

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTÍNUA  
NOS SINTOMAS VASOMOTORES DO CLIMATÉRIO: ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO, CEGO, EM PARALELO, CONTROLADO COM PLACEBO-  
SHAM**

**MÔNIA STEIGLEDER BIANCHI**  
**Dissertação de Mestrado**

**Porto Alegre, Dezembro de 2015**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTÍNUA  
NOS SINTOMAS VASOMOTORES DO CLIMATÉRIO: ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO, CEGO, EM PARALELO, CONTROLADO COM PLACEBO-  
SHAM

MÔNIA STEIGLEDER BIANCHI

Dissertação de Mestrado

Orientador: Profa. Dra. Maria Celeste Osório Wender

Coorientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS,  
como requisito para obtenção do título de Mestre

Porto Alegre, Dezembro de 2015

## **BANCA EXAMINADORA**

Dr. Eduardo Pandolfi Passos

Dr. Ivaldo da Silva

Dr. Pedro Schestatsky

Dra. Adriani Oliveira Galão

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus, energia superior, por ter me feito nascer na minha família, a qual sempre incentivou estudos e leituras.

Agradeço por ter encontrado nos amigos, o grande amor o qual me apoiou durante as etapas da minha especialização profissional e também foi minha “cobaia” até eu aprender a lidar com o aparelho de neuromodulação.

Agradeço à Alicia Deitos pelo tutorial de como manusear o tDCS.

Agradeço aos mestres da faculdade e da residência médica por terem plantado dentro de mim a sementinha da pesquisa, entre eles posso citar a Profa. Carla Vitola (atuante na cidade do Rio Grande/RS, exemplo de pessoa e médica) e a Profa. Maria Celeste, minha orientadora.

Agradeço às bolsistas da Iniciação Científica, Cristiane Medeiros e Ana Paula Radünz, e a então acadêmica de enfermagem, hoje competente enfermeira, Gisele Möller por terem me ajudado na aplicação do tDCS. Sem vocês, a dinâmica do projeto ficaria impossível.

Meu muito obrigado a todas as pacientes que concordaram em fazer parte desta pesquisa.

E obrigado especial à minha “mãezona” e ela sabe o porquê.

## Resumo

Introdução: Climatério é definido como o período de tempo onde ocorre a mudança de vida reprodutiva para não reprodutiva, com extensão de duração variável. Durante esse período e após o estabelecimento da menopausa, é comum o surgimento de diversos sintomas que expressam o esgotamento dos folículos ovarianos. Dentre os sintomas, o mais comumente relatado pelas mulheres são os sintomas vasomotores ou fogachos. Além da Terapia de Reposição Hormonal (TRH), outras medicações como os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) têm sido empregadas na tentativa de melhorá-los. Justificativa: TRH não pode ser aplicado a todas as mulheres com sintomas. As medicações não hormonais, apesar de apresentarem melhores respostas que placebo, ainda demonstram pouco impacto clínico na redução dos sintomas vasomotores. Esta lacuna permite avaliar outras alternativas terapêuticas, como a Estimulação Transcraniana por Corrente Direta (ou tDCS, do inglês *transcranial direct current stimulation*). O racional para estudar o efeito desta técnica neste contexto, é o seu possível efeito modulatório autonômico. O que reforça a escolha desta técnica é o fato de ter eficácia demonstrada em outras patologias como depressão, dor, doença Parkinson dentre outras. A tDCS é um método de neuromodulação transcraniana não invasivo, que se baseia na aplicação de correntes contínuas de baixa intensidade, através de eletrodos colocados sobre o escalpo, de forma simples e indolor. Objetivo: Avaliar o efeito da tDCS (tratamento ativo) comparada ao tDCS-sham (placebo) nos sintomas vasomotores de mulheres na pós-menopausa como objetivo primário; e como objetivo secundário, seus efeitos na qualidade de vida. Método: Ensaio Clínico Randomizado realizado em 30 pacientes pós-menopáusicas com queixa de pelo menos 05 episódios de fogachos/dia. Participantes foram selecionadas no ambulatório de Climatério do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e via chamamento de jornal. Estas foram randomizadas para um dos grupos: tDCS ou placebo-sham. A intervenção consistiu na aplicação de sessões diárias de estimulação com corrente elétrica de 02 mili Ampere, pelo período de 10 dias consecutivos, à exceção dos finais de semana. Por uma semana anterior à intervenção e por 30 dias após, as participantes registravam o

número e intensidade dos fogachos ao dia. Responderam ao *Women's Health Questionnaire* (WHQ) antes e ao término da intervenção. Resultados: A média de fogachos/dia se comportou de forma semelhante nos dois grupos havendo uma redução do número de fogachos nas três primeiras semanas após intervenção com retorno ao basal a partir da quarta semana pós-aplicação. No grupo tDCS, se observou uma tendência a uma transferência dos fogachos intensos para leves sugerindo uma melhora clínica. Os resultados, apesar de não apresentarem significância estatística, reforçam a ideia de ampliar a investigação, com maior número de pacientes e com maior tempo de duração além do caráter inovador da pesquisa.

Palavras-Chave: Menopausa, Sintomas Vasomotores/Fogachos, Estimulação Transcraniana por Corrente Direta

## Abstract

**Introduction:** Menopause is defined as a period where there is a change from the reproductive stage to a nonreproductive phase, with variable duration. During this period and following the establishment of menopause, there is usually an onset of several symptoms indicating the depletion of ovarian follicles. Among the symptoms, the ones that are more frequently reported by women are vasomotor symptoms or hot flashes. In addition to Hormone Replacement Therapy (HRT), other medications such as Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) have been employed to treat them. **Justification:** HRT may not be applied to all women with symptoms. Non-hormonal medications, despite having better responses than placebo, have still shown little clinical impact on the reduction of vasomotor symptoms. This gap allows other therapeutic alternatives to be considered, such as Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). The rationale for studying the effect of this technique in this context is its possible autonomic modulatory effect. What reinforces the choice of this technique is the efficacy which it has demonstrated in other disorders such as depression, pain, Parkinson's disease, among others. tDCS is a non-invasive transcranial neuromodulation method based on the application of continuous low-intensity currents through electrodes placed to the scalp, in a simple and painless way. **Goal:** To evaluate the effect of tDCS (active treatment) compared to tDCS-sham (placebo) on vasomotor symptoms in postmenopausal women as a primary endpoint and its effects on quality of life as a secondary endpoint. **Method:** Randomized Clinical Trial conducted in 30 postmenopausal patients complaining of at least five episodes of hot flashes per day. Participants were selected at the Gynecology and Obstetrics Service Menopause Outpatient Clinic, Hospital de Clínicas de Porto Alegre and via a newspaper call. These were randomized to one of the groups: tDCS or placebo-sham. The intervention consisted of daily sessions in which stimulation was applied with an electric current of 02 milliamperes for 10 consecutive days, except on weekends. Participants recorded the number and intensity of hot flashes per day for one week before and for 30 days after the intervention. They answered the Women's Health Questionnaire (WHQ) before and after the

intervention completion. Results: The mean of hot flashes/day behaved in a similar way in both groups, and there was a reduction in hot flashes in the first three weeks following the intervention with a return to baseline starting in the fourth week after the administration. In the tDCS group, a trend towards a conversion of intensive hot flashes into mild ones was noted, which suggested a clinical improvement. The results, despite not showing statistical significance, supported the idea of extending the investigation with a larger number of patients and longer duration, in addition to the innovating nature of the research.

Keywords: Menopause, Vasomotor Symptoms/Hot Flashes, Transcranial Direct Current Stimulation.



## Lista de Figuras

Figura 1 – Média de fogachos totais x tempo .....	39
Figura 2 – Fogachos intensos x tempo .....	40
Figura 3 – Fogachos leves x tempo .....	40

## **Lista de Tabela do Artigo**

Tabela 1 – Caracterização da amostra .....	38
Tabela 2 – Comparação dos fogachos antes e após intervenção .....	39
Tabela 3 – Comparação do WHQ antes e após o tratamento .....	41

## **Lista de Siglas e Abreviaturas**

AMP – monofosfato de adenosina

CCE – estrógenos equinos conjugados

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

HAM-D – Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HERS – Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study

ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

LH – hormônio luteinizante

MENQOL – The Menopause Specific Quality of Life Questionnaire

MQOL – The Menopause Quality of Life Scale

MRS – Menopause Rating Scale

OPAS – Organização Panamericana de Saúde

QV – qualidade de vida

tDCS – Transcranial direct current stimulation

TRH – Terapia de Reposição Hormonal

WHI – Women's Health Initiative

WHQ – Women's Health Questionnaire

ZT – zona termoregulatória

## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO .....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	16
2.1. Estratégia para localizar e selecionar as informações .....	16
2.2. Menopausa .....	16
2.3. Sintomas Vasomotores .....	17
2.4. Terapia de Reposição Hormonal .....	19
2.5. Tratamento medicamentoso não hormonal para fogachos .....	21
2.6. <i>Transcranial direct current stimulation</i> – tDCS .....	21
2.7. Qualidade de vida na pós-menopausa .....	22
2.8. Escala de Depressão de Hamilton .....	24
3. JUSTIFICATIVA .....	26
4. OBJETIVOS .....	27
4.1. Objetivos Primários .....	27
4.2. Objetivos Secundários .....	27
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	28
6. ARTIGO EM INGLÊS .....	34
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	44
8. ANEXOS .....	45

## 1. INTRODUÇÃO

A menopausa resulta da secreção diminuída dos hormônios ovarianos, em especial o estradiol, quando há depleção do estoque finito de folículos ovarianos. É definida após 12 meses de amenorreia, sem associação com causas patológicas. Também pode ocorrer devido a cirurgias, quimioterapia ou radiação. Inicialmente, o ciclo menstrual se torna irregular e há o aumento nos níveis de Hormônio Folículo Estimulante (FSH), numa resposta fisiológica ao decréscimo nas concentrações de estrogênio. À medida que a transição menopáusicas progride, os ciclos menstruais e, conseqüentemente, a ovulação falham. A idade média de ocorrência da menopausa varia em torno dos 51 anos, podendo ocorrer prematuramente, em mulheres com menos de 40 anos, ou mais tardiamente, aos 55 anos (1,2).

A diminuição ou a falta dos hormônios sexuais femininos pode afetar vários sistemas determinando sinais e sintomas conhecidos pelo nome de síndrome climatérica (sintomas vasomotores, alterações emocionais, ressecamento de mucosas), que pode causar prejuízo à qualidade de vida. Nesse período, os sintomas vasomotores ou fogachos são os mais comumente relatados, sendo descritos em mais de 50% das pacientes. São normalmente descritos como sensações de calor, geralmente no tórax, pescoço e face. Os episódios variam em frequência, duração (não maior que cinco minutos) e intensidade. Muitas mulheres relatam que tais sintomas interferem em atividades diárias ou no sono. Esses sintomas podem persistir por vários anos após a menopausa (3).

O mecanismo responsável pelos fogachos ainda não é totalmente compreendido. Uma possibilidade é de que as concentrações reduzidas de estrógeno poderiam diminuir a concentração de endorfinas no hipotálamo, aumentando a liberação de norepinefrina e de serotonina e alterando o *set point* do núcleo termorregulador (4, 5).

O principal tratamento oferecido a esses sintomas é a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) com estrógenos e/ou progestágenos. No entanto, o uso indiscriminado da TRH mostrou também ser deletéria, em determinados grupos de mulheres. O estudo WHI – *Women's Health Initiative* – mostrou que o uso em pacientes mais idosas, ou com mais de dez anos de menopausa, não trazia benefícios, além de mostrar maiores taxas de eventos cerebrovasculares. Pacientes com história de câncer de mama apresentam contraindicação ao uso de TRH. Nessas situações, outros fármacos, como os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), têm sido usados como tratamento, porém com resultados inferiores à TRH (6, 7, 8, 9, 10, 11).

A aplicação de corrente elétrica para modificar a função cerebral é técnica antiga. Sua aplicação em doenças psiquiátricas e neurológicas tem sido amplamente pesquisada. Estudos em animais mostraram que a aplicação de correntes fracas pode induzir atividade cortical, diminuição da excitabilidade neuronal, entre outros achados. Observou-se, ainda, que tais modificações permaneciam mesmo após a cessação do estímulo, envolvendo sínteses proteicas e níveis de AMP cíclico e cálcio intracelular. A aplicação transcraniana de correntes fracas também induz um fluxo de corrente intracerebral grande o suficiente para alterar a atividade neuronal e o comportamento (12).

A Estimulação Direta Transcraniana (tDCS) de diferentes áreas corticais mostrou modificação nas funções cognitivo e comportamental. O tDCS pode ser considerado como uma intervenção neuromodulatória porque difere qualitativamente de outras técnicas como a estimulação elétrica transcraniana e a estimulação magnética transcraniana por não induzir potenciais de ação neuronais (13). Outro parâmetro importante é a duração do estímulo: com uma densidade de corrente constante, o aumento na duração do estímulo determina a ocorrência e duração de pós-efeitos em humanos e animais. O tDCS apresenta poucos efeitos adversos; dentre os relatados, temos desconforto ou prurido no local da aplicação, eritema de pele, leve tontura ou náusea, cefaleia e sonolência.

Buscam-se cada vez mais novas possibilidades terapêuticas para tratamento dos sintomas vasomotores. O tDCS, em virtude da fácil

aplicabilidade e da possibilidade de neuromodulação sem caráter invasivo, pode se tornar uma terapia alternativa para redução dos sintomas. Pretende-se avaliar a resposta dos fogachos ao tDCS em mulheres menopausadas. O objetivo deste estudo é avaliar a redução/melhora dos sintomas vasomotores, das mulheres que receberam sessões com tDCS, e compará-las com um grupo placebo sham. O uso de placebo justifica-se, pois revisão sistemática mostrou diminuição da frequência de fogachos de até 51% em grupos tratados com placebo.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Estratégia para localizar e selecionar as informações

Esta revisão da literatura está focada nos sintomas vasomotores (fogachos) do climatério e na busca por tratamentos alternativos para seu controle. Também focamos na técnica de neuromodulação, o tDCS, visto suas respostas satisfatórias na plasticidade neuronal em casos de dor crônica e depressão entre outras doenças. A estratégia de busca seguiu a seguinte base de dados: periódicos Capes, PubMed, LILACS, Scielo bem como livros já consagrados na área da Ginecologia num período de 1985 a 2015. Foram realizadas buscas através dos termos “menopausa”, “fogachos”, “tratamento dos sintomas climatéricos”, “aplicação de “tDCS”, “menopause”, “*hot flashes*”, “*treatment of menopause symptoms*” e “*tDCS application*”

### 2.2. Menopausa

Menopausa é definida clinicamente pela ausência de ciclos menstruais pelo período de 12 meses associado a altos níveis de FSH. A idade média de ocorrência da menopausa nas mulheres é em torno dos 51 anos. A transição menopáusic, período que antecede a falência ovariana definitiva, inicia em torno dos 45 anos, podendo durar, normalmente, 4 a 5 anos (1, 14, 15).

A cessação dos ciclos menstruais na mulher ocorre quando os folículos ovarianos já não secretam mais, adequadamente, os hormônios ovarianos. Inicialmente, os ciclos menstruais se tornam irregulares, com aumento progressivo do FSH, em virtude da diminuição dos hormônios ovarianos.

A menopausa, normalmente, é processo fisiológico. Isso ocorre porque, na mulher, o estoque de folículos ovarianos, passíveis de ovular e possibilitar a gestação, são finitos: ao nascer, a mulher apresenta cerca de 650 mil folículos ovarianos, que vão continuamente entrando em apoptose. No período da menarca, esse valor já reduziu para cerca de 250 a 300 mil. Dentro desse grupo, apenas alguns poucos sofrerão a ação do FSH e do LH e culminarão em ovulação. Os demais entrarão em apoptose, até que, no período da



menopausa, não há mais folículos remanescentes. No entanto, cirurgias pélvicas, especialmente no ovário e tratamentos oncológicos (radio e quimioterapia) podem antecipar a atividade ovariana precocemente. Além disso, alguns estudos sugerem que tabagismo, baixas condições socioeconômicas, idade da menarca, paridade, índice de massa corporal e história familiar podem afetar a idade da menopausa. A idade da menopausa também varia conforme o país avaliado.

A menopausa costuma ser acompanhada de sinais e sintomas denominados Síndrome Climatérica. Sintomas vasomotores (fogachos ou calorões), atrofia vaginal, sintomas urinários, insônia, labilidade emocional fazem parte desta síndrome (14, 15). Contudo, alguns estudos sugerem que a Síndrome Climatérica está, na verdade, definida pelos sintomas vasomotores e urogenitais. E os sintomas emocionais associados (como insônia, ansiedade, depressão e instabilidade no humor) são originados daqueles (16). Estas queixas referidas por algumas pacientes variam de intensidade, frequência e duração, podendo sequer acometê-las. Não se sabe exatamente quais mecanismos ocorrem para que tal variação ocorra. Contudo, sabe-se que a diminuição dos hormônios ovarianos atinge vários tecidos (1, 14, 15).

### **2.3. Sintomas Vasomotores**

Sintomas vasomotores são a principal queixa de mulheres na peri e pós-menopausa. São, geralmente, os primeiros sintomas observados pelas pacientes. São caracterizados por sensação súbita de calor, especialmente no tórax, pescoço e face, associados a suor, palpitações e ansiedade. Variam de frequência, duração, severidade e recorrência. A duração média é menor que cinco minutos, mas essa descrição varia enormemente entre as pacientes. O pico de prevalência dos fogachos ocorre aproximadamente 1 ano após o a menopausa (17, 18). Entre mulheres com frequentes sintomas vasomotores, os fogachos podem permanecer por aproximadamente 7,4 anos (19) e na maioria das mulheres se mantém por dois anos. Mas cerca de 15% pode manter os sintomas por até 30 anos (1, 14, 15, 20). Duram por mais tempo em mulheres afro americanas (19). Algumas vezes, os fogachos podem ter como gatilho

mudanças na temperatura, ingestão de comidas ou bebidas quentes ou stress. Alguns estudos demonstram que pacientes mais ansiosas apresentam maior índice de fogachos intensos na pós-menopausa. Não se demonstrou relação entre fogachos e ansiedade nas pacientes sintomáticas pré-menopausa (21, 22). Contudo, permanece desconhecida a relação entre ansiedade, início dos sintomas vasomotores e o mecanismo biológico para o surgimento dos fogachos (18).

Os episódios, conforme sua característica, podem interferir na atividade diária ou no sono da mulher, a ponto de necessitar tratamento. A avaliação sintomática pode ser feita de vários modos. Alguns simplesmente valorizam as ondas de calor, anotando seu número e intensidade, no decorrer do dia. Alguns autores tentaram estabelecer índices que pudessem ser correlacionados ao quadro e fazer seu acompanhamento. Assim, existe o índice de Kupperman-Blatt, que relaciona sintomas, graduados em leves, moderados ou intensos. Hauser et al em 1994 classificaram a intensidade sintomática e dos conjuntos de sintomas apresentados em uma tabela, na qual a própria paciente atribui um valor de 0 a 10 para seus sintomas, agrupados em 10 categorias (sintomas vasomotores, queixas cardíacas, insônia, depressão, irritabilidade, diminuição da capacidade de trabalho, de concentração e de memória, queixas urinárias, secura vaginal, queixas locomotoras, diminuição da sexualidade). Mais alto o valor quanto mais intenso o sintoma. Esta classificação é conhecida como *Menopause Rating Scale* (MRS). Existe na tabela uma associação da pontuação à intensidade do sintoma. De acordo com a MRS, uma variação de cerca de dois pontos, ou mais, em um sintoma ou no índice (média dos escores dos vários sintomas) pode ser considerada clinicamente significativa (23).

Os mecanismos causadores dos sintomas vasomotores ainda não são totalmente entendidos (24). Uma das teorias está associada a uma disfunção do núcleo termoregulatório, essencial para a homeostasia e manutenção da temperatura corporal através da zona termoregulatória (ZT). Suores ocorrem quando a temperatura corporal se situa acima desta zona, enquanto que calafrios surgem quando o limite inferior foi ultrapassado. Mulheres que sofrem de sintomas vasomotores apresentam uma ZT menor, mais facilmente de ter seus limites ultrapassados (25).

Além disso, a diminuição nos níveis de estrogênio também diminuiria as concentrações de endorfina no hipotálamo, aumentando a secreção de norepinefrina, e levando ao *up-regulation* dos receptores de serotonina no hipotálamo, envolvidos na mesma regulação da temperatura. Esses neurotransmissores diminuem o *set point* do núcleo termoregulatório, desencadeando uma perda inapropriada de calor, o que causaria o fogacho (1, 4,5, 20, 26, 27). Receptores  $\alpha$ -2 centrais são afetados pela diminuição dos estrogênios, também aumentando os níveis de norepinefrina. (26, 27).

No entanto, apenas a diminuição absoluta dos níveis de estrogênio pós-menopausa não pode ser considerada a única responsável pelo surgimento e manutenção dos sintomas vasomotores. O sistema opióide também já foi avaliado como causa de sintomas vasomotores, mas, até o momento, não há evidências que suportem essa ideia (27). Da mesma forma, nem todas as pacientes tratadas com TRH têm melhora nos sintomas vasomotores.

#### **2.4. Terapia de Reposição Hormonal**

Terapia de Reposição hormonal é o mais efetivo tratamento para os sintomas vasomotores que atinge uma parcela de 75% das mulheres no climatério. A Organização Panamericana de Saúde (OPAS) indica a adesão à terapia hormonal por curto prazo, até o desaparecimento destes sintomas, o que não pode exceder dois anos. Porém, para início da TRH há mais a se considerar que somente as ondas de calor (28).

Alguns estudos foram determinantes para a mudança no comportamento médico em relação à TRH. Entre os estudos mais importantes nessa área ressaltamos o *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)* e o *Women's Health Initiative (WHI)*, por terem sido estudos randomizados de grandes porte e abrangência. Os pesquisadores do *HERS* concluíram que o tratamento com estrógenos equinos conjugados (CEE) associados ao acetato de medroxiprogesterona não reduziu a incidência de doença coronariana, ao contrário, elevou a ocorrência de eventos tromboembólicos e doenças renais (29). Os resultados do *WHI* foram ainda mais alarmantes, pois o estudo foi

interrompido devido à elevada incidência de cânceres invasivos, principalmente o de mama, detectada nas voluntárias do estudo que utilizavam estrógenos associados aos progestágenos (30).

Quando optado pela THR, existem os esquemas terapêuticos que podem ser escolhidos respeitando particularidade de cada paciente. Todas as vias de administração de estrógeno são efetivas nos sintomas climatéricos. O esquema de estrógenos puro deve ser usado exclusivamente para pacientes sem útero, sem fazer pausas ou intervalos, por via oral ou transdérmica. O esquema estrógenos/progestágeno é indicado na presença do útero. Recomendando-se o mínimo de 12 ou 14 dias de progestágeno por ciclo, a fim de se reduzir o risco de hiperplasia e de carcinoma endometrial.

Resultados do WHI (que foi desenvolvido para avaliar desfechos de doenças e não efeitos na sintomatologia das pacientes) alerta para os riscos de aumento em eventos cerebrovasculares em 40% na terapia com estrógeno isolado ou em associação com progestágeno. Estrógeno associado com progestágeno está associado com maior risco de eventos cardiovasculares, embolismo pulmonar, câncer de mama e dobra o risco de demência, principalmente a Doença de Alzheimer (31) quando comparado somente com terapia estrogênica isolada (32). Assim, TRH com estrógeno deve ser evitado em pacientes com história ou fator de risco para doenças cardiovasculares, câncer de mama, câncer de útero, tromboembolismo venoso e doença de fígado em atividade (33).

Há outros estudos cujos achados trazem sérias restrições ao uso da TRH. Um estudo concluiu que o efeito protetor dos hormônios sintéticos sobre a perda óssea não funciona como prevenção, permanece apenas durante o período de tratamento e cai depois de cessado o uso (34). Quanto à alegada proteção contra o câncer colorretal, a doença, entre as usuárias, é diagnosticada numa etapa mais avançada do que entre as não usuárias.

Benefícios da TRH podem exceder os riscos quando usada em mulheres climatéricas baixo dos 60 anos de idade e com menos de 10 anos de amenorreia. A terapia deve ser individualizada baseada na história clínica e preferências da paciente. Antes de iniciar TRH, as pacientes devem ser

rastreadas para risco de doenças cardiovasculares e câncer de mama. Evidências recentes não justificam o uso de TRH para prevenção de doenças coronarianas ou demência. Existem outras opções terapêuticas, como os inibidores seletivos de recaptção de serotonina, para àquelas pacientes que desejam tratar os sintomas vasomotores sem fazer uso de hormônio ou que tenham contraindicação à TRH (35, 36).

## **2.5. Tratamento medicamentoso não hormonal para fogachos**

Vários Inibidores Seletivos de Recaptção de Serotonina (ISRS) têm sido analisados em estudos randomizados para sintomas vasomotores. Os resultados são diversos: resultados negativos para citalopram e sertralina; resultados inconsistentes para venlafaxina (um Inibidor Seletivo de Recaptção de Serotonina e Norepinefrina) e fluoxetina; e modesto benefício em estudos com paroxetina. A gabapentina também teve modesto resultado na redução dos fogachos (34).

## **2.6. *Transcranial direct current stimulation* – tDCS**

A aplicação de corrente elétrica para modificar a função cerebral é técnica antiga, mencionada há mais de 200 anos. Estudos em animais mostraram que a aplicação de correntes fracas pode induzir atividade cortical, diminuição da excitabilidade neuronal, entre outros achados. Observou-se, ainda, que tais modificações permaneciam mesmo após a cessação do estímulo, envolvendo sínteses protéicas e níveis de AMP cíclico e cálcio intracelular. A aplicação transcraniana de correntes fracas também induz um fluxo de corrente intracerebral grande o suficiente para alterar a atividade neuronal e o comportamento (12, 37).

O funcionamento do tDCS ocorre devido à excitação das fibras nervosas corticais geradas pela corrente elétrica aplicada. Um eletrodo é o ânodo (eletrodo negativo) e o outro é o cátodo (eletrodo positivo). O fluxo de corrente move-se do ânodo para o cátodo, passando pelo escalpo. É provocado

aumento ou diminuição da excitabilidade cortical, que é dependente da polaridade da estimulação (12). A excitabilidade cortical aumenta pela estimulação anódica, enquanto que a estimulação catódica a diminui. Dessa forma, o cátodo estimulado diminui o potencial de repouso da membrana, hiperpolarizando os neurônios; o estímulo anódico, ao aumentar o potencial da membrana, causa depolarização neuronal (38). Portanto, a escolha do local de colocação do ânodo e do cátodo tem, por objetivo, modular a excitabilidade do cérebro, estimulando estruturas neuronais hipoativas ou inibindo estruturas neuronais hiperativas. Vai depender, na maioria dos casos, de qual sintoma quer se tratar (12, 39).

O tDCS difere qualitativamente de outras técnicas como a estimulação elétrica transcraniana e a estimulação magnética transcraniana, não induzindo potenciais de ação neuronais, pois os campos estáticos nesta gama não produzem a despolarização rápida requerido para produzir potenciais de ação nas membranas neurais. Assim, o tDCS pode ser considerado como uma intervenção neuromodulatória. Outro parâmetro importante é a duração do estímulo no tDCS. Com uma densidade de corrente constante, o aumento na duração do estímulo determina a ocorrência e duração de pós-efeitos em humanos e animais (12). Há maiores alterações na excitabilidade cortical quando o tDCS é aplicado diariamente, quando comparado a aplicação em dias alternados. Portanto, os protocolos recentes advogam o uso diário do tDCS, 24 horas após a última aplicação (40).

Esse método é considerado uma técnica segura a presente poucos efeitos adversos. Dentre os relatados, temos desconforto ou prurido no local da aplicação, eritema de pele, leve tontura ou náusea, cefaleia e sonolência. Não há estudos com efeitos adversos graves (39, 41, 42, 43, 44).

## **2.7. Qualidade de Vida na Menopausa**

O conceito de qualidade de vida (QV) varia conforme o autor e o indivíduo analisado. Relaciona-se à autoestima e ao bem-estar pessoal, abrangendo uma série de aspectos sócio-econômico-culturais (45). Entre as

várias definições de QV, o Grupo de Estudo da Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou um conceito multidimensional que a define como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (46).

Vários instrumentos, em forma de questionários, têm sido elaborados com o objetivo de transformar dados subjetivos, informados pelo indivíduo analisado, em dados objetivos e, dessa maneira, obter informações sobre determinadas populações avaliadas pelo questionário. Os instrumentos de avaliação podem ser genéricos (que buscam avaliar globalmente os aspectos importantes relacionados à QV, como físico, social, psicológico e espiritual) e os específicos (capazes de avaliar de forma individual e específica alguns aspectos da QV, sendo mais sensíveis na detecção de alterações após uma determinada intervenção). Normalmente, os questionários específicos são direcionados na avaliação de determinada função ou população.

A avaliação da QV de mulheres na pós-menopausa é alvo de debates e pesquisas. Sendo o período pré e pós-menopausa momento de intensas mudanças, físicas e psicológicas, é esperado que isso reflita sobre a QV da mulher de forma negativamente (47, 48).

Os sintomas associados ao período pré e pós-menopausa constituem a síndrome climatérica, que pode comprometer, de forma significativa, a QV. Tanto sintomas quanto a QV são influenciadas pelas atitudes e percepções das próprias mulheres em relação à menopausa. Porém, dentre os fatores associados à QV e envelhecimento, os mais relevantes são as suas condições físicas e emocionais prévias, a sua inserção social e experiências frente a eventos vitais (49, 50).

Entre os instrumentos desenvolvidos para avaliar o impacto dos sintomas climatéricos sobre a QV, temos o *Health-related quality of life in the Spanish women through and beyond menopause (The Cervantes Scale)*, *Women's Health Questionnaire (WHQ)*, *Utian Quality of Life (UQOL)*, *The Menopause Especific Quality of Life Questionnaire (MENQOL)*, *The Menopause Quality of Life Scale (MQOL)*, *Menopause Rating Scale (MRS)* e

Qualifemme. O WHQ apresentou as pontuações psicométricas mais elevadas (51).

A escala *Women's Health Questionnaire* (WHQ), conhecida como Questionário de Saúde da Mulher, foi desenvolvida em 1992 na Inglaterra por Myra Hunter para avaliar os sintomas físicos e emocionais e estudar possíveis alterações de saúde em mulheres climatéricas. O questionário evita enfatizar demasiadamente apenas os sintomas pós-menopáusicos, sendo capaz de avaliar as transformações globais na vida das mulheres. É utilizada internacionalmente, com tradução e validação para vários idiomas, entre eles o português. É composto por 37 sinais e sintomas auto relatados, avaliados em uma escala de severidade de Likert de 4 pontos que fornece dimensões individuais e as notas totais. Quanto maior a pontuação, mais pronunciado o sofrimento e disfunção. Inclui questões sobre: sintomas somáticos, humor deprimido, dificuldades cognitivas, ansiedade e medo, funcionamento sexual, sintomas vasomotores, problemas de sono, problemas menstruais e auto percepção (52, 53, 54, 55).

## **2.8. Escala de Depressão de Hamilton**

A Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D), criada por Max Hamilton (56) foi construída na década de 1960 para ser utilizada em pacientes diagnosticados com transtorno afetivo do tipo depressivo. Em função da organização e da escolha de seus itens, eles servem para identificar a gravidade dos sintomas depressivos. Há 50 anos, a HAM-D vem sendo considerada como “padrão-ouro” de referência para estudos de validação de outras escalas. Além disso, foi (e continua sendo) amplamente utilizada em ensaios clínicos para testar a eficácia de determinados antidepressivos (57) devido à ênfase que dá aos sintomas somáticos em oposição aos sintomas cognitivos ou afetivos, que se encontram em minoria (58).

Não se encontram na literatura pontos de corte determinados pelo autor da escala, aceitando-se, na prática clínica, escores acima de 25 pontos como característicos de pacientes gravemente deprimidos; escores entre 18 e 24



pontos, pacientes moderadamente deprimidos; e escores entre 7 e 17 pontos, pacientes com depressão leve (59).

A prevalência de depressão é de 21% na mulher, sendo duas vezes mais prevalente nesta do que no homem (60). Estudos mais recentes associando depressão e climatério não confirmam a ideia de que ocorre uma maior prevalência dessa patologia na menopausa. Contudo, os trabalhos se contradizem entre altas e baixas prevalências de depressão (61, 62, 63). Outras pesquisas sublinham a influência dos antecedentes pessoais psiquiátricos, assim como estudos antropológicos mostram que os mesmos fenômenos são vivenciados de formas diferentes conforme a cultura (64, 65).

### 3. JUSTIFICATIVA

Sintomas vasomotores são a principal queixa de mulheres na peri e pós-menopausa. Apesar da grande eficácia da TRH no alívio dos sintomas vasomotores, há efeitos adversos relacionados ao seu uso. Além disso, um número considerável de mulheres não quer ou não pode usá-la devido às contraindicações. Busca-se, cada vez mais, pela qualidade de vida da mulher na pós-menopausa, tentando-se oferecer novas possibilidades terapêuticas. O tDCS, método de neuromodulação, já amplamente estudada em outras áreas, com bons resultados, traz vantagens a simplicidade de uso, não ser invasivo, baixo custo, aspectos que reforçam sua aplicação no tratamento de sintomas vasomotores.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo Primário**

Avaliar o efeito do tDCS nos sintomas vasomotores, em mulheres pós menopáusicas, atendidas em hospital terciário do Sul do Brasil.

### **4.2. Objetivos Secundários**

Comparar o efeito do tDCS com tDCS–sham em mulheres pós menopáusicas nos desfechos de qualidade vida através do WHQ.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Nelson, H. Menopause Lancet 2008; 371:760-70
- 2 – North American Menopause Society. Menopause Guidebook, 7th edn
- 3 – Silva Filho et al. Climacteric symptoms and quality of life: validity of women's health questionnaire. Rev Saúde Pública vol 39, nº 3, São Paulo, 2005
- 4 – Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flashes: a hypothesis of flush mechanism. Clin Endocrinol 1985; 22:293-312
- 5 – Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:66-70
- 6 – Shifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause. Obstet Gynecol. 2010; 115(4):839-355
- 7 – Hugh S. Taylor and Joann E. Manson. Update in Hormone Therapy Use in Menopause. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(2):255-64
- 8 – Chen WY. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer risk: Current status and unanswered questions. Endocrinol Metab North Am. 2011; 40(3):509-18
- 9 – L.A. Fitzpatrick. Alternatives to estrogen. Med Clin N Am. 2003; 87:1091-1113
- 10 – Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:321-333
- 11 –Sturdee D. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 2011; 14(3):302-320

- 12 – Nitsche A et al. Transcranial direct current stimulation: state of art 2008. *Brain Stimulation* 2008; 1:206-223
- 13 – Fertonani A et al. Naming facilitation induced by transcranial direct current stimulation. *Behavioral Brain Research* 2010; 208:311-318
- 14 –Pachman DR, Jones JM, Loprinzi CL. Management of menopause-associated vasomotor symptoms: Current treatment options, challenges and future directions. *Int J Womens Health* 2012; 2:123-135
- 15 – Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med* 2006; 355:2338-2347
- 16 – Avis NE, Brockwell S, Colvin A. A universal menopausal syndrome? *Am J Med* 2005; 118(2):37-46
- 17 – Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008; 23:1507–1513
- 18 – Freeman et al. Duration of Menopausal Hot Flashes and Associated Risk Factors. *Obstet Gynecol.* 2011; 117 (5):1095-1104
- 19 – Nancy E. Avis, Sybil L. Crawford, Gail Greendale et al. Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms Over the Menopause Transition. *JAMA Internal Medicine* 2015; 175(4):531-539
- 20 – Phuong, K et al. Hot Flashes: A Review of Pathophysiology and Treatment Modalities. *The oncologist* 2011; 16:1658-1664
- 21 – Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S, Ferdousi T. The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. *Menopause* 2005; 12:258–266
- 22 – Juang KD, Wang SJ, Lu SR, Lee SJ, Fuh JL. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas* 2005; 52:119–126

23 – Ceci Mendes Carvalho et al. Como diagnosticar e tratar climatério. RBM Revista Brasileira de Medicina 2008

24 – Kronenberg, F. Menopausal hot flashes: a review of physiology and biosociocultural perspective on methods of assessment. J Nutr 2010; 140:1380-1385

25 – Freedman RR. Hot Flashes: behavioral treatments, mechanisms and relation to sleep. Am J Med 2005; 118(12B):124-130

26 – 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

27 – Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA et al. Pathophysiology and treatment of hot flashes. Mayo Clin Proc 2002; 77:1207–1218

28 – Wannmacher L, Lubianca JN. Terapia de reposição hormonal na menopausa: evidências atuais. Uso Rac Med Temas Selec. 2004; 1(6):1-6

29 – Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen / progestin replacement study (HERS) research group. JAMA. 1998; 280(7):605-613

30 – Holt-Waldo NY, Stephenson K. The lived experience of perimenopausal and menopausal women undergoing treatment with bioidentical human hormones. Int. J Pharm Compound. 2007; 11(4):292-298

31 – Shumaker SA, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. Journal of American Medical Association 2003; 289:2651-2662

32 – The Women's Health Initiative. Scientific resources website (Accessed November 2, 2006, at [http://www.whiscience.org/data/data\\_outcomes.php](http://www.whiscience.org/data/data_outcomes.php))

33 – Barret-Connor E, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. Menopause 2003; 10:412-419

34 – Deborah Grady. Management of Menopausal Symptoms. *N Engl J Med* 2006; 355(22) 2338-2347

35 – Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(11):3975-4011

36 – Palacios S, Mejias A. An update on drugs for the treatment of menopausal symptoms *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16(16):2437-2447

37 – Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A et al. Increase in the calcium level following anodal polarization in the brain. *Brain Res* 1995; 684:206-208

38 – Zaghi, S et al. Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. *Neuroscientist* 2010; 16:285–307

39 – Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull.* 2007; 72:208-14

40 – Alonzo A, Brassil J, Taylor J.L, Matin D et al. (2011). Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increase in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulation* 2011

41 – Boggio OS, Zaghi S, Fregni F. Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia* 2009; 47:212-217

42 – Fenton BW, Palmieri PA, Boggio P, Fanning J, Fregni F. A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain. *Brain Stimulation* 2009; 2 (2):103–107

43 – Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S. et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, shamcontrolled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag.* 2009; 2(3):353–361.

- 44 – Fregni F, Boggio P. et al. A sham-controlled phase II Trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal Cord injury. *Pain* 2006; 122(1-2):197-209
- 45 – Verlade JE, Avila FC. Methods for quality of life assessment. *Salud Publica Mex.* 2002; 44(4):349-361
- 46 – WHOQOL GROUP. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). Geneva 1994
- 47 – Fernandes CE, Baracat EC, Lima GR. *Climatério: Manual de Orientação.* São Paulo: Febrasgo, 2004
- 48 – Wender MCO, Freitas F, Sisson de Castro JA et al. *Climatério. Rotinas em Ginecologia.* 6. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2011; 700-22
- 49 – Fernandes CE, NR Melo, S Wehba. *Climatério Feminino: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.* 1. ed. São Paulo: Lemos Editorial, 1999
- 50 – De Lorenzi DRS. Avaliação da qualidade de vida no climatério. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008; 30(3):103-106.
- 51 – Shin H, Shin HS. Measurement of Quality of Life in Menopausal Women: A Systematic Review. *West J Nurs Res.* 2012; 34(4):475-503
- 52 – Hunter M, Battersby R, Whitehead M. Relationships between psychological symptoms, somatic complaints and menopausal status. *Maturitas* 1986; 8:217-228
- 53 – Hunter MS. The Women's Health Questionnaire (WHQ): frequently asked questions (FAQ). *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1:41
- 54 – Hunter MS. The Women's Health Questionnaire: A measure of mid-aged women's perceptions of their emotional and physical health. *Psychol Health* 1992; 7:45-44
- 55 – Linda Abetz, Isabelle Girod and Christine de la Loge. *IQOD-Women Health's Questionnaire user manual.* Beta Version. Lyon, France



- 56 – Gallucci Neto J, Campos Júnior MS, Hübner CK. Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D): revisão dos 40 anos de sua utilização. *Rev Fac Ciênc Méd.* 2001; 3(1):10-14
- 57 – Williams JBW. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; 251(2:II):6-12
- 58 – Shafer AB. Meta-analysis of the Factor Structures of Four Depression Questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J Clin Psychol.* 2006; 62(1):123-146
- 59 – Moreno RA, Moreno DH. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). *Rev Psiquiatr Clin.* 1998; 25:262-272
- 60 – Porto JA. Depressão: conceito e diagnóstico. *Ver Bras Psiquiatr.* 1999; 21:6-11
- 61 – Favarato MECS, Aldrighi JM, Fraguas Junior R, Pires ALR, Lima SMRR. Sexualidade e climatério: influência de fatores biológicos, psicológicos e sócio-culturais. *Reprod Clim.* 2001; 15:199-202
- 62 – Vesco KK, Haney EM, Humphrey L, Fu R, Nelson HD. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. *Climacteric.* 2007; 10:448-465
- 63 – Rodstrom K, Bengtsson C, Milsom I, Lissner L, Sundh V, Bjorkelund C. Evidence for a secular trend in menopausal age: a population study of women in Gothenburg. *Menopause.* 2003; 10:538-543
- 64 – Pearlstein T, Rosen K, Stone AB. Mood disorders and menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997; 26:279-294
- 65 – Obermeyer CM, Sievert LL. Cross-cultural comparisons: midlife, aging and menopause. *Menopause.* 2007; 14:663-667

## 6. ARTIGO EM INGLÊS

### **Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Menopausal Symptoms: Parallel Blind Randomized Clinical Trial Controlled with Placebo-sham**

#### **6.1. Abstract**

**GOAL:** To assess the effect of Transcranial Direct current Stimulation (tDCS) compared with tDCS-sham on vasomotor symptoms of postmenopausal women. **METHODS:** Postmenopausal women, with at least five episodes of vasomotor symptoms per day, were recruited from a specialized outpatient clinic at a tertiary hospital in the south of Brazil and through a media call after inclusion and exclusion criteria were ensured. tDCS was administered for ten consecutive days, except for weekends. Active stimulation with tDCS x placebo-sham. The number of hot flashes was evaluated and questionnaires were validated to assess quality of life and depressive symptoms. **RESULTS:** The mean of hot flashes/day behaved in a similar way in both groups, and there was a reduction in hot flashes in the first three weeks following the intervention with return to baseline starting in the fourth week after the administration. In the tDCS group, a trend towards a conversion of intensive hot flashes into mild ones was noted, which suggested a clinical improvement. **DISCUSSION:** The small number of patients and the short time of study duration were highlighted as limitations. The results, despite not showing statistical significance, supported the idea of extending the investigation with a larger number of patients and longer duration, in addition to the innovating nature of the research. The described technique showed minimum undesired effects, which makes its use plausible in daily clinical medicine.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: NCT01896791

LEVEL OF EVIDENCE: 1

## 6.2. Introduction

Menopause is the phase that marks the transition from reproductive life to non-reproductive life. Menopause results from a decreased secretion of ovarian hormones, especially estradiol, when there is depletion of the finite stock of ovarian follicles. It is considered the permanent cessation of menstruation and recognized after 12 consecutive months of amenorrhea (retrospective and clinical diagnosis). It may also occur as a result of surgeries, chemotherapy or radiation. The average age at which menopause occurs varies around 51 years old and may prematurely occur in women under 40, or later, at age 55.

A decrease or lack of female sex hormones can affect multiple systems and determine signs and symptoms known as climacteric syndrome (vasomotor symptoms, emotional changes, dryness of mucous membranes). These symptoms can cause major damage to quality of life. Vasomotor symptoms also known as hot flashes or hot flashes are the most commonly reported ones and are usually described as a heat sensation, usually in the chest, neck and face, also associated with palpitations and anxiety. The episodes vary in frequency and severity lasting for less than five minutes. Such symptoms may interfere with daily activities and sleep or persist for several years after menopause.

While it is unquestionable that the decline in ovarian functional follicular units is the main element of reproductive failure during menopause, there is now increasing evidence that the aging process is associated with dynamic hypothalamic and pituitary alterations, which are independent of the gonadal secretion of hormones. Therefore, another hypothesis for the onset of hot flashes, in addition to hypoestrogenism alone, is the decrease in estrogen levels leading to a drop in the concentrations of  $\beta$ -endorphin receptors. Thus, the inhibition of noradrenergic activity is lost and, as a result, GnRH producing neurons are stimulated. However, the exact mechanism for the onset of hot flashes has not been well established yet.

Currently, the main treatment available for Climacteric Syndrome is Hormone Replacement Therapy (HRT). The use of estrogens and/or progestogens offers partial or total relief of climacteric symptoms. However, the

indiscriminate use of HRT has also proved to be deleterious in certain groups of women. Studies have shown that the use in older patients, or with more than ten years of menopause, does not bring benefits and increase the rates of cerebrovascular events. The use of HRT is contraindicated for patients with breast cancer history. In these situations, other drugs such as Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) have been used as a treatment, with worse results than HRT. Therefore, the pursuit of other therapeutic options for menopausal symptoms continues.

The application of weak currents to different cortical areas can induce cortical activity, decreased neuronal excitability, and change in the concentration of some neurotransmitters, among other findings. These changes were also observed to remain even after the cessation of the stimulus. The administration of tDCS in psychiatric and neurological disorders has been widely investigated, but there are no study reports in the field of Gynecology, specifically for Menopausal symptoms.

We consider that it is important to study this technique as an alternative treatment for hot flashes, since, as stated above, tDCS has the ability to alter neuronal, cognitive and behavioral functions, and there may be some impact on the perception of hot flashes in symptomatic women.

### **6.3. Methods**

Clinical trial randomized by a table of random numbers, in parallel, with blinding for the administration of tDCS - in assessing the reduction of hot flashes - for a period of 10 consecutive days, except on weekends: active stimulation (tDCS) x placebo-sham. All participants were randomized after signing the Informed Consent Form. All trial steps were approved by the teaching and research institution of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Participants were recruited from the HCPA Gynecology Service Climacteric Outpatient Clinic and through a newspaper call between January 2014 and December 2014. Inclusion criteria: postmenopausal women with at least five hot flush episodes per day. Exclusion criteria: left-handed patients,

patients with psychiatric or neurological disorders such as epilepsy, Parkinson's disease, dementia, patients with head injury, chronic uncontrolled diseases, pacemaker, previous treatment with tDCS or electroconvulsive therapy, using HRT, on medications for the treatment of vasomotor symptoms, such as paroxetine, fluoxetine, sertraline, citalopram and venlafaxine, patients with more than seven points on the Hamilton Depression Rating Scale, in addition to contraindications to the use of tDCS.

Participants in the tDCS group were given active stimulation: the anode electrode is placed in the area of the motor cortex M1, C3 or C4 position in the dominant hemisphere (International 10-20 EEG System); the cathode electrode is placed over the contralateral supraorbital region to the anode. tDCS treatment time and stimulus intensity: 2mA, 20 min, 10 days.

The participants in the placebo group received placebo-sham stimulation: the device was turned off after 30 seconds of active stimulation with the electrodes in place at the same active stimulation sites.

Before the intervention began, questionnaires were applied to both groups to collect data, the questionnaires were validated to assess quality of life (Women's Health Questionnaire - WHQ) and depressive symptoms (Hamilton Depression Rating Scale) and logs were provided to record hot flashes for seven days prior to the intervention. Once the intervention finished, the WHQ was administered to both groups again, and logs were provided to record hot flashes for 30 days after the intervention.

As a primary endpoint, hot flashes will be assessed by being recorded in a log. The participants recorded the number and intensity of hot flashes for 7 days before and 30 days after the intervention.

As secondary endpoints, levels of depressive symptoms will be measured, and also used as exclusion criteria, by the Hamilton Depression Rating Scale before the first application. Quality of life and health status after application will be assessed by the WHQ translated and validated for Brazilian Portuguese.

## 6.4. Results

Thirty participants were selected and randomized. In the sample characterization, both groups were found to be homogeneous in the analyzed characteristics, except that the placebo group spent less time without treatment for hot flashes when compared to the treated group. However, when this variable was corrected, the statistical nonsignificance was maintained (Table 1).

Table 1 – Sample characterization

Variables	tDCS (n=15)	Placebo-sham (n=15)	p
Age (years) – mean ± SD	55.3 ± 5.6	53.8 ± 5.6	0.459
Education (years) – mean ± SD	13.3 ± 5.0	11.9 ± 4.5	0.407
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) – mean ± SD	28.0 ± 5.0	29.3 ± 5.1	0.474
Obesity – n (%)	6 (40.0)	6 (40.0)	1.000
Has children – n(%)	12 (80.0)	14 (93.3)	0.598
Smoking – n(%)	0 (0.0)	1 (6.7)	1.000
Use of alcohol - n(%)	2 (13.3)	3 (20.0)	1.000
Amenorrhea duration (months) - median (P25 – P75)	60 (16 – 100)	24 (17 – 60)	0.233
Previous treatment – n(%)	8 (53.3)	6 (40.0)	0.714
Time without treatment (months) - median (P25 – P75)	48 (11 – 60)	6 (2 – 9)	<b>0.020</b>
Depression scale – median (P25 – P75)	6 (4 – 8)	3 (2 – 7)	0.389
WHQ – median (P25 – P75)			
Depression	1 (0 – 2)	1 (0 – 3)	0.935
Sleep	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0.461
Hot flash	2 (2 – 2)	2 (2 – 2)	1.000

As a primary endpoint (Table 2), the number of hot flashes/day (mean) was analyzed. In both groups, a similar behavior is noted when hot flush x time is analyzed: reduction in the mean of hot flashes in the three consecutive weeks following the intervention, and the total number of hot flashes in the fourth week becomes similar again to that at the baseline (Fig 1). After adjusted by treatment time, the results remain without statistical significance ( $p > 0.05$ ).

Table 2 – Comparison of hot flashes before and after intervention.

Variables	tDCS Mean ± SE	Placebo-sham Mean ± SE	Effects		
			Time	Group	Group x Time
No. of hot flashes			<0.001	0.914	0.238
Week 0	75.8 ± 6.0 <sup>b</sup>	79.0 ± 6.2 <sup>b</sup>			
Week 1	57.0 ± 7.8 <sup>ab</sup>	61.6 ± 9.6 <sup>ab</sup>			
Week 2	55.9 ± 7.1 <sup>a</sup>	56.8 ± 8.9 <sup>a</sup>			
Week 3	54.2 ± 7.2 <sup>a</sup>	56.3 ± 8.9 <sup>a</sup>			
Week 4	70.1 ± 8.9 <sup>b</sup>	64.9 ± 10.7 <sup>ab</sup>			
Proportion of intense hot flashes			0.574	0.362	0.916
Week 0	43.5 ± 6.4	48.8 ± 6.7			
Week 1	32.7 ± 6.6	43.4 ± 9.9			
Week 2	33.2 ± 7.1	44.3 ± 9.4			
Week 3	35.1 ± 7.6	46.6 ± 10.3			
Week 4	36.7 ± 7.7	44.8 ± 10.2			
Proportion of moderate hot flashes			0.354	0.037	0.611
Week 0	45.5 ± 5.7	38.5 ± 5.1			
Week 1	43.9 ± 5.3	26.1 ± 5.2			
Week 2	43.7 ± 6.2	24.7 ± 5.5			
Week 3	40.0 ± 6.8	26.8 ± 6.2			
Week 4	41.2 ± 7.8	28.8 ± 6.1			
Proportion of mild hot flashes			0.041	0.634	0.730
Week 0	11.0 ± 3.7 <sup>a</sup>	11.8 ± 3.2 <sup>a</sup>			
Week 1	23.4 ± 6.4 <sup>b</sup>	30.7 ± 8.7 <sup>b</sup>			
Week 2	23.0 ± 7.2 <sup>b</sup>	31.1 ± 7.9 <sup>b</sup>			
Week 3	24.9 ± 8.3 <sup>b</sup>	26.6 ± 7.3 <sup>b</sup>			
Week 4	24.0 ± 8.5 <sup>b</sup>	26.6 ± 7.3 <sup>b</sup>			

<sup>a,b</sup> Equal letters do not differ by the Bonferroni test at a level of significance of 5%.

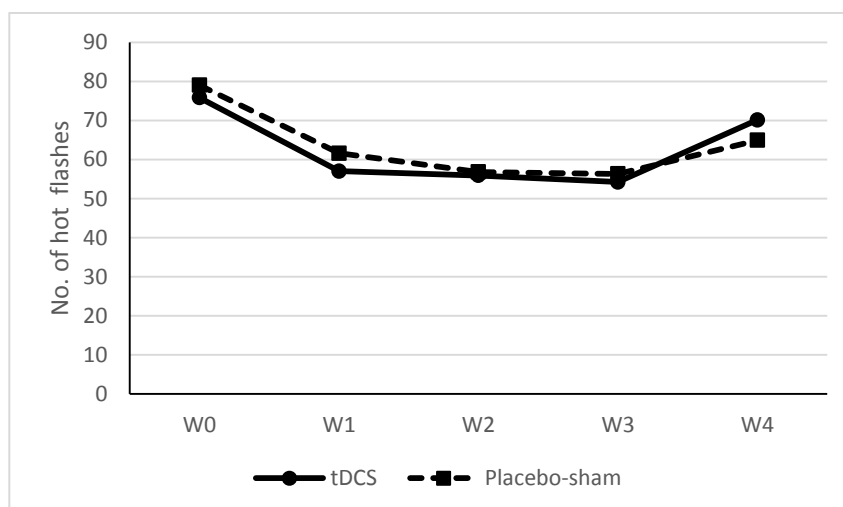


Fig 1 – Mean of total hot flashes x time

For the intensity of hot flashes in the placebo-sham group, there was a decrease in the ratio of intense to moderate hot flashes (Table 2). Conversely, in the tDCS group, there was a decrease in the mean of intense hot flashes and an increase in the mean of mild hot flashes (Figs 2 and 3). Thus, a clinical improvement of symptoms in the tDCS group can be inferred.

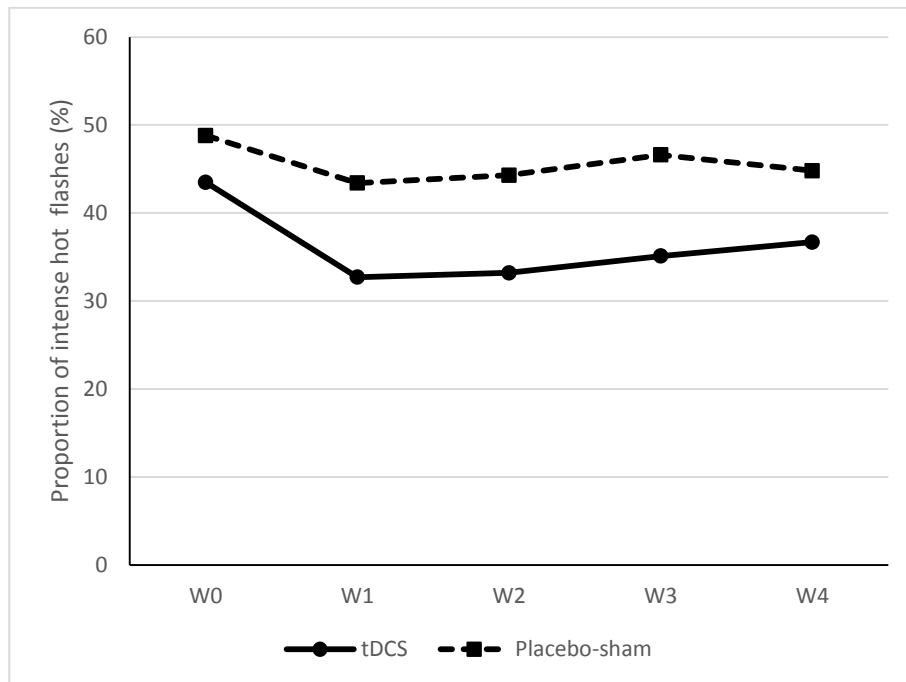


Fig 2 – Intense hot flashes x time

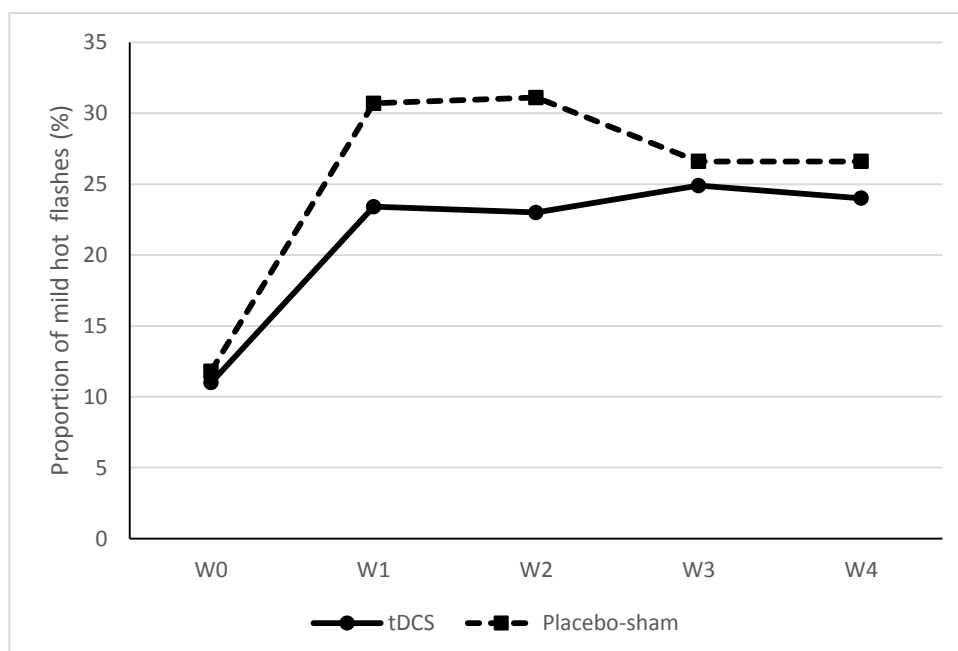


Fig 3 – Mild hot flashes x time



For the secondary endpoint, in the parameters analyzed (sleep, depression, hot flashes) for quality of life using the WHQ, there was no significant difference between groups and within groups (Table 3).

Table 3 – WHQ comparison before and after treatment.

WHQ	tDCS Md (P25 to P75)	Placebo-sham Md (P25 to P75)	p
Depression			
Before	1 (0 to 2)	1 (0 to 3)	0.935
After	1 (0 to 1)	1 (0 to 2)	0.775
Difference	0 (-1 to 0)	0 (- 1 to 1)	0.305
P	0.059	0.755	
Sleep			
Before	2 (1 to 3)	2 (1 to 3)	0.461
After	2 (1 to 3)	2 (1 to 3)	0.744
Difference	0 (-1 to 0)	0 (0 to 1)	0.325
P	0.564	0.861	
Hot flush			
Before	2 (2 to 2)	2 (2 to 2)	1.000
After	2 (2 to 2)	2 (2 to 2)	0.539
Difference	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)	0.539
P	0.317	0.102	
Total score			
Before	5 (3 to 7)	4 (3 to 8)	0.838
After	5 (3 to 6)	4 (3 to 6)	0.744
Difference	-1 (-1 to 0)	0 (-1 to 1)	0.389
P	0.112	0.747	

For statistical analysis, the quantitative variables were expressed as mean and standard deviation / standard error or median and interquartile range. Categorical variables were described by absolute and relative frequencies. To compare means between groups, Student's t test for independent samples was applied. In case of asymmetry, the Mann-Whitney test was used. To compare proportions, Pearson's chi-square test or Fisher's exact test were used. To assess the number of hot flashes and the intensity proportions of hot flashes between and within groups, simultaneously, the model of generalized estimating equations (GEE) adjusted by Bonferroni was applied. For the WHQ score, due to the asymmetry in distribution, nonparametric tests were used. For intragroup comparisons, the Wilcoxon test was used, and for intergroup comparisons, the Mann-Whitney test was employed. The significance level was set at 5% ( $p \leq 0.05$ ), and analyzes were performed using the SPSS version 21.0 software.

## 6.5. Discussion

The postmenopausal period is a time of intense physical and emotional changes for most women. For some women, the symptoms associated with this period may be particularly exhaustive, impairing daily activities and compromising the quality of life. Countless studies have been conducted in order to achieve an optimal treatment for patient complaints from vasomotor systems (the most common ones) to sleep and emotional lability issues. Despite this search, we do not have the optimal treatment yet that could be applied to all women, or the vast majority of them without adverse effects and with a good therapeutic response. Currently, the use of HRT is what gives the best results. However, some women fail to obtain clinical improvement or cannot use it (breast cancer patients, for example).

Neuromodulatory techniques (which do not induce neuronal action potentials), such as tDCS and its clinical application, have been developed for decades. Among their outstanding advantages is the easy administration and their rare, mild adverse effects. Perhaps the greater importance of neuromodulatory techniques arises from their effects extending beyond the time of application: with constant current density, an increase in stimulus duration determines the occurrence and duration of post-effects on humans and animals. tDCS has few adverse effects. The reported effects include discomfort or itching at the administration site, skin erythema, mild dizziness or nausea, headache and drowsiness.

Due to the possibility of neuronal changes in a non-invasive way, and the lack of studies in the area, the potential effect of neuromodulation on the improvement of clinical presentation is found to be promising due to a perception shift from intense to mild hot flashes. Usually, mild hot flashes are better tolerated by patients as they do not interfere so much with their quality of life. In view of the innovating nature of the study, the results, despite not showing statistical significance, support the idea of broadening the investigation with a larger number of patients and extending the intervention days. The described technique showed minimum undesired effects, which makes its use

plausible in daily clinical medicine. The small number of patients for each arm and the short time are highlighted as study limitations.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os sintomas vasomotores são os sintomas mais comuns no período de transição menopáusicas. É provavelmente o principal sintoma que leva as pacientes desta faixa etária a procurar atendimento médico em virtude da perda da qualidade de vida.

Muito se estudam terapias alternativas aos TRH para tratamentos dos fogachos uma vez que existem contraindicações à reposição hormonal, efeitos colaterais de médio a longo prazo com esta terapia e até mesmo opção pessoal de cada paciente para não querer fazer uso de estrógenos e/ou progestágenos. Mas é comprovado, por estudos, que estas terapias não hormonais são quase nada ou pouco efetivas para diminuição/redução das ondas de calor nas pacientes quando comparado com a TRH.

Com esse intuito, abre-se a possibilidade de se testar a neuromodulação para modificação da percepção dos fogachos e desta forma melhorar qualidade de vida. Como mencionado anteriormente, é uma técnica segura, usado há alguns anos, com poucos efeitos colaterais com resultados promissores nas áreas da psiquiatria e neurologia.

Mesmo com dificuldades relacionadas à própria técnica (impossibilidade de auto aplicação no uso domiciliar, a necessidade de sessões contínuas e a longo prazo, a interferência na corrente quando movimentação, alteração da corrente se meio causar resistência maior ou menor, como por exemplo cabelos molhados), o tDCS pode torna-se no futuro (após novos estudos com abrangências maiores) uma alternativa ao tratamento dos fogachos.

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Título do projeto: Efeito da estimulação transcraniana de corrente contínua nos sintomas vasomotores do climatério: ensaio clínico randomizado, cego, em paralelo, controlado com placebo-sham**

A Sr.<sup>a</sup> está sendo convidada para participar de um estudo que está sendo desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que tem por objetivo avaliar a melhora dos fogachos utilizando um tratamento alternativo ao tratamento hormonal (Terapia de Reposição Hormonal) e a paroxetina (o único antidepressivo validado para tratamento de fogachos), em mulheres que já pararam de menstruar, e compará-las a um grupo sem tratamento.

A menopausa é um momento importante para a mulher, sendo período de grande transformação. Dentre as várias situações surgidas nesse momento, os sintomas, em especial os sintomas vasomotores (fogachos), apresentam-se como as principais queixas das pacientes. Inúmeros estudos são realizados no sentido de diminuir ou eliminar esses sintomas.

Se a Sr.<sup>a</sup> aceitar participar do estudo primeiramente deverá responder a questionário para avaliação dos fogachos. Este questionário deverá ser respondido por mais uma vez durante a realização do estudo. Após responder ao questionário, a Sr.<sup>a</sup> será sorteada para participar de um de dois grupos: grupo com e sem tratamento.

Após o sorteio, 15 pacientes, sem nenhum custo, receberão Estimulação Elétrica Transcraniana (TDCS), método não invasivo de tratamento, pelo período de 10 dias consecutivos. Outras 15 pacientes serão consideradas como grupo controle, sem receber o tratamento com TDCS ou tratamento farmacológico. Após a TDCS, as pacientes serão imediatamente com questionários e reavaliadas durante todo o mês subsequente através de anotações em diários das ondas de calor. O objetivo da realização deste estudo em pacientes com fogachos é a diminuição ou cessação dos fogachos. Durante a realização da TDCS, podem ocorrer sonolência, coceira ou dor de cabeça. O grupo em uso de placebo poderá não apresentar tais alterações sintomáticas. Após o fim da pesquisa, serão oferecidos, para as pacientes dos

dois grupos, outros tratamentos, caso as pacientes se mantenham com sintomas de fogachos, além do acompanhamento no ambulatório de Climatério deste hospital.

Os riscos e desconfortos pela participação no estudo estão relacionados ao uso do TDCS, já explicados acima. Poderá haver pequeno desconforto por responder perguntas sobre sua intimidade nos questionários utilizados do estudo.

As informações pessoais e dados obtidos nas avaliações de cada participante serão mantidos confidenciais e somente serão utilizados para os fins da pesquisa. Os resultados do estudo serão divulgados em conjunto e o nome das participantes não aparecerá. A participação é totalmente voluntária e a Sr.<sup>a</sup> tem o direito de retirar seu consentimento de participação nessa pesquisa em qualquer momento em que achar necessário, sem prejuízo do atendimento assistencial recebido na instituição. A Sr.<sup>a</sup> não terá nenhum custo e não receberá nenhum tipo de remuneração pela participação no estudo.

Os pesquisadores poderão esclarecer quaisquer dúvidas e/ou questionamentos referentes à pesquisa, que possam surgir no decorrer da mesma e após seu término. A pesquisadora responsável pelo estudo é a Profa. Dra. Maria Celeste Osório Wender, que pode ser contatada no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia – HCPA – telefone 51 33598117, ou Dra. Mônia Steigleder Bianchi - Fone (51) 9178-9852. Também poderá ser contatado o Comitê de Ética em Pesquisa/Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através do telefone(51) 3359-7640, ou no 2º andar do HCPA, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

As participantes também receberão informações sobre os resultados da pesquisa quando a mesma for concluída. Este Termo é assinado em duas vias, sendo uma para a participante e outra para as pesquisadoras.

Declaro que recebi e compreendi as informações sobre a participação no estudo e concordo voluntariamente em participar.

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

ANEXO 2 – Modelo de questionário para coleta de dados sócio demográficos  
 NEUROMODULAÇÃO TRANSCRANIANA NO TRATAMENTO DOS  
 SINTOMAS VASOMOTORES DO CLIMATÉRIO: ENSAIO CLÍNICO

RANDOMIZADO

Nº: \_\_\_\_\_ PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_

DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_ TELEFONE: \_\_\_\_\_

ALTURA: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Idade (anos): _____	Idade	
Escolaridade (anos de estudo): _____	Escolaridade	
Grupo: ( 0 ) Placebo ( 1 ) Tdcs	Grupo	
Paridade: G ___ P ___ C ___ A ___		
Nº de gestações	Nº Gest	
Nº de partos vaginais	PV	
Nº de cesarianas	PC	
Nº de abortamentos	Aborto	
Obesidade: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim	Obesidade	
Tabagismo: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim	Tabagismo	
Nº de cigarros/dia: _____	Nº de cigarros/dia	
Uso de álcool: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim	Uso de álcool	
Frequência (vezes/semana): _____		
Data da última menstruação (mês/ano): _____		
Meses em amenorreia: _____	DUM	
Tto prévio para sintomas da menopausa: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim	Tto prévio	
Medicações: ( 1 ) TRH ( 2 ) ISRS ( 3 ) isoflavonas ( 4 ) outros	Med Menopausa	





## ANEXO 3– Women's Health Questionnaire

Por favor diga-nos como se sente agora ou como tem se sentido NOS ÚLTIMOS DIAS, marcando com um "x" o quadrado correspondente à resposta para cada um dos seguintes itens.

	Sim, com certeza	Sim, às vezes	Não, raramente	Não, absolutamente
1. Eu acordo antes da hora e então durmo mal o resto da noite .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Eu fico muito assustada ou com sensação de pânico, sem qualquer razão aparente .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Eu me sinto infeliz e triste .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Eu me sinto ansiosa, quando saio de casa sozinha .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Eu perdi o interesse pelas coisas .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Eu tenho palpitações no peito ou a sensação de aperto no estômago .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Eu ainda gosto das coisas das quais gostava antes .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Eu sinto que não vale a pena viver .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Eu me sinto tensa .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Eu tenho bom apetite .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Eu estou irrequieta e não consigo ficar parada .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Eu estou mais irritável do que de costume .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Eu tenho medo de envelhecer .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor diga-nos como se sente agora ou como tem se sentido NOS ÚLTIMOS DIAS, marcando com um "x" o quadrado correspondente à resposta para cada um dos seguintes itens.

	Sim, com certeza	Sim, às vezes	Não, raramente	Não, absolutamen
14. Eu tenho dores de cabeça.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
15. Eu me sinto mais cansada do que de costume.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16. Eu tenho tonturas.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
17. Meus seios estão doridos e sensíveis.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
18. Eu sofro de dores nas costas ou nas pernas e nos braços.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
19. Eu tenho ondas de calor.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
20. Eu estou mais desastrada do que de costume.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
21. Eu me sinto um tanto viva e entusiasmada.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
22. Eu tenho cólicas ou desconforto na barriga.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
23. Eu me sinto indisposta ou nauseada.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
24. Eu perdi interesse pelo sexo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
25. Eu tenho sensações de bem-estar e paz.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
26. Eu tenho menstruações abundantes..... (Deixe em branco se não tiver mais menstruações)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
27. Eu sofro de suores noturnos.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Por favor diga-nos como se sente agora ou como tem se sentido NOS ÚLTIMOS DIAS, marcando com um "x" o quadrado correspondente à resposta para cada um dos seguintes itens.

	Sim, com certeza	Sim, às vezes	Não, raramente	Não, absolutamente
28. Eu tenho a impressão que minha barriga está inchada, grande.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Eu tenho dificuldade para pegar no sono.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Eu freqüentemente sinto formigamento nas mãos e nos pés.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Eu estou satisfeita com meu relacionamento sexual atual..... (Por favor deixe em branco se não for sexualmente ativa)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Eu me sinto fisicamente atraente.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Eu tenho dificuldade para me concentrar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Devido a secura da vagina, a relação sexual se tornou desconfortável..... (Por favor deixe em branco se não for sexualmente ativa)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Eu tenho necessidade de urinar mais freqüentemente do que de costume.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Minha memória é fraca.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. É muito difícil para você lidar com qualquer um dos sintomas, queixas acima? SIM/NÃO. Se sim, quais:				

## ANEXO 4 – Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton

DOR E NEUROMODULAÇÃO - HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Testagem: \_\_\_\_\_



## Escala de Depressão de Hamilton

Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número apropriado.

1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade).

0. Ausente

1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.
2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.
3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

2. SENTIMENTOS DE CULPA

0. Ausente

1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.
2. Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más ações.
3. A doença atual é um castigo.
4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3. SUICÍDIO

0. Ausente.

1. Sente que a vida não vale a pena.
2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.
3. Idéias ou gestos suicidas.
4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4).

4. INSÔNIA INICIAL

0. Sem dificuldades para conciliar o sono.

1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.
2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0. Sem dificuldades.

1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar).

6. INSÔNIA TARDIA

0. Sem dificuldades.

1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir
2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

7. TRABALHO E ATIVIDADES

0. Sem dificuldades.

1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.

2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).

3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).

4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)

0. Pensamento e fala normais.

1. Leve retardo à entrevista.
2. Retardo óbvio à entrevista.
3. Entrevista difícil.
4. Estupor completo.

9. AGITAÇÃO

0. Nenhuma.

1. Inquietude.
2. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.
3. Mexe-se, não consegue sentar quieto.
4. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10. ANSIEDADE PSÍQUICA

0. Sem dificuldade.

1. Tensão e irritabilidade subjetivas.
2. Preocupação com trivialidades.
3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
4. Medos expressos sem serem inquiridos.

11. ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

**Gastrointestinais:** boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;

**Cardiovasculares:** palpitações, cefaléia;

**Respiratórios:** hiperventilação, suspiros;

**Frequência urinária;**

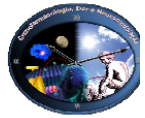
**Sudorese**

- |            |                  |             |
|------------|------------------|-------------|
| 0. Ausente | 1. Leve          | 2. Moderada |
| 3. Grave   | 4. Incapacitante |             |

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTestinais

0. Nenhum

1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdomen



Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Testagem: \_\_\_\_\_

1. Pior de manhã.
2. Pior à tarde.

2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

#### 13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

0. Nenhum

1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço.

2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

#### 14. SINTOMAS GENITAIS

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

0. Ausentes

1. Leves

2. Intensos

#### 15. HIPOCONDRIA

0. Ausente

1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)

2. Preocupação com a saúde

3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.

4. Idéias delirantes hipocondríacas.

#### 16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)

A. Quando avaliada pela história clínica

0. Sem perda de peso.

1. Provável perda de peso associada à moléstia atual.

2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente)

3. Não avaliada.

B. Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana.

1. Mais de 0,5 Kg de perda por semana.

2. Mais de 1 Kg de perda por semana.

3. Não avaliada.

#### 17. CONSCIÊNCIA

0. Reconhece que está deprimido e doente.

1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.

2. Nega estar doente.

#### 18. VARIAÇÃO DIURNA

A. Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar "nenhuma".

0. Nenhuma

B. Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar "nenhuma" caso NÃO haja variação.

0. Nenhuma.

1. Leve

2. Grave

NOTA: Caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18 A não deve ser computado.

#### 19. DESPERSONALIZAÇÃO E PERDA DE NOÇÃO DE REALIDADE

Tais como: sensações de irrealidade, idéias niilistas

0. Ausente

1. Leve.

2. Moderadas.

3. Graves.

4. Incapacitantes.

#### 20. SINTOMAS PARANÓIDES

0. Nenhum.

1. Desconfiança.

2. Idéias de referência.

3. Delírio de referência e perseguição.

#### 21. SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

0. Nenhum.

1. Leves.

2. Graves.

**SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ÍTENS: CONTAGEM TOTAL \_\_\_\_\_ (0-62)**

## ANEXO 5 – Diário das ondas de calor

DATA: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Você apresentou onda de calor durante a noite anterior ou no dia de hoje?

NÃO SIM 

Caso tenha respondido SIM, informar no quadro ao lado, para cada episódio de onda de calor, a severidade que considerou:

- LEVE (apresentei onda de calor, sem transpiração);
- MODERADA (apresentei onda de calor com transpiração, mas isso não interrompeu minha atividade);
- INTENSA (apresentei onda de calor com transpiração e isso interrompeu minha atividade).

## REGISTRO DE ONDAS DE CALOR

Episódio 1	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa	Episódio 9	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa
Episódio 2	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa	Episódio 10	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa
Episódio 3	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa	Episódio 11	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa
Episódio 4	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa	Episódio 12	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa
Episódio 5	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa	Episódio 13	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa
Episódio 6	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa	Episódio 14	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa
Episódio 7	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa	Episódio 15	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa
Episódio 8	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa	Episódio 16	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa

Nº RANDOMIZAÇÃO: \_\_\_\_\_