arterial, o peso e a altura, exame ginecológico completo e colpocitologia oncótica. Ao final desta consulta a paciente recebeu 180 comprimidos e foi orientada a tomá-los na razão de um comprimido junto ao café da manhã e outro no jantar.

No 6º mês foi aplicado o Índice Menopausal de Kupperman, realizado exame físico geral e ginecológico, e avaliou-se a satisfação com o tratamento e os possíveis efeitos colaterais ocorridos.

2.1. Análise Estatística

A análise dos dados foi feita pelos testes estatísticos de :

- *Teste da Razão de Verossimilhança*, para avaliar diferenças entre grupos estudados para variável etnia.
- *Teste de Mann-Whitney*, para analisar diferenças entre grupos para variável idade, índice menopausal de kupperman total, sintomas vasomotores, parestesia, insônia, nervosismo, melancolia, vertigem, fraqueza, artralgia, mialgia, cefaléia, palpitação e formigamento.
- *Teste dos postos Sinalizados de Wilcoxon*, para avaliação de diferenças entre os momentos, tempo zero, visita inicial e tempo 1, visita com 6 meses de tratamento.

Adotamos o nível de significância de 5% (0,050), para a aplicação dos testes estatísticos, ou seja, quando o valor da significância calculada (p) for menor do que 5% (0,050), observamos uma diferença ou uma relação dita estatisticamente significativa; e quando o valor da significância calculada (p) for igual ou maior do que 5% (0,050), observamos uma diferença ou relação

dita estatisticamente não-significante. Usamos o programa *SPSS (Statistical Package for Social Sciences)*, em sua versão 17.0, para a obtenção dos resultados.

IV. Resultados

1.1. Dados demográficos

As pacientes incluídas no estudo apresentaram aspectos demográficos semelhantes nos dois grupos. Com relação a variável etnia e idade observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A média etária das pacientes do grupo S foi de 53,96 anos e de 54,71 no grupo M (Tabela 5).

Tabela 5- Idade das pacientes (p = 0,548)

Variável	Grupo	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	(p)
IDADE	S	26	53,96	4,25	45,00	61,00	51,00	53,50	58,00	0,548
	M	35	54,71	3,88	45,00	62,00	52,00	54,00	58,00	
	Total	61	54,39	4,02	45,00	62,00	52,00	54,00	58,00	

No grupo S, 51,9% das pacientes eram brancas e 48,1% negras; e no grupo M 51,4% das pacientes eram brancas e 48,6% negras (Tabela 6).

Tabela 6 – Etnia das pacientes (p= 0,436)

GRUPO	ETNIA		
	BRANCA	NEGRA	Total
S	14 51,90%	13 48,10%	27 100,00%
M	18 51,40%	17 48,60%	35 100,00%
Total	32 51,60%	30 48,60%	62 100,00%

Em relação a pressão arterial e índice de massa corpórea observou-se semelhanças entre os grupos (Tabela 7).

Tabela 7 – Pressão arterial e índice de massa corpórea das pacientes.

Variável	Grupo	N	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	. (p)
PAS 0	S	26	121,69	20,32	97,00	177,00	118,00	123,00	130,50	0,429
	M	32	123,91	15,58	100,00	164,00	105,50	127,00	135,50	
	Total	58	122,91	17,73	97,00	177,00	112,00	123,00	135,50	
PAS 1	S	26	125,19	17,96	97,00	172,00	120,50	123,00	123,00	0,530
	M	35	121,71	14,40	100,00	148,00	105,50	115,50	127,50	
	Total	61	123,20	15,96	97,00	172,00	112,50	118,00	123,00	
PAD 0	S	26	71,87	17,95	2,00	100,00	74,50	76,00	78,00	0,429
	M	32	77,00	13,19	55,00	103,00	65,00	79,00	88,50	
	Total	58	74,70	15,58	2,00	103,00	71,50	78,00	81,00	
PAD 1	S	26	75,85	11,97	60,00	117,00	68,50	70,00	77,50	0,884
	M	35	75,26	8,98	60,00	92,00	74,50	78,50	81,00	
	Total	61	75,51	10,27	60,00	117,00	71,50	78,00	81,00	
IMC0	S	26	27,06	4,09	20,30	35,10	24,70	26,80	30,90	0,189
	M	35	28,59	4,85	15,90	38,40	27,25	29,85	33,05	
	Total	61	27,94	4,57	15,90	38,40	26,45	28,90	33,05	
IMC1	S	26	27,50	3,52	22,60	36,00	24,80	27,00	31,50	0,243
	M	35	28,22	4,44	15,90	37,70	26,90	29,60	32,35	
	Total	61	27,91	4,06	15,90	37,70	26,70	28,40	32,35	

1.1. Descrição da sintomatologia climatérica avaliada pelo Índice Menopausal de Kupperman (IMK)

Os sintomas climatéricos apresentados pelas mulheres que compuseram a casuística deste estudo, foram analisadas pelo IMK. Considerado isoladamente em cada grupo, e posteriormente comparativamente entre ambos.

1.1.1. IMK em pacientes do grupo S

Com relação ao IMK (Anexo D) verificamos que houve diferença estatisticamente significativa entre os tempo 0 e 1 no grupo S em todos os sintomas avaliados, com exceção da artralgia/mialgia que não apresentou melhora significativa quando comparados os tempos de avaliação (Tabela 8).

Tabela 8: Análise IMK e suas variáveis nos tempos 0 e 1 no grupo S.

Par de Variáveis	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	(p)
vasomotores 0	27	11,26	1,93	4,00	12,00	12,00	12,00	12,00	< 0,001
vasomotores 1	27	4,15	2,60	0,00	12,00	4,00	4,00	4,00	
parestesia 0	26	2,54	2,37	0,00	6,00	0,00	2,00	4,50	0,001
parestesia 1	27	0,96	1,16	0,00	4,00	0,00	0,00	2,00	
insônia 0	27	4,30	2,58	0,00	6,00	2,00	6,00	6,00	< 0,001
insônia 1	27	1,26	1,48	0,00	6,00	0,00	2,00	2,00	
nervosismo 0	27	3,00	2,62	0,00	6,00	0,00	2,00	6,00	0,003
nervosismo 1	27	1,44	1,67	0,00	6,00	0,00	2,00	2,00	
melancolia 0	27	1,11	1,28	0,00	4,00	0,00	1,00	2,00	0,005
melancolia 1	27	0,41	0,69	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	
vertigem 0	27	0,81	1,04	0,00	3,00	0,00	1,00	1,00	0,024
vertigem 1	27	0,48	0,85	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	
fraqueza 0	27	0,59	0,84	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	0,038
fraqueza 1	27	0,30	0,54	0,00	2,00	0,00	0,00	1,00	
Artralgia mialgia 0	27	1,89	1,09	0,00	3,00	1,00	2,00	3,00	0,084
Artralgia mialgia 1	27	1,56	1,12	0,00	3,00	1,00	1,00	3,00	
cefaleia 0	27	1,33	1,24	0,00	3,00	0,00	1,00	3,00	0,020
cefaleia 1	27	0,89	1,05	0,00	3,00	0,00	1,00	2,00	
palpitação 0	27	0,85	0,95	0,00	3,00	0,00	1,00	1,00	0,034
palpitação 1	27	0,52	0,58	0,00	2,00	0,00	0,00	1,00	
formigamento 0	27	0,85	0,91	0,00	3,00	0,00	1,00	1,00	0,040
formigamento 1	27	0,48	0,58	0,00	2,00	0,00	0,00	1,00	
total 0	27	28,22	7,11	15,00	41,00	23,00	28,00	34,00	<
total 1	27	12,19	5,20	1,00	25,00	8,00	12,00	15,00	0,001

1.1.2. IMK em pacientes do grupo M

Ao analisar o grupo **M** (Anexo D), também verificamos que houve melhora estatisticamente significativa em todos sintomas com exceção da vertigem quando comparados os tempo 0 e 1 (Tabela 9).

Tabela 9: Análise do IMK nos tempos 0 e 1 no grupo M (P = < 0,001)

Par de Variáveis	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	(p)
vasomotores 0	35	10,74	2,87	0,00	12,00	12,00	12,00	12,00	< 0,001
vasomotores 1	34	4,59	2,44	0,00	12,00	4,00	4,00	4,00	
parestesia 0	35	2,91	2,76	0,00	6,00	0,00	2,00	6,00	< 0,001
parestesia 1	34	1,29	1,55	0,00	6,00	0,00	1,00	2,00	
insônia 0	35	3,26	2,79	0,00	6,00	0,00	4,00	6,00	< 0,001
insônia 1	34	1,29	1,77	0,00	6,00	0,00	0,00	2,00	
nervosismo 0	35	2,80	2,53	0,00	6,00	0,00	2,00	6,00	0,003
nervosismo 1	34	1,41	1,74	0,00	6,00	0,00	1,00	2,00	
melancolia 0	34	0,97	1,19	0,00	3,00	0,00	0,50	2,00	0,019
melancolia 1	34	0,50	0,83	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	
vertigem 0	34	0,59	1,02	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	0,167
vertigem 1	34	0,35	0,69	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	
fraqueza 0	35	0,63	1,03	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	0,047
fraqueza 1	34	0,29	0,63	0,00	2,00	0,00	0,00	0,00	
Artralgia mialgia 0	35	1,74	1,25	0,00	3,00	1,00	2,00	3,00	0,004
Artralgia mialgia 1	34	1,18	1,11	0,00	3,00	0,00	1,00	2,00	
cefaleia 0	35	1,11	1,21	0,00	3,00	0,00	1,00	2,00	0,007
cefaleia 1	34	0,59	0,89	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	
palpitação 0	35	0,51	0,66	0,00	2,00	0,00	0,00	1,00	0,004
palpitação 1	34	0,24	0,50	0,00	2,00	0,00	0,00	0,00	
formigamento 0	35	0,86	1,00	0,00	3,00	0,00	1,00	1,00	0,008
formigamento 1	34	0,50	0,66	0,00	2,00	0,00	0,00	1,00	
total 0	35	26,29	8,86	5,00	46,00	20,00	25,00	30,00	< 0,001
total 1	34	12,35	8,18	2,00	36,00	7,75	10,00	14,50	

1.1.3. IMK comparativo entre os grupos S e M

A análise comparativa foi realizada com o objetivo de verificarmos possíveis diferenças entre ambos os grupos para as variáveis do IMK, observou-se não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos, e apenas o sintoma palpitação o qual apresentou melhora estatisticamente significativa no grupo **M**, e os demais sintomas clínicos não apresentaram diferença significativa entre as pacientes do grupo S e M (Tabela 10).

Tabela 10: Análise do IMK e suas variáveis comparativamente entre os grupos S e M totalizados nos momentos 0 ($p= 0,235$); tempo 1 ($p=0,406$)¹

Variável	Grupo	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	(p)
vasomotores 0	S	27	11,26	1,93	4,00	12,00	12,00	12,00	12,00	0,557
	M	35	10,74	2,87	0,00	12,00	12,00	12,00	12,00	
	Total	62	10,97	2,50	0,00	12,00	12,00	12,00	12,00	
vasomotores 1	S	27	4,15	2,60	0,00	12,00	4,00	4,00	4,00	0,421
	M	34	4,59	2,44	0,00	12,00	4,00	4,00	4,00	
	Total	61	4,39	2,50	0,00	12,00	4,00	4,00	4,00	
parestesia 0	S	26	2,54	2,37	0,00	6,00	0,00	2,00	4,50	0,662
	M	35	2,91	2,76	0,00	6,00	0,00	2,00	6,00	
	Total	61	2,75	2,59	0,00	6,00	0,00	2,00	6,00	
parestesia 1	S	27	0,96	1,16	0,00	4,00	0,00	0,00	2,00	0,499
	M	34	1,29	1,55	0,00	6,00	0,00	1,00	2,00	
	Total	61	1,15	1,39	0,00	6,00	0,00	0,00	2,00	
insônia 0	S	27	4,30	2,58	0,00	6,00	2,00	6,00	6,00	0,117
	M	35	3,26	2,79	0,00	6,00	0,00	4,00	6,00	
	Total	62	3,71	2,73	0,00	6,00	0,00	6,00	6,00	
insônia 1	S	27	1,26	1,48	0,00	6,00	0,00	2,00	2,00	0,796
	M	34	1,29	1,77	0,00	6,00	0,00	0,00	2,00	
	Total	61	1,28	1,63	0,00	6,00	0,00	0,00	2,00	
nervosismo 0	S	27	3,00	2,62	0,00	6,00	0,00	2,00	6,00	0,761
	M	35	2,80	2,53	0,00	6,00	0,00	2,00	6,00	
	Total	62	2,89	2,55	0,00	6,00	0,00	2,00	6,00	
nervosismo 1	S	27	1,44	1,67	0,00	6,00	0,00	2,00	2,00	0,824
	M	34	1,41	1,74	0,00	6,00	0,00	1,00	2,00	
	Total	61	1,43	1,70	0,00	6,00	0,00	2,00	2,00	
melancolia 0	S	27	1,11	1,28	0,00	4,00	0,00	1,00	2,00	0,657
	M	34	0,97	1,19	0,00	3,00	0,00	0,50	2,00	
	Total	61	1,03	1,22	0,00	4,00	0,00	1,00	2,00	
melancolia 1	S	27	0,41	0,69	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	0,781
	M	34	0,50	0,83	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	
	Total	61	0,46	0,77	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	
vertigem 0	S	27	0,81	1,04	0,00	3,00	0,00	1,00	1,00	0,195
	M	34	0,59	1,02	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	
	Total	61	0,69	1,03	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	
vertigem 1	S	27	0,48	0,85	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	0,555
	M	34	0,35	0,69	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	
	Total	61	0,41	0,76	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	
fraqueza 0	S	27	0,59	0,84	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	0,786
	M	35	0,63	1,03	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	

¹ Continua

V. Discussão

Denomina-se climatério ao período biológico da mulher entre a idade de 40 e 65 anos, e após esta fase inicial a senilidade. Halbe e Fonseca em 2000 analisaram na nossa população os sintomas prevalentes desta fase, e que interferiam de forma significativa na qualidade de vida da mulher. Estabelecer conceitos ou nomenclaturas para esta fase ainda é tema controverso como já comentado na introdução .

A análise de dados demográficos do Ministério da Saúde de 2006 (DATASUS,2006) mostram aumento significativo da população feminina no climatério, e alertando para a importância médico social e preventiva nesta fase da vida mulher , na qual a mortalidade em cerca de 30% é causada por doenças cardiovasculares e circulatórias, apresentando assim evidências da importância de medidas comportamentais preventivas como dieta hipocalórica,com baixo teor de gorduras, laxativa ,atividade física regular,e limitação de ingestão de bebidas alcoólicas e açúcar. A idade de ocorrência da menopausa é variável, sendo influenciada por vários fatores: genéticos, etnia, localização geográfica, hábitos alimentares, estilo de vida , e paridade da mulher entre outros (Halbe et al, 2005).

A análise dos resultados apresenta já no início, que para este trabalho foram incluídas mulheres climatéricas com indicação para intervenção clínica, e com características demográficas semelhantes como descrito nas tabelas 5,6 e 7, que permitem considerar o rigor na seleção da casuística.

As manifestações clínicas que acometem grande parte das mulheres no climatério em geral causam grande desconforto e interferindo negativamente na qualidade de vida destas mulheres. Entre os sintomas, seguramente os mais significativos são os relacionados ao hipoestrogenismo. Nelson, 2008 observou que mais de 40% das mulheres apresentam em intensidade variável sintomas neurovegetativos como ondas de calor e insônia. A terapêutica estrogênica, na maioria dos trabalhos relativos ao assunto mostrou ser a mais eficaz. Contudo, após alguns

estudos clínicos, como já comentados na introdução, apontaram para o aumento do risco relativo de eventos como: fenômenos tromboembólicos, doença cardiovascular, câncer de mama, e aumento da densidade mamária (Hulley et al, 1998; WHI, 2002; Hulley e Grady, 2004; NAMS, 2004, Beral, 2003).

Os resultados destes estudos, alertaram os médicos e as mulheres para os riscos do tratamento hormonal. O impacto inicial foi de reavaliar riscos e benefícios, motivando a procura por tratamento não hormonal da síndrome climatérica, entre estes: fito-hormônios, antidepressivos de vários grupos, como a gabapentina, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, anti-hipertensivos como a clonidina, e ciclofenil, com resultados em geral controversos (Badalotti et al., 2004; Arie et al, 2005; Dodin et al, 2005; Grady et al, 2007; Krebs et al, 2004), razão pela qual novas pesquisas continuam a ser conduzidas.

As observações acima analisadas, foram sem dúvida um dos principais motivos da realização do presente trabalho, pois os sintomas climatéricos em particular os mais dependentes do hipoestrogenismo, comprometem significativamente a qualidade de vida da mulher. Assim, apesar dos efeitos reconhecidamente benéficos e já consagrados do tratamento hormonal convencional (Silva Filho et al, 2005; Fonseca et al, 2001; NAMS, 2010; Keenam et al, 2003), o temor de muitas mulheres por eventuais efeitos colaterais, bem como contra-indicações para o tratamento hormonal, justificam plenamente a procura de alternativas para alívio dos sintomas climatéricos.

Em trabalho conduzido por Cheema et al, 2007 com metodologia de revisão bibliográfica, nível de evidência A, observou-se resultados semelhantes a outros da literatura nos quais avaliando-se a eficácia e tolerabilidade da Clonidina, paroxetina, venlafaxina, gabapentina, *Cimicífuga racemosa*, fluoxetina, *Trifolium pratense*, isoflavonas da soja, *Panax ginseng*, *Oenothera biennis*, *Angelica sinensis*, vitamina E, para alívio dos sintomas climatéricos, também concluíram que ainda os resultados são

imprecisos, sendo necessário novos estudos com casuísticas maiores, e metodologia mais rigorosa para os resultados serem seguramente conclusivos.

A cinarizina, é uma droga utilizada há longa data para várias indicações clínicas como: vertigem aguda e crônica, enxaqueca, distúrbios da microcirculação cerebral entre outras, (Rossi et al, 2003; Hahn et al, 2008; Togha et al, 2008; Lucertini et al, 2007; Cirek et al, 2005), porém em relação ao controle dos sintomas climatéricos, as publicações são esporádicas e os resultados ainda não conclusivos.

A cinarizina para tratamento dos sintomas climatéricos, principalmente das ondas de calor, tem sido pesquisada no Setor de Ginecologia Endócrina do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) desde a década de 80. O primeiro estudo observacional foi de Fonseca et al., 1985 que analisaram 57 pacientes na pós menopausa, em estudo aberto não comparativo para avaliar os efeitos da cinarizina na síndrome do climatério e observaram efeito positivo em amenizar os sintomas neurovegetativos, principalmente os vasomotores, insônia, parestesia e sensação de vertigem.

Em 1987, Fonseca et al, realizaram novo estudo com 40 mulheres na pós menopausa com metodologia semelhante e observaram o mesmo efeito terapêutico da cinarizina, na dose de 1 comprimido de 25mg, via oral, duas vezes ao dia. Foram observados efeitos colaterais de pequena monta como : tremores, boca seca e sonolência.

A metodologia deste trabalho como já citado consistiu de estudo duplo cego comparativo placebo controlado, assim desenhado para aumentar sua confiabilidade. A escolha do Índice Menopausal de Kupperman (IMK) para a pesquisa dos sintomas climatéricos, foi decorrência da sua utilização em trabalhos no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério HC-FMUSP, e também em estudo de Silva Filho et al., 2005, no qual testaram o questionário da saúde feminina (WHQ-SF-36) e compararam as mulheres

portadoras de sintomas climatéricos utilizando o IMK e como influenciaria na qualidade de vida. Foram estudadas 87 mulheres na pós menopausa, e estatisticamente foi comprovada a utilidade deste instrumento para estudos epidemiológicos comparados a outros índices para quantificar os sintomas, recomendando a utilização do Índice Menopausal de Kuppermann (Kupperman et al., 1959).

A substância cinarizina foi descoberta em 1953 e utilizada inicialmente em patologias neurológicas tendo como princípio sua ação vasodilatadora cerebral. As primeiras indicações clínicas foram vertigem e cefaléias. Outra ação foi o tratamento da circulação cerebral insuficiente, devido a acidente vascular cerebral. As ações da cinarizina no sistema nervoso central, podem por estas razões ao menos teoricamente exercer efeitos benéficos no controle dos sintomas vasomotores (Bachmann, 1999; Fonseca et al., 1987).

Estudos sugerem que a Cinarizina age através das enzimas P450, CYP2E1, glutadiona transferase, S-transferase A2, colinesterase que possuem determinação genética e variabilidade individual, como o trabalho de Coura et al., 2007 que mostrou em um estudo populacional, no Rio de Janeiro que a CYP2E1, subtipo IA/IA, teve maior incidência em mulheres acima de 48 anos brancas e menor em mulheres negras. Estas observações sugerem mais uma vez a possibilidade desta droga contribuir para o alívio dos sintomas vasomotores através do mecanismo acima relatado. Estas hipóteses justificam assim a avaliação da Cinarizina no controle dos sintomas climatéricos, principalmente para alívio sintomático das mulheres que não possam fazer uso do tratamento hormonal (Diniz et al., 2007).

É importante salientar-se que a variabilidade individual na resposta ao medicamento pode ser atribuída a múltiplos fatores tais como: idade, gênero, massa corpórea, funcionamento renal e hepático, terapia concomitante, natureza da doença, etnia, fatores genéticos e ambientais. Estima-se que a

genética pode ser a razão de 20 a 95 % da variabilidade na biodisponibilidade da droga e em seus efeitos. O fármaco, uma vez administrado, é absorvido e distribuído até seu sítio de ação, onde interage com enzimas ou receptores sendo metabolizado e depois excretado. Cada um desses processos pode envolver variações genéticas clinicamente significativas tendo a capacidade de influenciar a resposta terapêutica (Barbosa et al, 2007). Por estas razões como descrito nos critérios de seleção, não foram incluídas pacientes com comorbidades ou em uso de medicamentos que pudessem interferir com os resultados da pesquisa.

A abertura da randomização ao final deste estudo mostrou que dentre as 100 mulheres selecionadas, 62 obedeceram a todos os critérios de inclusão e exclusão, e constituíram a presente casuística sendo 27 pertencentes ao grupo S que foi tratado com droga ativa (cinarizina) e 35 ao grupo M tratado com placebo. Ambos os grupos apresentaram características demográficas semelhantes (Tabelas 5,6,7).

A análise dos resultados, considerando isoladamente o valor médio das diferentes manifestações clínicas que compõem o IMK em cada grupo, apresentou tanto no grupo S (tratado com cinarizina) como no M (medicado com placebo), melhora significativa de todos os tópicos exceto artralgia e mialgia no grupo S e vertigem no grupo M, comparando-se o IMK no início do estudo e no 6º mês de tratamento, com IMK total no grupo S de 28,22 e 12,19; e no grupo M 26,29 e 12,35, inicial e final, respectivamente, como relatado nas tabelas 8 e 9. Estes resultados são semelhantes ao do estudo piloto realizado em 1985 por Fonseca et al., porém com tratamento por apenas 90 dias.

No Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério HC-FMUSP, foi conduzido novo estudo não comparativo e não controlado com placebo, utilizando 25 mg/cada 12 hs/dia, durante cinco anos, que também mostrou

resultados favoráveis no alívio sintomático independentemente da sua intensidade. O acompanhamento prolongado ofereceu informações importantes quanto a eficácia e segurança, pois nesta dose, efeitos colaterais foram raros (sonolência, boca seca e tremores), que podem ser mais severos, inclusive com tremores e Parkinsonismo com doses mais elevadas (Fonseca, 2000).

O presente trabalho, tem como principal mérito ser estudo fechado, comparativo, placebo controlado, que poderá contribuir para o melhor conhecimento da eficácia da cinarizina para tratamento dos sintomas climatéricos ainda pouco investigado. A tabela 10 apresenta a análise comparativa do IMK entre os grupos S e M, considerando cada sintoma e o IMK total. Os resultados mostram que entre os sintomas, apenas palpitação apresentou melhora no grupo tratado com placebo (M), com diferença estatística significativa. Contudo, o sintoma vertigem apresentou melhora mais evidente no grupo tratado com cinarizina, mas apenas como uma tendência, pois não houve diferença estatística significativa (Tabela 10). Aspecto importante foi o IMK total, que apresentou 28,22 inicial e 12,19 ao final no grupo S; e no grupo M 26,29 e 12,35 respectivamente, portanto sem diferença estatística entre ambos.

Os resultados devem ser muito bem considerados, pois de acordo com a proposição deste estudo, deveria ocorrer melhora mais evidente no grupo tratado com cinarizina. Possível explicação para estes resultados semelhantes pode ser decorrência do atendimento prestado a estas mulheres, sempre acompanhadas pelo próprio pesquisador, que as informava sobre o que estava acontecendo e também oferecendo informações sobre hábitos e estilo de vida. O acompanhamento por seis meses talvez não seja o tempo ideal, pois com certa frequência, após quatro a seis meses em estudos placebo-controlados inicia o distanciamento dos resultados, que poderia eventualmente alterar a evolução do presente estudo. Fato a ser considerado foi que o sintoma vertigem, apresentou

melhora estatisticamente significativa apenas no grupo S (cinarizina), e que na análise comparativa, também apresentou tendência de melhora em relação ao grupo placebo, sugerindo sua atuação no sistema nervoso central (Hahn et al, 2008; Togha et al, 2008).

A reflexão destas observações mostra efeitos positivos da cinarizina no sistema nervoso central (Hahn et al, 2008; Togha et al, 2008; Lucertini et al, 2007; Cirek et al, 2005; Rossi et al, 2003), e que eventualmente o seguimento mais prolongado, poderá mostrar maior eficácia que o placebo, como sugeriu os estudos de Fonseca et al., 1985 e 1987.

VI. Conclusão

A cinarizina foi semelhante ao placebo no alívio dos sintomas do climatério avaliados pelo Índice Menopausal de Kupperman.

Houve melhora significativa do sintoma vertigem nas pacientes que receberam cinarizina .

VII. Anexos

Anexo A: Carta de aprovação do protocolo 1864/06 pela CAPPesq.

HC
Ref.: carta datada de 26.02.09

Ao
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 04.05.09 tomou conhecimento que o Protocolo de Pesquisa nº **1364/06** intitulado: "**Cinarizina no tratamento das ondas de calor do climatério.**" será dissertação de mestrado do aluno PERSIO YVON ADRI CEZARINO, tendo como orientador Prof. Dr. Vicente Renato Bagnoli, bem como tomou ciência do relatório parcial do estudo.

Pesquisador Responsável: **Profa. Dra. Ângela Maggio da Fonseca**

CAPPesq, 04 de maio de 2009.

Prof. Dr. Edmund Chada Baracat
Coordenador do Programa de Pós-Graduação Obstetrícia e Ginecologia - DOG/FMUSP

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar - CEP 05430 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax: 011 - 3069 6492 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br
tms

Anexo B : Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelas pacientes.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: :.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO.....CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:.....

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Cinarizina no tratamento dos sintomas climatéricos.

PESQUISADOR: DR PERSIO YVON ADRI CEZARINO

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO-POS GRADUANDO INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 56876.

UNIDADE DO HCFMUSP: SETOR DE GINECOLOGIA ENDÓCRINA E CLIMATÉRIO HCFMUSP.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 MESES.....

1 – Desenho do estudo e objetivo(s) “essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa AVALIAR A CINARIZINA NO TRATAMENTO DAS ONDAS DE CALOR DO CLIMATÉRIO.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros; procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: Este estudo vai avaliar a eficácia do tratamento com cinarizina nos sintomas vasomotores (ondas de calor e sudorese), comparativamente a placebo (medicamento sem substância ativa) isto significa que você poderá estar recebendo cinarizina, quanto placebo no decorrer do estudo. Entretanto, estes medicamentos serão preparados de tal modo que, enquanto durar o estudo, nem você, nem seu médico saberão qual dos dois medicamentos estará sendo utilizado. Durante o estudo será realizado um questionário para avaliar os seus sintomas, exame físico geral e ginecológico, ultra-som feito pela vagina que vise avaliar o útero, particularmente sua camada interna, o endométrio

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; exames radiológicos

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3; desconfortos e riscos esperados: A entrevista, o exame físico e exame ginecológico são praticamente isentos de efeitos colaterais importantes. O exame de ultra-som é bem tolerado, o único efeito colateral é a alergia ao látex da camisinha. Em alguns casos com a cinarizina poderá sentir sonolência

5 – Benefícios para o participante benefícios que poderão ser obtidos: Os benefícios esperados são a melhora dos sintomas da menopausa.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar. Tratamento hormonal para abolir as ondas de calor. A senhora tem a alternativa de não participar dessa pesquisa caso não deseje.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. PERSIO YVON ADRI CEZARINO. que pode ser encontrado no endereço RUA DR. ENEAS DE CARVALHO AGUIAR,155 Telefone(s) 3069-7621 OU 3833-9826. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

13 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "CINARIZINA NO TRATAMENTO DAS ONDA DE CALOR DO CLIMATÉRIO."

Eu discuti com o Dr. PERSIO YVON ADRI CEZARINO sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Anexo C – Dados relevantes das pacientes incluídas no estudo

1- Análise comparativa entre dos parâmetros: identificação de cada paciente, idade, etnia, peso, altura, IMC, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) em cada grupo: S e M e nos momentos 0 e 1

1.1 Grupo M

NºCASO	INICIAIS	RG/HC	ETNIA	Idade	PESO 0	PESO 1	ALTURA 0	ALTURA 1	IMC0	IMC1	PAS 0	PAS 1	PAD 0	PAD 1
1	MSO	3181619 A	BRANCA	53	73	74,75	1,61	1,61	28,2	28,8	130	133	100	92
22	MJNP	2603496 J	NEGRA	53	56,65	54	1,52	1,52	24,5	23,4	134	140	88	80
32	HAG	3233345 J	NEGRA	60	88,7	88,2	1,52	1,53	38,4	37,7	150	148	90	81
34	AMS	3268052 A	NEGRA	52	67,65	66,55	1,53	1,53	28,9	28,4	152	123	95	84
37	MLMN	2068394 H	NEGRA	50	70,3	67,6	1,6	1,6	27,5	26,4	117	102	72	70
38	TRF	13472092 J	BRANCA	59	60	61,65	1,48	1,48	27,4	28,1	120	132	80	71
39	FSF	2989289 G	BRANCA	53	82,6	83,7	1,57	1,58	35,1	33,5	134	110	57	80
40	CASS	13546736 I	BRANCA	56	60	62,5	1,61	1,61	23,1	24,1	164	130	95	80
41	GPS	3282451 D	BRANCA	59	75,55	75,4	1,54	1,54	31,9	31,8	129	127	79	80
43	ACG	2291068 F	NEGRA	54	69,6	69,6	1,49	1,49	31,3	31,3	136	136	84	84
46	MRS	2972568 J	BRANCA	53	77	78,8	1,52	1,5	33,3	35	108	133	54	75
53	ARA	3142289 D	BRANCA	56	68,3	70,3	1,58	1,58	27,4	28,2	131	114	72	68
54	RMC	13625646 I	NEGRA	59	70,25	68	1,57	1,56	28,5	27,9	112	141	80	66
57	MMMF	93330	BRANCA	54	52,3	52,3	1,53	1,53	22,3	22,3	110	100	70	60
58	VLS	13491275 I	BRANCA	53	73,1	71,7	1,59	1,62	28,9	27,3	107	120	55	80
61	RLM	13605893 A	NEGRA	61	35,2	35,2	1,49	1,49	15,9	15,9	120	120	70	70

continua

Anexo C – Dados relevantes das pacientes incluídas no estudo

continuação

63	NDS	2171512 D	BRANCA	57	81,7	85,65	1,53	1,51	34,9	35,8	121	115	78	76
64	IMJ	3130744 F	NEGRA	48	98,9	90,05	1,66	1,66	35,9	32,7	110	100	60	63
69	ISP	2086063 F	NEGRA	51	57,3	60,15	1,58	1,58	23	24,1	130	104	80	82
70	AMS	44201924 B	NEGRA	45	69,4	69,2	1,63	1,62	26,1	26,4	100	132	60	78
71	CMN	13603535 F	NEGRA	62	59,7	59,55	1,57	1,58	24,2	23,9	128	143	70	74
73	ZST	13621729 F	NEGRA	58	78,9	78,9	1,6	1,6	30,8	30,8	100	100	70	70
74	ELO	2330290 I	BRANCA	55	77,2	77,8	1,57	1,57	31,3	31,6	126	132	89	69
77	LM	3254853E	BRANCA	60	74,2	74,3	1,54	1,54	31,2	31,2	137	135	82	82
81	ELO	2058001	NEGRA	55	63,1	63,45	1,54	1,54	26,56	26,8	130	130	95	90
84	SCN	349374	BRANCA	52	77,5	77,85	1,48	1,48	35,5	30,3	100	110	65	60
86	AAS	2620082 C	BRANCA	52	51,2	51,9	1,54	1,54	21,6	21,9	133	101	103	73
88	MCG	2856832 A	NEGRA	56	56,7	56,7	1,61	1,61	21,9	21,9	106	110	60	64
89	RMFM	2382611 I	BRANCA	59	71,7	68,4	1,59	1,58	28,4	27,39	111	116	80	79
90	MABR	4264564 M	BRANCA	51	83	83	1,65	1,65	30,5	30,5	130	130	90	90
95	RMB	13617284 K	BRANCA	53	87,3	87,3	1,68	1,68	30,9	30,9	131	131	89	89
96	MJC	E0463239	BRANCA	52	76,95	71,95	1,54	1,54	32,4	30,3	118	118	65	65
97	RV	43890A	BRANCA	52	72,5	72,5	1,58	1,58	29	29	100	100	60	60
98	DMM	3166026A	NEGRA	58	74,3	74,4	1,5	1,53	33	31,8	130	135	77	80
99	ZFS	43211938B	NEGRA	45	69,5	69,5	1,62	1,62	26,1	26,4	100	132	60	78

Anexo C – Dados relevantes das pacientes incluídas no estudo

1.2 Grupo S

N° CASO	INICIAIS	RG/HC	ETNIA	IDADE	PESO 0	PESO 1	ALTURA 0	ALTURA 1	IMC0	IMC1	PAS 0	PAS 1	PAD 0	PAD 1
2	MES	3310675 I	NEGRA	51	60,4	65,9	1,59	1,59	21,1	26,1	110	124	76	82
4	AAM	2584503 A	BRANCA	54	81	82	1,66	1,66	29,4	29,8	130	110	83	60
5	MVM	13658542 F	BRANCA	54	59	64,25	1,58	1,58	23,6	25,7	101	121	100	75
8	ELF	2541875 E	NEGRA	61	62,7	69,75	1,61	1,61	24,2	26,9	157	147	78	79
14	RMOS	3335162 I	BRANCA	49	77,6	74,4	1,56	1,56	31,9	30,6	107	104	66	61
15	EDA	13452265 L	NEGRA	55	43,8	48,7	1,47	1,46	20,3	22,9	154	145	84	76
18	LLS	3218296 G	BRANCA	59	53,8	54	1,5	1,5	23,9	24	109	100	81	79
19	IA	2408052 I	BRANCA	55	60,6	61,25	1,57	1,56	24,6	25,2	102	145	1,57	117
20	CHBS	3306610 H	BRANCA	55	60,6	61,25	1,57	1,56	24,6	25,2	102	145	1,57	117
21	AML	2708898 D	BRANCA	48	71	73,4	1,65	1,65	27,7	27	112	137	80	80
26	ERS	2393383 I	BRANCA	53	50,8	54,95	1,5	1,5	22,6	22,6	113	118	80	85
36	NCPF	85138 E	BRANCA	48	61	62,25	1,61	1,61	23,5	24,3	100	100	60	60
42	MG	3084676 K	NEGRA	57	62	62,5	1,62	1,62	23,1	24,2	163	130	95	80
47	IAS	2972568 J	NEGRA	54	77	78,8	1,52	1,5	33,3	35	108	133	54	75
49	CC	13852752 K	BRANCA	49	78	78	1,68	1,68	27,6	27,6	144	144	83	83
50	JRS	13590423 E	NEGRA	53	81,6	79,2	1,6	1,61	31,9	30,6	129	127	83	79
52	MCFF	13559251 G	BRANCA	53	80	77,95	1,51	1,52	35,1	33,7	139	142	74	79

continua

Anexo C – Dados relevantes das pacientes incluídas no estudo

continuação

55	SMLT	3130670 E	NEGRA	57	73,6	67,5	1,58	1,58	29,5	27	114	109	67	72
56	NBC	2911830 A	NEGRA	57	67,45	68,5	1,63	1,64	25,4	25,8	120	122	70	83
59	ISP	13590692 J	BRANCA	54	72,5	72,5	1,54	1,55	30,6	30,2	113	125	61	67
60	RMA	13439766 I	BRANCA	60	71,7	70,45	1,62	1,63	27,3	26,5	138	142	93	91
67	MJMS	13484274 A	NEGRA	50	73,6	67,5	1,58	1,58	29,5	27	114	109	67	72
68	LSS	2978361 F	BRANCA	58	58,75	59,05	1,48	1,48	26,8	27	123	123	73	67
79	JRV	4306	BRANCA	45	61,2	61,2	1,54	1,54	25,8	25,8	110	110	60	60
87	AGM	2559989 C	BRANCA	52	60,5	66,55	1,56	1,57	24,9	27	177	172	83	84
93	DARC	2898917 H	NEGRA	48	62	62,2	1,58	1,58	24,8	24,9	100	113	60	70
94	AFF	2819948 H	BRANCA	53	53,9	54,5	1,51	1,52	23,6	23,6	119	122	74	70

Anexo D: Resultados do IMK de cada paciente componente do grupo S - 1ª parte

REG/HC	VASOMOTORES 0	VASOMOTORES 1	parestesia 0	parestesia 1	insônia 0	insônia 1	nervosismo 0	nervosismo 1	melancolia 0	melancolia 1	vertigem 0	vertigem 1
3310675 I	12	4	4	0	6	2	6	2	1	0	1	0
2584503 A	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13658542 F	12	4	0	0	6	2	0	2	0	0	0	0
2541875 E	8	4	2	2	0	0	0	2	1	1	1	0
3335162 I	12	8	2	2	6	4	6	2	3	1	0	0
13452265 L	12	4	6	2	6	2	0	0	1	0	3	1
3218296 G	12	4	0	0	6	2	6	6	0	0	1	1
2408052 I	12	8	0	0	0	0	6	0	3	1	0	0
3306610 H	12	4	2	2	6	2	6	2	0	0	0	0
2708898 D	12	8	2	0	4	0	2	0	3	0	0	0
2603496 J	12	4	4	2	0	0	0	0	2	0	2	0
2393383 I	4	4		2	2	2	0	2	1	1	1	1
85138 E	12	4	0	0	6	0	6	2	3	1	0	0
3084676 K	12	0	0	0	6	0	0	0	0	0	3	3
2972568 J	12	4	6	2	6	2	0	0	0	0	0	0
13852752 K	12	4	6	4	6	0	3	3	3	3	3	0
13590423 E	12	0	0	0	6	0	2	2	1	1	1	1
13559251 G	8	4	2	2	6	2	4	0	2	0	0	0
3130670 E	8	4	4	2	6	2	6	6	0	0	3	3
2911830 A	12	4	2	0	0	0	6	2	2	1	0	0
13590692 J	12	4	4	2	0	0	2	0	0	0	1	1
13439766 I	12	12	0	0	6	6	0	0	0	0	1	1

continua

Anexo D: Resultados do IMK de cada paciente componente do grupo S - 1ª parte

continuação

13484274 A	12	4	0	0	0	0	4	2	4	0	0	0
2978361 F	12	4	6	2	6	2	6	0	0	0	1	0
4306	12	0	6	0	2	2	2	2	1	1	1	1
2559989 C	12	4	6	2	6	2	6	2	0	0	0	0
2898917 H	12	0	2	0	6	0	0	0	0	0	0	0
2819948 H	12	4	4	0	6	0	2	0	1	0	1	0

Anexo D: Resultados do IMK de cada paciente componente do grupo S - 2ª parte

REG/HC	fraqueza		artra/mialgia 0		cefaleia 0		palpitação		formigamento 0		total 0		total 1	
	0	fraqueza 1	artra/mialgia 0	artra/mialgia 1	cefaleia 0	cefaleia 1	0	1	formigamento 0	formigamento 1	total 0	total 1		
3310675 I	1	0	3	1	3	1	0	1	2	0	39	11		
2584503 A	0	0	2	2	1	1	0	0	0	0	15	7		
13658542 F	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	21	9		
2541875 E	0	0	2	0	2	1	1	1	1	0	18	11		
3335162 I	2	0	1	2	0	0	0	0	1	1	33	20		
13452265 L	3	1	1	3	0	0	1	1	1	1	34	15		
3218296 G	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	27	15		
2408052 I	1	1	1	1	3	0	0	0	0	1	26	12		
3306610 H	0	0	3	3	3	0	3	0	3	0	35	13		
2708898 D	2	0	3	1	0	0	0	0	2	0	30	8		
2603496 J	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	22	8		
2393383 I	1	1	2	1	0	1	1	1	1	1	15	15		
85138 E	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	29	8		
3084676 K	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	27	7		
2972568 J	0	0	3	3	3	3	1	1	1	1	32	16		
13852752 K	0	0	0	0	3	2	3	2	3	1	41	16		
13590423 E	0	0	3	3	2	2	0	0	0	0	27	9		
13559251 G	0	0	3	3	0	0	2	1	1	1	28	13		
3130670 E	0	0	3	3	1	1	0	0	1	1	32	22		
2911830 A	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	25	7		
13590692 J	1	1	3	3	0	0	1	1	1	1	23	13		
13439766 I	0	0	1	1	3	3	1	1	1	1	25	25		

continua

Anexo D: Resultados do IMK de cada paciente componente do grupo S - 2ª parte

continuação

13484274 A	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	21	7
2978361 F	1	0	3	2	1	0	1	0	1	1	1	38	11
4306	2	2	3	3	2	2	1	1	2	2	2	34	16
2559989 C	0	0	2	1	3	3	0	0	0	0	0	35	14
2898917 H	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	21	1
2819948 H	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	0	33	8

Anexo E: Resultados do IMK de cada paciente componente do grupo M - 1ª parte

REG/HC	vasomotores 0	vasomotores 1	parestesia 0	parestesia 1	insônia 0	insônia 1	nervosismo 0	nervosismo 1	melancolia 0	melancolia 1	vertigem 0	vertigem 1
3181619 A	12	8	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0
2603496 J	12	8	6	4	6	4	4	4	3	3	1	1
3233345 J	8	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3268052 A	12	4	0	0	6	2	4	2	3	0	0	0
2068394 H	8	4	0	0	4	2	0	0	0	0	0	0
13472092 J	12	4	6	2	6	0	2	2	1	1	0	0
2989289 G	12	4	6	2	0	0	4	0	0	0	3	0
2776169 H	12	0	0	2	0	0	6	0	3	0	0	0
13546736 I	12	4	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0
3282451 D	0	4	0	0	0	0	0	2	1	1	0	1
2291068 F	12	8	6	4	6	2	6	6	3	3	3	3
4264564 M	12	8	6	4	6	4	4	4	3	3	1	1
2479378 D	8	4	2	0	0	0	2	2	1	0	1	0
13625646 I	12	4	2	0	0	0	6	2	2	1	0	0
93330	12	0	0	0	6	0	6	0	0	0	0	0
13491275 I	12	8	6	4	6	4	4	4	3	3	1	1
13605893 A	4	4	0	0	6	6	2	2	1	1	1	1
2171512 D	12	8	2	2	4	4	2	4	0	2	0	2
3130744 F	12	4	0	0	0	0	6	2	3	1	0	0
2086063 F	12	8	0	0	4	0	6	0	0	0	0	0
44201924 B	12	4	2	0	6	0	0	0	0	0	0	1
13603535 F	8	4	0	0	0	0	6	6	0	1	0	0

continua

Anexo E: Resultados do IMK de cada paciente componente do grupo M - 1ª parte

continuação

13621729 F	12	4	0	0	6	2	0	0	0	0	0	0
2330290 I	12	4	6	2	6	2	2	2	0	0	1	1
3254853E	12	4	6	2	0	0	6	2	0	0	0	0
2058001	12	12	6	6	6	6	0	0	0	0	0	0
349374	12	0	0	0	6	0	6	2	1	0	0	0
2620082 C	12	4	6	0	6	0	6	0	1	0	0	0
2856832 A	12	4	6	2	2	2	0	0	1	1	0	0
2382611 I	12	0	6	0	6	2	0	0	0	0	0	0
3142289 D	12	8	6	4	0	0	4	4	0	0	1	1
13617284 K	12	8	6	4	6	4	4	4	3	3	1	1
E0463239	4	4	2	2	2	2	2	2	1	0	1	0
43890A	12	4	0	0	6	2	0	0	0	0	0	0
3166026A	12	4	6	2	6	4	2	0	3	1	3	0

Anexo E: Resultados do IMK de cada paciente componente do grupo M - 2ª parte

REG/HC	fraqueza 0	fraqueza 1	artra/mialgia 0	artra/mialgia 1	cefaleia 0	cefaleia 1	palpitação 0	palpitação 1	formigamento 0	formigamento 1	total0	total1
3181619 A	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	18	10
2603496 J	2	2	3	3	0	0	2	2	2	2	41	33
3233345 J	0	0	2	2	1	0	0	0	1	0	22	6
3268052 A	0	0	0	1	2	1	1	0	0	0	28	10
2068394 H	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	6
13472092 J	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	28	10
2989289 G	0	0	3	1	1	1	0	0	3	0	32	8
2776169 H	0	0	2	0	1	0	1	0	1	1	26	3
13546736 I	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	20	8
3282451 D	0	0	3	3	1	0	0	0	0	0	5	11
2291068 F	3	2	3	3	3	3	1	1	3	2	46	36
4264564 M	2	2	3	3	0	0	2	2	2	2	41	33
2479378 D	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	18	6
13625646 I	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	25	7
93330	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	30	0
13491275 I	2	2	3	3	0	0	2	2	2	2	41	33
13605893 A	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	17	17
2171512 D	1	2	1	2	0	2	0	0	1	1	23	29

continua

VIII. Referências³

Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, Rymer J, Skouby S, Ferenczy A, den Hollander W, Stathopoulos V, Helmond FA. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(3) 911-8.

Arie WMY, Arie MHA, Assis JS, Arie PM, Halbe HW. Manifestações neurovegetativas. In: Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW, Pinotti JA. *Climatério: tratamento não hormonal*. São Paulo: Roca; 2005, p 47- 83.

Bachmann GA. Vasomotor flushes in menopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180(3PtII): 312S-316S.

Badalotti M, Viecegli CF, Silva S, Santos FB, Arent A. Climatério: tratamento não hormonal dos sintomas vasomotores. *Sci.med.* 2004; 14(1):71-76.

Bagnoli VR, Parellada CI, Fonseca AM, Arie WMY. Alternativas não-hormonais para o climatério. In: Pinotti JA, Barros ACSD (eds). *Ginecologia Moderna-Conduas da Clínica Ginecológica da FMUSP*. Rio de Janeiro: Revinter; 2004, p 252-258.

Baracat EC, Bortoletto CCR, Lima GR. Gênese dos fenômenos vasomotores. In Pinotti JA, Halbe HW, Hegg R. *Menopausa*. 1ª ed. São Paulo: Roca; 1995, p 37-40.

Barbosa NR, Junqueira RM, Vallada HP, Gattaz WF. Association between Banl genotype and increased phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Eur Arch of Psychiatry Clin Neurosci.* 2007; 257(6):340-343.

³ De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).
Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Fredi, Maria I. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena, 2ª. ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2005.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Beral V Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003; 362(9382):419-27.

Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas*. 2010 (Epub ahead of print].

Brunner RL, Aragaki A, Barnabei V, Cochrane BB, Gass M, Hendrix S, Lane D, Ockene J, Woods NF, Yasmeeen S, Stefanick M. Menopausal Symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women's Health Initiative randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2010 (Epub ahead of print].

Cardoso CC, Martinez AN, Guimaraes PE, Mendes CT Pacheco AG, Oliveira RB, Teles RM, Illarramendi X, Sampaio EP, Sarno EN, Dias-Neto E, Moraes MO. Ninjurin 1 asp110ala single nucleotide polymorphism is associated with protection in leprosy nerve damage. *J Neuroimmunol*. 2007; 190(1-2):131-138.

Carpenter JS, Amdrykowski MA, Freedman RR, Munn R. Feasibility and psychometrics of ambulatory hot flash monitoring device. *Menopause*. 1999; 6: 209-215.

Carpenter JS. Comparison of objective measures to self-reported data in ambulatory studies. In: NIH workshop - Assessing and improving measures of hot flashes. Rose Li & Ass Inc, Bethesda, 2004, 14-16.

Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. *Arch Gynecol Obst*. 2007; 276: 463-469.

Cheuvront SN, Haymes EM. Thermoregulation and marathon running. *Sports Med*. 2001; 31(10):743-762.

Cirek Z, Schwarz M, Baumann W, Novotny M. Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination of Cinnarizine and Dimenhydrinate versus Betahistine in the Treatment of Otogenic Vertigo : A Double-Blind, Randomised Clinical Study. *Clin Drug Investig.* 2005; 25 (6):377-89.

Corregiari FM, Gattaz WF, Bernik M. Acute hormonal changes after IV citalopram and treatment response in OCD. *Psychopharmacology.* 2007; 193(4):487-494.

Coura RS, Marques CFS, Koifman RJ, Koifman S, Cabello PH, Hatagima A. CYP1A1 and CYP2E1 polymorphism frequencies in a large Brazilian population, *Genetics and Molecular Biology.* 2007; 30(1): 1-5.

DATASUS. Pacto de atenção básica 2006: consultado no www.datasus.org.br, em 27 de setembro de 2009.

David A, Don R, Tajchner G, Weissglas L. Veralipride: alternative antidopaminergic treatment for menopausal symptoms. *Am J Obstetric Gynecol.* 1988; 158(5):1107-15.

de Luca ACB, Fonseca AM, Lopes CMC, Bagnoli VR, Soares JM, Baracat EC. Acupuncture-ameliorated menopausal symptoms: single-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Climacteric.* 2010 [Epub ahead of print]

Diniz BSO, Yassuda MS, Nunes PV, Radanovic M, Forlenza OV. Mini-mental State Examination performance in mild cognitive impairment subtypes. *Int. Psychogeriatr.* 2007; 19(4):647-656.

Dodin S, Lemay A, Jacques H, Légaré F, Forest JC, Masse B. The effects of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density, and symptoms in menopausal women: a randomized, double-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2005; 90(3):1390-7.

Fonseca AM, Bagnoli VR, Aldrighi JM, Junqueira PAA. Esquemas de Terapia de Reposição Hormonal no Climatério. *Rev Ass Med Brasil*. 2001; 47(2): 98-98.

Fonseca AM, Guarnieri Netto C, Melo NR, Vitória SM, Elias DS, Souza AZ, Salvatore CA. Efeito da cinarizina na síndrome do climatério. *J Bras Ginecol*. 1985; 95(7):313- 316.

Fonseca AM, Guarnieri Netto CG, Melo NR, Vitória SM, Elias DS, Souza AZ, Salvatore CA. Estudo laboratorial do efeito da cinarizina na síndrome do climatério. *Rev Bras Clin Terap*. 1987;16(4): 92-95.

Fonseca AM, Hegg R, Guarnieri Netto C, Melo NR, Salvatore CA. Climatério: aspectos epidemiológicos e clínicos. *Rev. Bras. Clin. Terap*. 1985; 14(11/12):389-391.

Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80:2354-2358.

Freedman RR. Laboratory and ambulatory monitoring of menopausal hot flashes. *Psychophysiology*. 1989; 26:573-579.

Freedmann RR. Pathophysiology and treatment of hot flashes: a contemporary approach to the menopause. *Sem. Reprod Med*. 2005; 23:117–25.

Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mourtou C, Reame N, Salamone L, Stellato R. Relation of demographic and lifestyle factors to sympyoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am. J. Epidemiol*. 2000; 152(5): 463-73.

Goldberg RM, Loprinzi CL, O`Fallon JR, Veeder MH, Miser AW, Mailliard JA, Michalak JC, Dose AM, Rowland KM JR, Burnham NL. Transdermal

clonidina for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol.* 1994; 12(1):155-8.

Grady D, Cohen B, Tice J, Kristol M, Olyale A, Sawaya GF. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopause hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007; 109(4):823-30.

Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N & HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin replacement Study follow-up (HERS II) *JAMA.* 2002; 288(1): 49-57.

Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet*, 1999, 353(9152): 571-580.

Grobbbee DE LIFT Steering Committee. LIFT study to continue as planned. *BMJ.* 2005; 331 (7520):843.

Hahn A, Sejna I, Stefflova B, Schwarz M, Baumann W. A fixed combination of cinnarizine/dimenhydrinate for the treatment of patients with acute vertigo due to vestibular disorders : a randomized, reference-controlled clinical study. *Clin Drugs Invest.* 2008; 28(2):89-99.

Halbe HW, Fonseca AM, Assis JS, Vitoria SM, Arie MHA, Elias DS, Melo NR, Bagnoli VR. Aspectos epidemiológicos e clínicos em 1319 pacientes climatéricas. *Revista de Ginecologia e Obstetrícia.* 1990; 1(3):182-194.

Halbe HW, Fonseca AM, Bagnoli VR, Boratto MG, Ramos LO, Lopes CMC. Epidemiologia do climatério. In: Pinotti,JA; Fonseca,AM; Bagnoli VR (eds.). *Tratado de Ginecologia. Condutas e Rotinas da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.* Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda; 2005. p. 247-249.

Halbe HW, Fonseca AM. Síndrome do Climatério. In: Halbe HW (Org.). *Tratado de Ginecologia*. 3ª ed. São Paulo: Roca; 2000, v.2, p.1519-1557.

Hauser GA, Huber IC, Keller PJ, Lauritzen C, Schneider HP. Evaluation of climacteric symptoms (Menopause Rating Scale). *Z. GynaKol*. 1994; 116(1):16-23.

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998; 280(7):605-13.

Hulley S. Effects of estrogen or progestin regimes on heart disease risk factors in postmenopausal women. The posmenopausal estrogen/progestin Interventions (PEPI). *JAMA*. 1995; 273(3):199-208.

Hulley SB, Grady D. The WHI estrogen-alone trial-do things look any better. *JAMA* 2004; 291(14):1769-71.

Joffe H, Partridge A, Giobbie-Hurder A, Li X, Habin K, Goss P, Garber J. Augmentation of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors with zolpidem improves sleep and quality of life in breast cancer patients with hot flashes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*, 2010 (Epub ahead of print].

Keenam, NL, Mark S, Fugh-Berman A, Browne D, Kaczmarczyk J, Hunter C. Severity of menopause symptoms and use of both conventional and complementary/alternative therapies. *Menopause*. 2003; 10(6):507-15.

Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopause symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2004; 104(4): 824- 36.

Kupperman HS, Wetchler SB, Blatt MHG. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *J Am Med Assoc.* 1959;171:1603.

Lucertini M, Mirante N, Casagrande M, Trivelloni P, Luigi V. The effect of cinnarizine and cocculus indicus on simulator sickness. *Physiol Behav.* 2007; 91(1):180-90.

Melo NR, Aldrich JM, Pompei LM. Síndrome do climatério. *RBM-Ginecol Obstet.* 1989; 1:3-18.

Miller HG, Li RM. Measuring hot flashes: summary of a National Institute of Health workshop. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79:777-781.

Nachtigall LE. Therapy: nonhormonal treatment of hot flashes-a viable alternative? *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6(2):66-7.

Nelson H. Menopause; *Lancet* 2008; 371: 760-770.

Newton K. Validity of self-reported data on hot flashes. In: NIH workshop - Assessing and improving measures of hot flashes. Rose Li & Ass Inc, Bethesda, 2004, p 23-27.

NIH workshop - Assessing and improving measures of hot flashes. Summary of an NIH Workshop. Rose Li & Ass Inc, Bethesda, 2004. 54 p..

North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2010; 17(2):242-55.

Pedro AO, Pinto Neto AM, Costa-Paiva LHS, Osis MJD, Hardy EE. Síndrome do climatério: inquérito populacional domiciliar em Campinas. *Rev Saúde Pública.* 2003; 37(6): 735-42.

Pompei LM, Neme RM, Giribela AHG, Melo AZ, Melo NR. Tratamento

alternativo do climatério quando a TRH está contra-indicada. In: Melo NR, Cunha SP (eds). *Controvérsias em ginecologia, obstetrícia e mastologia*. São Paulo: Frontis editorial; 1999, p 23-32.

Rendall, MJ, Simonds LM, Hunter MS. The Hot Flush Beliefs Scale: A tool for assessing thoughts and beliefs associated with experience of menopausal hot flushes and night sweats *Maturitas*. 2008; 60(2):158-69.

Rossi P, Fiermonte G, Pierelli F. Cinnarizine in migraine prophylaxis: efficacy, tolerability and predictive factors for therapeutic responsiveness. An open-label pilot trial. *Funct Neurol*. 2003; 18(3):155-9.

Shifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause. *Obstet Gynecol*. 2010; 115(4):839-55.

Sievert LL, Reza A, Mills P, Morrison L, Rahberg N, Goodloe A, Sutherland M, Brown DE. Diurnal rhythm and concordance between objective and subjective hot flashes: the Hilo Women's Health Study. *Menopause*. 2010; 17(3):471-9.

Silva Filho CR, Baracat EC, Conterno LO, Haidar MA, Ferraz MB. Sintomas climatéricos e qualidade de vida: validação do questionário da saúde da mulher. *Rev Saúde Pública*. 2005; 39(3):333-9.

Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril*. 2001; 76(5):874-8.

Sturdee DW. The menopausal hot flush - Anything new? *Maturitas* 2008; 60:42-49.

Tataryn IV, Lomax P, Bajorek JG, Chesarek W, Meldrum Dr, Judd HL. Postmenopausal hot flushes: a disorder of thermoregulation. *Maturitas*, 1980;

2: 101-107.

The North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: Position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2004; 11:11-33.

Tice, JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: The Isoflavone Colver Extract (ICE) Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 290(2):207-14.

Togha M, Rahmat M, Jirde, Nillavari K, AShrafian H, Razeghi S, Kohan L. Cinnarizine in refractory migraine prophylaxis: efficacy and tolerability. A comparison with sodium valproate. *J Headache Pain*. 2008; 9(2):77- 82.

Tuomikoski P, Haapalahti P, Ylikorkala O, Mikkola TS. Vasomotor hot flushes and 24-hour ambulatory blood pressure in recently post-menopausal women. *Ann Med*. 2010; 42(3):216-22.

Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B, Ball RM, Pegg J, Pocock JR, Nunez R, Peterson E, Jakary S, Levine RA. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(4):634-40.

Warren MP, Valente JS. Menopause and patient management. *Clin Obstet Gynecol*. 2004; 47(2): 450-70.

WHI – Women's Health Initiative. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321- 33.

Zanini AC. Guia de medicamentos, 2ª ed., S.Roque; IPEX Ed, 1997.