

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Estudo piloto randomizado e controlado por placebo da terapia hormonal na insônia da pós-menopausa

Autor: Betânia Huber da Silva

Orientação: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Celeste Osório Wender

Co-orientação: Prof. Dr. Denis Martinez

Dissertação de Mestrado

2010

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Estudo piloto randomizado e controlado por placebo da terapia hormonal na insônia da pós-menopausa

Betânia Huber da Silva

Orientação: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Celeste Osório Wender

Dissertação de Mestrado

2010

## Sumário

Agradecimentos.....	5
Lista de símbolos e abreviaturas.....	6
Resumo.....	8
1. Introdução.....	9
2. Revisão da literatura	
2.1 Menopausa/climatério.....	11
2.2 Sintomas do Climatério.....	13
2.3. Sono e Climatério.....	15
2.4 Sono e Hormônios Femininos.....	18
2.5. Efeito hormonal sobre o Sistema Nervoso Central.....	20
2.6 Terapia Hormonal e sono.....	22
2.6.1 Estrogênio.....	22
2.6.2 Estrogênio e Progestogênios.....	23
2.6.3 Estrogênio e Trimegestona.....	24
2.7 Avaliação do sono.....	26
2.7.1 Polissonografia (PSG).....	26
2.7.2 Avaliação subjetiva do sono.....	28

2.8 Questionários aplicados no Climatério.....	31
3. Justificativa.....	33
4. Objetivos.....	34
5. Referências bibliográficas.....	35
Artigo original em Português.....	42
Artigo Original em Inglês.....	59
Anexo 1: Termo de Consentimento .....	76
Anexo 2: Questionário Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh.....	79
Anexo 3: Índice de Kupperman.....	83
Anexo 4: <i>Menopause Rating Scale</i> (MRS).....	84
Anexo 5 : Ficha dos dados coletados.....	85

## Agradecimentos

Agradeço a todos que colaboraram nessa Dissertação. Em especial, à minha orientadora Maria Celeste, pelo incondicional incentivo.

Aos meus filhos Beatriz e Érico.

Lista de símbolos e abreviaturas:

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

LH- Hormônio Luteinizante

REM – Movimento Rápido dos Olhos

TMG – Trimegestona

PSG- Polissonografia

EEG – Eletroencefalografia

EMG – Eletromiografia

EOG – Eletrooculografia

AIH – Índice de Apneia e Hipopneia

BIRADS – Breast Imaging Reporting and Data System

IMC - Índice de Massa Corporal

MRS – *Menopausal Rating Scale*

PSQI – Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

TH – Terapia Hormonal

TSH – Hormônio Estimulador da Tireóide

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar se há melhora na eficiência do sono, medido pela polissonografia e na avaliação subjetiva do sono em mulheres com insônia iniciada no climatério e fogachos. **Delineamento do estudo:** Estudo piloto duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. Foram selecionadas 12 mulheres no climatério com queixa de insônia iniciada nesse período, entre 40 e 60 anos, que preenchiam os critérios de inclusão. As pacientes foram randomizadas para o uso do estradiol 1mg + trimegestona 0,125 mg ou para uso do placebo por 28 dias. Foi aplicado o índice de Kupperman e *Menopause Rating Scale* (MRS) e questionário de Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e realizada polissonografia no dia zero e no 28º dia de tratamento. **Resultados:** houve melhora nos escores do índice de Kupperman e MRS, na eficiência do sono e na qualidade de sono no grupo da Terapia Hormonal. Quando comparamos a eficiência do sono antes e depois do uso de estradiol e trimegestona o valor foi de  $72,1 \pm 4,3$  e  $80 \pm 8$  ( $p=0,041$ ) no grupo que utilizou placebo esses valores foram de  $63,4 \pm 17,7$  e  $81 \pm 10,6$  ( $p=0,066$ ). O valor mediano inicial e final do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh no grupo placebo foi 15(5-18) e 9(2-15), respectivamente ( $p=0,273$ ). No grupo TH a mediana inicial e final foi 9 (0-17) e 2 (0-16) , com valor de  $p=0,027$ , sugerindo uma melhora subjetiva do sono no grupo tratamento. **Conclusões:** Nas pacientes com insônia iniciada na pós-menopausa recente o uso de Estradiol e Trimegestona apresentou melhora estatisticamente significativa na eficiência do sono medida pela polissonografia e na avaliação subjetiva do sono medida pelo Índice de qualidade de sono de Pittsburgh, na comparação dentro do grupo medicamento. Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação intergrupos (provavelmente devido ao pequeno número de participantes.)



## 1. Introdução:

O sono é um processo complexo e vital para o funcionamento saudável dos seres humanos. Queixas e distúrbios relacionados com o sono são prevalentes em mulheres com importantes consequências na saúde. <sup>1</sup>

Em qualquer faixa etária analisada, desde a adolescência até a pós-menopausa, as mulheres têm pouca representatividade nos estudos feitos até hoje sobre o sono e seus distúrbios. <sup>2</sup> Apesar das queixas sobre o sono serem duas vezes mais prevalentes nas mulheres, 75% das pesquisas sobre o sono são conduzidas em homens. <sup>3</sup>

A noção de que o sono e suas consequências clínicas sofrem impacto direto devido à biologia única da mulher (alterações fisiológicas, hormonais e anatômicas relacionadas com o ciclo menstrual, gestação e menopausa) é relativamente recente. <sup>4</sup> A crença de que o sono e suas alterações podem afetar o papel da mulher na família e na sociedade é ainda mais recente, posterior ao ano de 2000. <sup>2</sup>

Além disso, a exposição a fatores estressantes como a síndrome do ninho vazio, ser mãe solteira, cuidar dos pais idosos, ou lidar com a perda de algum familiar podem reduzir a qualidade de sono. <sup>5</sup>

A população brasileira está envelhecendo. Segundo o IBGE, comparando o Censo de 1940 e de 2000, houve um aumento da população na faixa de 15 a 59 anos de 53% em 1940 para 61,8% em 2000. Também houve um aumento da população na faixa superior aos 60 anos de idade: de 4,1% em 1940 para 8,6% em 2000. Se levarmos em conta que um pouco mais da metade dessa população é composta de mulheres, há, a cada ano, maior número de mulheres na perimenopausa e pós-menopausa.

As mulheres passam a sofrer mais de insônia no climatério. <sup>6</sup> Um desafio relevante na prática clínica é tratar essa insônia especificamente relacionada ao climatério. <sup>7</sup>

Dez a quinze por cento das mulheres sofrem de insônia crônica <sup>6</sup> e estes números podem aumentar durante o climatério. <sup>7, 8</sup> A insônia da pós-menopausa frequentemente é considerada como um efeito acompanhante dos sintomas vasomotores. <sup>9</sup>

Existem poucos estudos que avaliam a melhora na qualidade do sono, tanto de maneira objetiva, medido pela polissonografia, quanto subjetiva (pela aplicação de questionários), em mulheres no climatério, antes e depois do uso de terapia hormonal. <sup>10</sup>

## 2. Revisão da Literatura

### 2.1 Menopausa/climatério:

O Climatério é definido como o período de transição da mulher que passa do período reprodutivo para o período não reprodutivo. Essa fase incorpora a perimenopausa (período imediatamente antes da menopausa, quando iniciam as alterações endócrinas, biológicas e clínicas da menopausa) e pode se estender por longos anos. A menopausa natural é definida como a parada definitiva da menstruação. Ela é diagnosticada após 12 meses de amenorréia (ausência de menstruação) sem outras causas patológicas ou fisiológicas associadas. <sup>11</sup>

Os estágios da vida reprodutiva da mulher madura foram subdivididos para sua melhor compreensão (ver figura 1). Após a fase reprodutiva, a mulher entra no período de transição para a menopausa, chamado de perimenopausa, esse período é subdividido em recente e tardio. Sua duração é variável e a principal alteração hormonal é a elevação do hormônio folículo estimulante (FSH). <sup>12</sup> A perimenopausa recente, ou estágio -2, é caracterizada por alterações na duração do ciclo menstrual. Na perimenopausa tardia, ou estágio -1, também ocorrem alterações do ciclo menstrual, essas se caracterizam por intervalos maiores entre os ciclos e períodos de amenorréia maiores de 60 dias. <sup>13, 14</sup> A pós-menopausa recente (estágio +1) compreende os primeiros cinco anos após a parada definitiva da menstruação. Seguinte a ela, vem a pós-menopausa tardia (estágio +2) e essa segue até o final da vida da mulher. <sup>15</sup>

Figura 1

Final Menstrual Period (FMP)

Stages	-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2
Terminology	Reproductive			Menopausal Transition		Postmenopause	
	Early	Peak	Late	Early	Late*	Early*	Late*
Duration of Stage	variable			variable		a	b
						1yr	4yrs
Menstrual Cycles	variable to regular	regular		variable cycle length (>7 days different from normal)	>2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥ 60 days)	Amen. x 12mos	none
Endocrine	normal FSH		↑ FSH	↑ FSH		↑ FSH	

\*Stages most likely to be characterized by vasomotor symptoms

Adapted from Menopause Practice: A Clinician's Guide available at: <http://www.menopause.org/educmaterials/cliniciansguide/cliniciansguidetoc.htm>

Estágios da Vida Reprodutiva da mulher- *Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)* <sup>15</sup>

No climatério, há diminuição dos folículos ovarianos e como conseqüência, diminuição na secreção do estrogênio e da progesterona principalmente. Há também diminuição na secreção da inibina B e hormônio antimulleriano. Em resposta a essa falência ovariana primária, há secreção aumentada de FSH (hormônio folículo estimulante) e LH (hormônio luteinizante) secretados pela hipófise. <sup>16</sup>

## 2.2 Sintomas do Climatério

O principal sintoma relacionado à menopausa são os sintomas vasomotores, incluindo os fogachos e os suores noturnos.<sup>17</sup> Os fogachos variam de frequência e intensidade e podem durar desde segundos até 5 minutos. Para várias mulheres, eles interferem com suas atividades diárias ou com o sono e há necessidade de tratamento para alívio dos mesmos. Os mecanismos envolvendo os sintomas vasomotores não são completamente compreendidos. A teoria atualmente mais aceita é que a concentração mais baixa de estrogênio diminua a concentração de endorfina no hipotálamo, que aumenta a secreção de noradrenalina e serotonina. Esses neurotransmissores alteram as informações no centro termorregulatório hipotalâmico ocasionando perdas de calor inapropriadamente.<sup>13, 14, 18-20</sup> Outros sintomas que ocorrem nessa fase de vida da mulher são alterações de humor (irritabilidade e/ou depressão) queixas urinárias (perda de urina ou aumento da frequência urinária), e ressecamento vaginal.<sup>21</sup> Sua prevalência varia conforme a fase do climatério em que essa mulher se encontra.<sup>22</sup> Problemas com o sono e sintomas somáticos são associados ao climatério e trazem prejuízo à qualidade de vida das mulheres, levando-as a procurar ajuda para alívio dos mesmos.<sup>23</sup>

A prevalência dos sintomas climatéricos também varia de acordo com a etnia e cultura da população estudada.<sup>24</sup> Um estudo norteamericano de 2004 evidenciou que as mulheres de origem negra e hispânica têm mais sintomas vasomotores quando comparadas às mulheres de origem asiática.<sup>25</sup>

Já foi descrito que até 80% das mulheres terão sintomas vasomotores durante algum período da peri ou pós-menopausa.<sup>17</sup>

Woods realizou um trabalho de revisão com estudos de base populacional em mulheres na perimenopausa para verificar a prevalência dos sintomas durante esse período. Ela verificou que à medida que se aproxima a menopausa e principalmente nos dois primeiros anos subseqüentes à mesma, a prevalência de fogachos pode variar de 33 a 63%, e na pós-menopausa a prevalência de

fogachos pode chegar a 79%. Nesse mesmo estudo, as autoras verificaram que há aumento da prevalência de sintomas sexuais, dentre eles diminuição do desejo sexual e dispareunia bem como aumento na prevalência de problemas urinários, como perda involuntária de urina. Também foi constatado que a prevalência de distúrbio do sono subiu de 31% nas mulheres em fase reprodutiva, para 45% para as mulheres que estavam nos primeiros três anos da pós-menopausa. <sup>26</sup>

### 2.3 Sono e Climatério:

Muitos estudos epidemiológicos já demonstraram que há aumento dos distúrbios do sono durante a menopausa. <sup>6, 27, 28</sup>

Um estudo sueco publicado em 2002 com 5720 homens e mulheres saudáveis, cujo objetivo era avaliar a relação entre distúrbios do sono e fatores relacionados ao trabalho e estilo de vida concluiu que alta demanda de trabalho e necessidade de esforço físico no trabalho são fatores de risco para uma pior qualidade de sono. Esse mesmo estudo concluiu que: idade avançada (mais de 45 anos), sexo feminino, alto índice de massa corporal e sedentarismo foram fatores de risco para uma pior qualidade de sono. <sup>1</sup>

As queixas com relação ao sono no climatério podem englobar diversos fatores. Elas podem ser associadas aos fogachos, apneia do sono, síndrome das pernas inquietas, depressão e sintomas de fibromialgia. <sup>27</sup>

Entretanto, o sintoma mais freqüentemente associado aos problemas de sono na menopausa são os sintomas de instabilidade vasomotora, os fogachos. Mulheres na perimenopausa que apresentam sintomas vasomotores têm maior risco de apresentarem insônia e depressão associadas. Em estudo que avaliou a associação entre sintomas vasomotores severos e insônia, foi verificada uma prevalência de insônia severa de 36,5% nas mulheres na pré-menopausa, 56,6% em mulheres na perimenopausa e de 50,7% nas mulheres na pós-menopausa. <sup>9</sup>

Outro estudo avaliou a freqüência e severidade dos fogachos e distúrbios do sono em 217 mulheres na pós-menopausa com fogachos. Foi verificado que a freqüência de fogachos de severos a moderados foi associada de forma gradual com a severidade da insônia e as medidas objetivas de vigília noturna e despertares noturnos longos. Não houve evidência de associação entre a freqüência da severidade dos fogachos de

moderados a severos e tempo total de sono, latência do sono e eficiência do sono.<sup>28</sup>

O estudo Wisconsin, porém, discorda da hipótese de que o climatério piora a qualidade do sono. Ele avaliou uma coorte de mulheres na pré-menopausa, na perimenopausa e na pós-menopausa, e tinha como principal desfecho avaliar objetivamente medidas da qualidade de sono. Todas as participantes dormiram uma noite em laboratório e foram submetidas à polissonografia e a questionários sobre a qualidade de sono. Das 589 participantes, 59% estavam na pré-menopausa, (média de idade 41,6 anos), 8% na perimenopausa (média de idade 48,3 anos) e 31% na pós-menopausa (média de idade 55,2 anos). Quinze por cento da amostra utilizava terapia hormonal. Na média, as mulheres dormiram 374 minutos (intervalo 240-581 minutos). Comparando-as com a distribuição típica de tempo de sono por estágios em adultos, as mulheres estudadas apresentaram um estágio 1 levemente maior e estágio de sono REM levemente menor, mas todos os valores foram dentro dos parâmetros normais. Neste trabalho, as medidas objetivas de qualidade do sono não foram piores para as mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa comparando-as com as mulheres na pré-menopausa. Ao contrário, as mulheres na pós-menopausa, apresentaram uma melhor arquitetura do sono, enquanto que as mulheres na pré-menopausa apresentaram pior arquitetura do sono. Baseado na questão subjetiva do sono nessas pacientes, as mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa estavam mais insatisfeitas com sua qualidade de sono quando comparadas às mulheres na pré-menopausa. Quando comparadas às mulheres na pré-menopausa, as mulheres na peri e pós-menopausa apresentavam um risco duas vezes maior ( $p < 0,05$ ) de relatarem estarem *nunca* ou *raramente* satisfeitas com seu sono. A importância da comparação para os autores, não foi só pela melhor qualidade de sono pelas medidas objetivas nessa coorte de pacientes na pós-menopausa, mas também por encontrar evidência estatística contra a hipótese de que a menopausa piora a qualidade de sono das mulheres.<sup>29</sup> Porém, devemos considerar que as pacientes desse estudo, obedeciam ao critério de inclusão de terem apresentado menopausa há mais



de três anos e, portanto, já haviam passado pelo período mais crítico de insônia associada ao climatério.

Quando comparamos mulheres na pós-menopausa com fogachos às pacientes sem fogachos, as primeiras parecem ter sono menos eficiente com menor tempo de sono REM e mais despertares noturnos.<sup>30</sup>

Mulheres no climatério com sintomas vasomotores e deprimidas dormem pior quando comparadas às mulheres com sintomas vasomotores, mas sem depressão associada. O estudo publicado em 2009 demonstrou que as pacientes com fogachos e depressão associada ficam menos tempo total na cama ( $p=0,001$ ), tem menos tempo de sono total ( $p=0,008$ ), tem maior latência ao sono ( $p=0,03$ ) e houve uma tendência para que esses pacientes apresentassem uma menor eficiência do sono ( $p=0,09$ ), quando comparadas às mulheres somente com fogachos. Nesse estudo, as mulheres deprimidas relataram pior qualidade de sono pelo Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh ( $p=0,001$ ).<sup>31</sup>

## 2.4 Sono e Hormônios Femininos:

A associação entre hormônios femininos e sono vem sendo mais estudada na última década.

As alterações hormonais que precedem a menopausa (parada definitiva da menstruação por 12 meses) podem iniciar de sete a dez anos antes da mesma. Durante esse período, há diminuição importante no número de folículos primordiais no ovário acarretando em flutuações nos hormônios do eixo hipotálamo-hipófise <sup>34, 35</sup> Há queda no nível de estradiol e inibina B e aumento no nível de FSH (Hormônio Folículo Estimulante) e mais gradualmente nos níveis de LH (Hormônio Luteinizante). <sup>32-34</sup> Outro hormônio que diminui devido à redução no número dos folículos primordiais é o hormônio anti-mulleriano, ele é um marcador importante da reserva ovariana.

35

O estudo SWAN Sleep I (Study of Women's Health Across the Nation), publicado em 2008, foi um estudo transversal multicêntrico que avaliou o sono e a variação hormonal de 370 mulheres (328 na pré e perimenopausa e 42 na pós-menopausa). A conclusão foi de que quanto maior a taxa de variação do FSH, maior a porcentagem de sono delta (estágio 3+4), maior o tempo total dormindo, e maiores queixas com relação ao sono medidas pelo Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh. A eficiência do sono foi significativamente menor nas pacientes que tiveram uma variação de FSH mais lenta, ou seja, quanto menor o aumento de FSH, melhor a eficiência do sono das pacientes. A variação do nível de estradiol, ao longo dos sete anos desse trabalho, foi menor quando comparado a variação no nível de FSH. Um nível sérico de estradiol alto na medida inicial estava associado a uma melhor qualidade de sono avaliado pelo PSQI (Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh) e o declínio no nível de estradiol foi associado à pior qualidade de sono ao final do estudo. <sup>36</sup>

Pien, G. acompanhou 436 mulheres com 35 a 47 anos por um período de oito anos. Um dos objetivos desse estudo era verificar associação entre hormônios femininos e qualidade de sono. Os autores concluíram que mulheres com fogachos, mais sintomas depressivos e baixos níveis de inibina B (hormônio de produção ovariana, cujo declínio precede a diminuição de estradiol, utilizado como um marcador precoce da menopausa), em qualquer estágio do climatério, tinham mais risco de apresentarem pior qualidade do sono. Eles não encontraram associação entre qualidade de sono e níveis de FSH, LH ou estradiol. <sup>37</sup>

Já em um estudo transversal foi avaliada a relação entre os hormônios sexuais femininos e o sono em mulheres na pós-menopausa. Foram selecionadas 10 mulheres na pós-menopausa com média de idade  $65 \pm 5$  anos e avaliadas em três noites consecutivas em laboratório, duas para adaptação e a terceira na qual foi realizada a polissonografia e coleta de sangue via cateter para medidas hormonais. Esse estudo concluiu que, menores níveis séricos de estradiol e maiores níveis séricos de hormônio luteinizante (LH) estavam significativamente associados com piores índices de qualidade de sono medidos pela polissonografia. <sup>38</sup>

## 2.5-Efeito hormonal sobre o Sistema Nervoso Central

O papel dos hormônios sexuais não está limitado às funções reprodutivas. A identificação de receptores de estrogênio, progesterona e androgênio em numerosas regiões do Sistema Nervoso Central, indica que os esteróides sexuais são de fundamental importância na neurobiologia feminina. <sup>39-41</sup>

Foi demonstrado que o estradiol possui um efeito excitatório no humor (euforia, ansiedade e efeitos antidepressivos), na cognição, nas respostas sensoriais e nas atividades motoras. Um dos mecanismos celulares que contribuem para o efeito excitatório do estradiol é sua habilidade de aumentar rapidamente as respostas neuronais ao neurotransmissor excitatório glutamato. <sup>42-44</sup> Estudos anatômicos demonstraram que o estradiol aumenta a intensidade do impulso excitatório neuronal na região do hipocampo. <sup>45</sup>

A progesterona possui efeitos que são, geralmente, contrários aos produzidos pelo estradiol. Aumento nos níveis de progesterona é correlacionado com efeitos depressivos. <sup>45</sup>

Ao longo do ciclo menstrual, o estradiol parece desenvolver efeito excitatório, tanto agudo quanto crônico. Em contraste, na fase lútea, quando há uma rápida elevação nos metabólitos da progesterona, esses parecem ocasionar, de forma aguda, respostas inibitórias ao sistema límbico até sua gradual diminuição. <sup>45</sup>

A queda dos hormônios gonadais que ocorre no climatério pode determinar alterações no sistema nervoso central como alterações de humor, diminuição da libido e distúrbios cognitivos. <sup>39, 40</sup>

Alterações de humor, depressão, insônia, cefaléia e enxaqueca estão relacionadas com alterações no sistema límbico que ocorre no climatério. Em mulheres na pós-menopausa, alterações nos centros serotoninérgicos e noradrenérgicos podem explicar essas alterações de humor. <sup>39</sup>. A diminuição na síntese de peptídeos opióides, que ocorre no climatério, também

desempenha um importante papel nas alterações de humor, no comportamento e na percepção da dor. <sup>46</sup>

A reposição hormonal, na maioria das vezes, ao normalizar os níveis desses neurotransmissores, melhora o humor e os demais distúrbios associados. <sup>47</sup>

## 2.6 Terapia Hormonal e sono:

### 2.6.1 Estrogênio:

O uso de estrogênio para tratamento dos sintomas climatérios, principalmente para alívio dos fogachos, vem sendo administrado há muitos anos.<sup>48-50</sup> É a alternativa mais eficaz para o tratamento dos fogachos<sup>22</sup> e uma alternativa que vem sendo estudada para o tratamento da insônia no climatério.

10, 51-53

Em um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo publicado em 1993, 62 mulheres na pós-menopausa, entre 47 a 65 anos, foram randomizadas para uso de estrogênio ou placebo por três meses, seguido de um período de um mês de apenas placebo para “*washout*” seguido de mais três meses de placebo ou estrogênio. O tipo de medicação transdérmica utilizada variou de acordo com a idade das pacientes, a dosagem de estradiol foi semelhante nos dois grupos e equivalente a 50 mcg/dia. As mulheres com menos de 56 anos utilizaram via percutânea (Estrogel® 2,5g/d) e acima de 55 anos usaram a via transdérmica (Evorel® 50µg/24h). O uso de estradiol se mostrou eficaz na melhora da qualidade do sono devido à diminuição dos despertares noturnos quando comparado ao uso de placebo; também se mostrou eficaz para alívio dos fogachos, suores noturnos, queixas com o sono e cefaléia. Porém, entre as usuárias de estradiol não houve melhora no tempo total de sono, na latência ao sono e na eficiência do sono (a percentagem de tempo dormindo sobre o tempo total no leito) quando comparadas às usuárias de placebo. É importante ressaltar, porém, que todas as pacientes apresentavam eficiência do sono maior de 90% previamente ao uso do estradiol ou placebo, apresentando pouca margem para melhora após a intervenção.<sup>53</sup>

## 2.6.2 Estrogênio e Progestogênios:

O uso da terapia hormonal melhora a qualidade de sono das pacientes no climatério. <sup>54</sup> O uso de estrogênio associado à progesterona ou acetato de medroxiprogesterona apresentou melhora na avaliação subjetiva da qualidade de sono quando comparados ao uso do placebo. Foi o que demonstrou o estudo com 60 pacientes na pós-menopausa com idades entre 45 e 55 anos randomizadas para uso de placebo ou de estrogênios conjugados 0,3 mg associados com acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg ou progesterona micronizada natural 100mg por 12 semanas com avaliação dos sintomas climatéricos através da Escala de Greene. As pacientes em uso do medicamento ativo desconheciam qual tipo de progestogênio estavam em uso.

51

Em um estudo transversal italiano publicado em 2005, com 2428 participantes em uso de terapia hormonal via transdérmica de estrogênio com ou sem progesterona associada e pacientes com uso via oral de estrogênios, com ou sem progesterona associada, quando comparadas a não usuárias de terapia hormonal, apresentaram menor dificuldade em iniciar o sono. As não usuárias de terapia hormonal, mais freqüentemente, relataram pior qualidade de sono, necessidade maior de tempo de sono e problemas para iniciar o sono.

10

Porém, nem todos os estudos que avaliaram terapia hormonal no climatério mostram benefícios no sono.

Um ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado com placebo sobre uso da terapia hormonal para melhora da qualidade de sono em 17 pacientes na pré-menopausa com idade entre 45 e 51 anos e 18 pacientes na pós-menopausa com idade entre 58 e 70 anos, não evidenciou eficácia. O grupo de mulheres na pré-menopausa foi randomizado para uso de placebo (n=8) ou 2mg de valerato estradiol por 16 dias seguido de 2mg de valerato estradiol associado a 1mg de noretisterona por 12 dias (n=9). O grupo de mulheres na pós-menopausa foi randomizado para uso de placebo (n=9) ou

2mg de valerato de estradiol associado com 0,7mg de noretisterona contínuo (n=9). Ao final dos seis meses de tratamento, as mulheres na pré-menopausa que receberam estrogênio e noretisterona, tiveram mais despertares noturnos no Estágio 1 do sono. As mulheres na pós-menopausa que utilizaram hormônio tiveram maior número de despertares noturnos, quando comparadas ao grupo placebo correspondente. Entretanto, esse trabalho não incluiu pacientes com queixa de insônia. Na primeira polissonografia, as pacientes já apresentavam eficiência do sono maior que 80 %, exceto as pacientes na pós-menopausa que receberam terapia hormonal, apresentavam eficiência do sono 78,7%. Na avaliação subjetiva do sono, com a aplicação do *Basic Nordic Sleep Questionnaire*, o grupo de pacientes na pré-menopausa, não atingiu o valor para serem consideradas insones, tanto prévio à intervenção, quanto após a mesma. <sup>52</sup>

### 2.6.3 Trimegestona (TMG):

A associação de estrogênio e progestogênio já se mostrou efetiva no alívio dos sintomas do climatério <sup>55</sup>. Entretanto, devido à tendência da progesterona e dos progestogênios de interagir com outros receptores esteróides além do da progesterona, como de glicocorticóides e mineralocorticóides, e afetar outros órgãos, a adição do progestogênio pode levar a efeitos secundários não desejados como depressão, aumento de peso, irritabilidade e retenção de líquidos. <sup>56, 57</sup>

A trimegestona (TMG) é um derivado da 19-norprogesterona para uso clínico. É um metabólito ativo da promegestona e possui uma forte ação progestogênica. <sup>58</sup> Em mulheres na pós-menopausa saudáveis regimes contínuos combinando 2mg de 17β-estradiol com 0,5 mg ou 0,25 mg de TMG possuem efeito similar quando comparados com 2mg de valerato de estradiol/0,5 mg de norgestrel no tratamento dos sintomas do climatério. Para problemas com o sono, o uso de 1mg de 17β estradiol associado a 0,125 TMG



foi significativamente melhor quando comparado com 1 mg 17  $\beta$  estradiol associado a 0,5 mg de acetato de noretisterona nos ciclos 3 e 9 de uso. <sup>60</sup>

## 2.7 Avaliação do sono:

Há duas maneiras principais de avaliação do sono. A avaliação objetiva tem seu padrão ouro na polissonografia e para se avaliar o sono de forma subjetiva, se faz aplicação de questionários.

### 2.7.1 Polissonografia (PSG):

A PSG é realizada da seguinte maneira: são colocados eletrodos de eletroencefalograma (EEG) (F4-A1, C4-A1 e O2-A1), eletrooculograma (EOG) e eletromiograma (EMG). As voluntárias chegam ao laboratório do sono entre 20:00 e 21:00 horas e são liberadas entre 7:00 e 9:00 horas. Questionários-padrão do pré-sono são preenchidos e os eletrodos do EEG colocados. Às 23:00 horas as luzes são apagadas e o registro da PSG começa. Depois do despertar é realizado procedimento completo de testes.

Os traçados de polissonografia são analisados em períodos de 30 segundos por técnicos experientes, e revisado por um especialista do sono de acordo com os critérios de Rechtschaffen e Kales.<sup>59</sup>

As variáveis estudadas são: tempo total de sono, a percentagem de cada estágio do sono dentro do período total do sono, latências aos estágios N1, N2, N3 e sono REM. O período do sono começa com a primeira ocorrência do estágio 2 do sono ou do sono REM, por pelo menos uma época de 30 segundos, e termina com o primeiro despertar ou com a primeira época do estágio 1 não seguido por sono mais profundo até o acender das luzes.

## Definições:

→ Latência ao sono é o tempo entre o apagar das luzes e a primeira época do estágio 2.

→ Tempo total de sono é o tempo dentro do período de sono em que não se registra despertares.

→ A eficiência do sono é definida pela percentagem de sono total dentro do tempo total de procedimento.

A eficiência do sono (ES) é calculada como tempo total dormindo dividido pelo tempo total de procedimento (ou tempo total no leito) em percentagem (%ES). Calcula-se percentagem de tempo de sono em sono REM (%REM), percentagem de tempo em sono de ondas lentas (%SOL) e percentagem de vigília após o início do sono (%VAIS).

→ Despertares longos são definidos como períodos de vigília sem presença de estágios N2, N3 ou REM por 5 minutos ou mais.

→ Despertares breves são definidos como períodos com ondas alfa no EEG e, em sono REM, aumento da atividade de EMG por 3 até 15 segundos..

→ *Apneias*: Diminuição na amplitude do fluxo aéreo a menos de 10% do basal por pelo menos 10 segundos.

→ *Hipopneias*: Diminuição na amplitude do fluxo aéreo a menos de 70% do basal, por pelo menos 10 segundos, associada com dessaturação > 3% ou com despertar.

*Índice de apneia e hipopneia (IAH)*: Número total de apneias e hipopneias divididos pelas horas de sono.

### 2.7.2 Avaliação subjetiva do sono

Segundo a Academia Americana da Medicina do Sono, em um artigo publicado em 2004, <sup>60</sup> os critérios para diagnóstico de insônia são:

A) o indivíduo apresenta uma ou mais das seguintes queixas:

→ dificuldade em iniciar o sono;

→ dificuldade em manter o sono;

→ despertar muito cedo ou

→ sono cronicamente não reparador e ruim em qualidade.

B) Essas dificuldades com o sono ocorrem mesmo que o indivíduo esteja num ambiente propício para o sono.

C) Ao menos uma das queixas diurnas relacionadas com uma má qualidade de sono à noite:

→ fadiga;

→ problemas com memória, concentração e atenção;

→ baixo rendimento no trabalho ou escola;

→ alteração de humor/irritabilidade;

→ sonolência diurna;

→ diminuição da motivação, energia;

→ propensão a erros, acidentes no trabalho ou enquanto dirigindo;

→ cefaléia tensional e/ou sintomas gastrointestinais devido à falta de sono;

→preocupações com o sono.

Para a avaliação subjetiva do sono podemos empregar questionários padronizados e validados.

Exemplos de questionários que podemos utilizar são: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh <sup>61</sup>, Insomnia Severity Index <sup>62</sup>, e Basic Nordic Sleep Questionnaire. <sup>63</sup>

O *Basic Nordic Sleep Questionnaire* é um questionário padronizado criado em 1988 para ser aplicado, principalmente, nos países nórdicos. Sua principal diferença comparado a outros questionários sobre o sono é a escala de 1 a 5 pontos evidenciando com que freqüência determinado acontecimento ocorre por dia ou por noite. Esse questionário não é validado para o português. <sup>63</sup>

O *Insomnia Severity Index* é um questionário validado em inglês e auto-aplicável que quantifica a percepção do paciente sobre sua insônia. Tem como objetivo avaliar os sintomas subjetivos e as conseqüências da insônia nas atividades diárias, assim como as preocupações acarretadas pela mesma. O questionário é composto por sete itens que investigam sobre o início do sono e a manutenção do mesmo (despertares noturnos e muito cedo pela manhã), satisfação com o padrão de sono, interferência nas atividades diárias e grau de preocupação atribuído a problemas com o sono. A cada item é atribuído um valor numa escala de 0± 4 e o escore total varia de 0 a 28. Um escore mais alto sugere pior insônia. A aplicação do questionário demora menos de 5 minutos e a quantificação do mesmo, menos de 1 minuto. <sup>62</sup>

Outro questionário que podemos aplicar para avaliarmos a qualidade de sono das pacientes é o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, que foi traduzido e validado para o português brasileiro. <sup>61</sup> Ele foi desenvolvido para fornecer informações confiáveis, válidas e padronizadas para a qualidade de sono, para diferenciar os “bons” e “maus” dormidores e para fornecer um índice que seja fácil e prático de ser utilizado pelos médicos e pesquisadores.

Esse questionário consiste em 19 perguntas pessoais e cinco perguntas ao parceiro de quarto, porém essas cinco perguntas são apenas para informações adicionais ao pesquisador. Esses dezenove itens são agrupados em sete componentes, cada um recebe um escore de zero a três. Os sete componentes do questionário são versões padronizadas de áreas que são geralmente investigadas em pacientes com queixas com o sono. São elas: qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono habitual, distúrbios do sono, uso de medicamentos para dormir e disfunções durante o dia. Os sete componentes são depois somados e se obtém um escore global que varia de 0 a 21. Os escores mais altos indicam uma pior qualidade de sono. <sup>64</sup>

## 2.8 Questionários aplicados no climatério:

Muitos métodos já foram desenvolvidos para avaliar os sintomas no climatério, mas poucos são padronizados, válidos e confiáveis. Alguns métodos são baseados nas queixas das pacientes como a presença, severidade e frequência de sintomas individuais, como os fogachos. Outros métodos utilizam escores cumulativos, baseados em escalas de sintomas que estão mais frequentemente relacionados com o climatério, como alterações de humor, cognição, qualidade de vida, sexualidade e sintomas somáticos. Exemplos são *The Green Climacteric Scale*, *Índice de Kupperman* e *Menopause Specific Quality of Life Questionnaire*.<sup>22</sup>

O Índice de Kupperman é um questionário no qual<sup>65, 65</sup> são graduados como leve, moderado e intenso os seguintes sintomas: vasomotores, parestesia, insônia, nervosismo, tristeza, vertigem, fraqueza, artralgia/mialgia, cefaléia, palpitação, formigamento. Cada sintoma recebe uma pontuação de acordo com sua frequência e severidade e esse valor é multiplicado pelos seguintes valores de conversão: vasomotores (x4), parestesia (x2), distúrbios do sono (x2), irritabilidade (x2), depressão (x1), vertigem (x1), fadiga (x1), artralgia/mialgia (x1), cefaléia (x1) e palpitação (x1). Os valores são somados e são catalogados de acordo com os escores globais resultantes: leve (somatório dos valores até 19), moderado (entre 20 e 35) e grave (maior que 35).

Outro questionário validado para a população brasileira no climatério é o “*Menopause Rating Scale*”<sup>66, 67</sup> no qual são abordados sintomas psicossociais (depressão, irritabilidade, ansiedade e exaustão/esgotamento físico e mental), somato-vegetativos como fogachos, palpitações, taquicardias, problemas com o sono, dores articulares e musculares e disfunções urogenitais (problemas sexuais, problemas urinários, secura vaginal). De acordo com a severidade dos sintomas eles são pontuados de zero a quatro. Ao final, se faz a soma de cada sintoma e se obtém a

graduação variando de zero a 44 pontos sendo a paciente assintomática a muito sintomática respectivamente.



### 3. Justificativa

A prevalência de insônia no climatério é relativamente alta e pode variar de 28% a 63% nas mulheres na pós-menopausa. <sup>68, 69</sup>

Poucos estudos avaliaram de maneira objetiva o comportamento da qualidade de sono de pacientes com insônia no climatério após o uso de terapia hormonal. <sup>70</sup>

Há necessidade de compararmos se há melhora na qualidade de sono de forma subjetiva e objetiva das pacientes no climatério pelo uso da terapia hormonal.

#### 4. Objetivos

Os objetivos desse estudo são:

- Avaliar se há melhora no tempo total de sono, no número de despertares noturnos, na latência ao sono e na eficiência do sono, medidos pela polissonografia de mulheres pós menopáusicas com insônia de início na perimenopausa, tratadas com 1mg de estradiol associado com 0,125mg de trimegestona por 28 dias, comparadas com uso do placebo
- Verificar se há melhora na avaliação subjetiva do sono dessas mulheres, medida pelo questionário Índice de qualidade de sono de Pittsburgh
- Avaliar se há melhora nos sintomas climatéricos medidos através dos questionários Índice de Kupperman e *Menopause Rating Scale*

## 5. Reference List

1. Akerstedt T, Knutsson A, Westerholm P, Theorell T, Alfredsson L, Kecklund G. Sleep disturbances, work stress and work hours: a cross-sectional study. *J Psychosom Res* 2002;53(3):741-748.  
Ref ID: 1
2. Ganschow PS, Jacobs EA, Mackinnon J, Charney P. Update in women's health. *J Gen Intern Med* 2009;24(6):765-770.  
Ref ID: 2
3. Moe KE. Reproductive hormones, aging, and sleep. *Semin Reprod Endocrinol* 1999;17(4):339-348.  
Ref ID: 24
4. Lee KPhDRN1aMHKMD2. women and sleep. *JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH* 17[7].  
Ref Type: Generic  
Ref ID: 39
5. Shaver JL. Women and sleep. *Nurs Clin North Am* 2002;37(4):707-718.  
Ref ID: 26
6. Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyer PM. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause* 2003;10(1):19-28.  
Ref ID: 3
7. Smith S, Sullivan K, Hopkins W, Douglas J. Frequency of insomnia report in patients with obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep Med* 2004;5(5):449-456.  
Ref ID: 4
8. Meeuwssen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 2002;41(1):35-43.  
Ref ID: 6
9. Ohayon MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med* 2006;166(12):1262-1268.  
Ref ID: 7
10. Sarti CD, Chiantera A, Graziottin A et al. Hormone therapy and sleep quality in women around menopause. *Menopause* 2005;12(5):545-551.  
Ref ID: 25
11. Sherman S. Defining the menopausal transition. *Am J Med* 2005;118 Suppl 12B:3-7.  
Ref ID: 8

12. Randolph JF, Jr., Crawford S, Dennerstein L et al. The value of follicle-stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):3034-3040.  
Ref ID: 66
13. Dudley EC, Hopper JL, Taffe J, Guthrie JR, Burger HG, Dennerstein L. Using longitudinal data to define the perimenopause by menstrual cycle characteristics. *Climacteric* 1998;1(1):18-25.  
Ref ID: 67
14. Taffe JR, Dennerstein L. Menstrual patterns leading to the final menstrual period. *Menopause* 2002;9(1):32-40.  
Ref ID: 68
15. Soules MR, Sherman S, Parrott E et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001;4(4):267-272.  
Ref ID: 52
16. Jonathan S Berek. *Novak's Gynecology*. 14th ed. 2006.  
Ref ID: 50
17. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005;142(12 Pt 1):1003-1013.  
Ref ID: 11
18. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22(3):293-312.  
Ref ID: 69
19. 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(8):2354-2358.  
Ref ID: 70
20. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(1):66-70.  
Ref ID: 71
21. Avis NE, Brockwell S, Colvin A. A universal menopausal syndrome? *Am J Med* 2005;118 Suppl 12B:37-46.  
Ref ID: 72
22. Nelson HD. Menopause. *Lancet* 2008;371(9614):760-770.  
Ref ID: 46
23. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Donnelly V. Health care-seeking for menopausal problems. *Climacteric* 2003;6(2):112-117.  
Ref ID: 12
24. Melby MK, Lock M, Kaufert P. Culture and symptom reporting at menopause. *Hum Reprod Update* 2005;11(5):495-512.  
Ref ID: 73

25. Gold EB, Block G, Crawford S et al. Lifestyle and demographic factors in relation to vasomotor symptoms: baseline results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004;159(12):1189-1199.  
Ref ID: 13
26. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med* 2005;118 Suppl 12B:14-24.  
Ref ID: 14
27. Eichling PS, Sahni J. Menopause related sleep disorders. *J Clin Sleep Med* 2005;1(3):291-300.  
Ref ID: 17
28. Ensrud KE, Stone KL, Blackwell TL et al. Frequency and severity of hot flashes and sleep disturbance in postmenopausal women with hot flashes. *Menopause* 2009;16(2):286-292.  
Ref ID: 18
29. Young T, Rabago D, Zgierska A, Austin D, Laurel F. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2003;26(6):667-672.  
Ref ID: 19
30. Woodward S, Freedman RR. The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep. *Sleep* 1994;17(6):497-501.  
Ref ID: 60
31. Joffe H, Soares CN, Thurston RC, White DP, Cohen LS, Hall JE. Depression is associated with worse objectively and subjectively measured sleep, but not more frequent awakenings, in women with vasomotor symptoms  
1. *Menopause* 2009;16(4):671-679.  
Ref ID: 85
32. Rousseau ME. Women's midlife health. Reframing menopause. *J Nurse Midwifery* 1998;43(3):208-223.  
Ref ID: 34
33. Metcalf MG, Donald RA. Fluctuating ovarian function in a perimenopausal women. *N Z Med J* 1979;89(628):45-47.  
Ref ID: 77
34. Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, Newton JR, Oram DH, Studd JW. Hormonal profiles after the menopause. *Br Med J* 1976;2(6039):784-787.  
Ref ID: 79
35. Lambalk CB, van DJ, de Koning CH, Broekmans FJ. Testing ovarian reserve to predict age at menopause. *Maturitas* 2009;63(4):280-291.  
Ref ID: 53
36. Sowers MF, Zheng H, Kravitz HM et al. Sex steroid hormone profiles are related to sleep measures from polysomnography and the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep* 2008;31(10):1339-1349.  
Ref ID: 31

37. Pien GW, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis TL. Predictors of sleep quality in women in the menopausal transition. *Sleep* 2008;31(7):991-999.  
Ref ID: 35
38. Murphy PJ, Campbell SS. Sex hormones, sleep, and core body temperature in older postmenopausal women. *Sleep* 2007;30(12):1788-1794.  
Ref ID: 32
39. Genazzani AR, Petraglia F, Purdy RH. The brain: source and target for sex steroid hormones. The Parthenon Publishing Group; 1996.  
Ref ID: 61
40. Speroff L, Glass RH, Kase NH. Clinical gynecological endocrinology and infertility. 15th ed. Williams and Wilkins; 1995.  
Ref ID: 62
41. Alonso-Solis R, Abreu P, Lopez-Coviella I et al. Gonadal steroid modulation of neuroendocrine transduction: a transynaptic view. *Cell Mol Neurobiol* 1996;16(3):357-382.  
Ref ID: 80
42. Smith SS, Waterhouse BD, Woodward DJ. Sex steroid effects on extrahypothalamic CNS. I. Estrogen augments neuronal responsiveness to iontophoretically applied glutamate in the cerebellum. *Brain Res* 1987;422(1):40-51.  
Ref ID: 81
43. Smith SS, Waterhouse BD, Woodward DJ. Locally applied estrogens potentiate glutamate-evoked excitation of cerebellar Purkinje cells. *Brain Res* 1988;475(2):272-282.  
Ref ID: 82
44. Wong M, Moss RL. Patch-clamp analysis of direct steroidal modulation of glutamate receptor-channels. *J Neuroendocrinol* 1994;6(3):347-355.  
Ref ID: 83
45. Smith SS, Woolley CS. Cellular and molecular effects of steroid hormones on CNS excitability. *Cleve Clin J Med* 2004;71 Suppl 2:S4-10.  
Ref ID: 59
46. Yen SSC, Jaffe RB. Reproductive endocrinology. W.B. Sonders Company; 1991.  
Ref ID: 63
47. Ditkoff EC, Crary WG, Cristo M, Lobo RA. Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991;78(6):991-995.  
Ref ID: 64
48. Welton AJ, Vickers MR, Kim J et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1190.  
Ref ID: 40

49. Limouzin-Lamothe MA, Mairon N, Joyce CR, Le GM. Quality of life after the menopause: influence of hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(2):618-624.  
Ref ID: 41
50. Daly E, Gray A, Barlow D, McPherson K, Roche M, Vessey M. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *BMJ* 1993;307(6908):836-840.  
Ref ID: 42
51. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B et al. Effects of low-dose, continuous combined hormone replacement therapy on sleep in symptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 2005;50(2):91-97.  
Ref ID: 36
52. Kalleinen N, Polo O, Himanen SL, Joutsen A, Polo-Kantola P. The effect of estrogen plus progestin treatment on sleep: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in premenopausal and late postmenopausal women. *Climacteric* 2008;11(3):233-243.  
Ref ID: 38
53. Polo-Kantola P, Erkkola R, Irjala K, Pullinen S, Virtanen I, Polo O. Effect of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: a randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999;71(5):873-880.  
Ref ID: 37
54. Owens JF, Matthews KA. Sleep disturbance in healthy middle-aged women. *Maturitas* 1998;30(1):41-50.  
Ref ID: 16
55. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes  
2. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002978.  
Ref ID: 86
56. Skouby SO. The rationale for a wider range of progestogens. *Climacteric* 2000;3 Suppl 2:14-20.  
Ref ID: 56
57. Sherwin BB. Progestogens used in menopause. Side effects, mood and quality of life. *J Reprod Med* 1999;44(2 Suppl):227-232.  
Ref ID: 57
58. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2008;61(1-2):171-180.  
Ref ID: 54
59. Rechtschaffen AKa. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subject*. Washington DC: 1968.  
Ref ID: 48

60. Edinger JD, Bonnet MH, Bootzin RR et al. Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group. *Sleep* 2004;27(8):1567-1596.  
Ref ID: 45
61. Buysse DJ, Reynolds CF, III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28(2):193-213.  
Ref ID: 20
62. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2(4):297-307.  
Ref ID: 43
63. Partinen M, Gislason T. Basic Nordic Sleep Questionnaire (BNSQ): a quantitated measure of subjective sleep complaints. *J Sleep Res* 1995;4(S1):150-155.  
Ref ID: 44
64. Bertolazi AN FSPCSSJAMlea. Validation of the Pittsburgh Sleep Quality Index in the brazilian portuguese language. *Sleep* 31, a 247. 2008.  
Ref Type: Generic  
Ref ID: 27
65. Kuppermann HS WBBM. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *Am.J.Med.* 171, 1627-1637. 21-11-1959.  
Ref Type: Generic  
Ref ID: 28
66. Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The Menopause Rating Scale (MRS): comparison with Kupperman index and quality-of-life scale SF-36. *Climacteric* 2000;3(1):50-58.  
Ref ID: 21
67. Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The Menopause Rating Scale (MRS): reliability of scores of menopausal complaints. *Climacteric* 2000;3(1):59-64.  
Ref ID: 29
68. Kuh DL, Hardy R, Wadsworth M. Women's health in midlife: the influence of the menopause, social factors and health in earlier life. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(12):1419.  
Ref ID: 23
69. von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. A community-based study of menopause symptoms and estrogen replacement in older women. *Maturitas* 1995;22(2):71-78.  
Ref ID: 22
70. Hachul H, Bittencourt LR, Andersen ML, Haidar MA, Baracat EC, Tufik S. Effects of hormone therapy with estrogen and/or progesterone on sleep pattern in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;103(3):207-212.  
Ref ID: 47



71. Pornel B, Spielmann D. A study of the control of climacteric symptoms in postmenopausal women following sequential regimens of 1 mg 17beta-estradiol and trimegestone compared with a regimen containing 1 mg estradiol valerate and norethisterone over a two-year period. *Gynecol Endocrinol* 2005;21(2):74-81.

Ref ID: 65

72. Freedman RR, Roehrs TA. Sleep disturbance in menopause. *Menopause* 2007;14(5):826-829.

Ref ID: 49

73. Landis CA, Moe KE. Sleep and menopause. *Nurs Clin North Am* 2004;39(1):97-115.

Ref ID: 51

74. Erlik Y, Tataryn IV, Meldrum DR, Lomax P, Bajorek JG, Judd HL. Association of waking episodes with menopausal hot flashes

2. *JAMA* 1981;245(17):1741-1744.

Ref ID: 84

**Insônia na pós-menopausa - avaliação subjetiva e polissonografia em estudo piloto da terapia hormonal versus placebo**

Betânia Huber da Silva, MD<sup>1</sup>

Maria Celeste Osório Wender, MD,PhD<sup>1,2</sup>

Denis Martinez, MD,PhD<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS.

<sup>2</sup> Departamento de Ginecologia e Obstetrícia Faculdade de Medicina UFRGS e

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>4</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Correspondência para:

Dr. Maria Celeste Osório Wender

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350/11º andar - sala 1125 - CEP 90035903 - Porto Alegre, RS

FAX: 0055 51 3359 8148

E-mail: [mceleste@ufrgs.br](mailto:mceleste@ufrgs.br)

Resumo:

Objetivo: Avaliar se há melhora na eficiência do sono, medidos pela polissonografia, na avaliação subjetiva do sono em mulheres com insônia iniciada na pré-menopausa e pós-menopausa e avaliar se há melhora nos sintomas climatéricos medidos através dos questionários Índice de Kupperman e *Menopause Rating Scale*

Delineamento do estudo: Estudo piloto duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. Foram selecionadas 12 mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa com queixa de insônia iniciada nesse período, entre 40 e 60 anos, que preenchiam os critérios de inclusão. Desfechos principais: As pacientes foram randomizadas para o uso do estradiol 1mg + trimegestona 0,125 mg ou para uso do placebo por 28 dias. Foi aplicado questionário de Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e realizada polissonografia no dia zero e no 28º dia de tratamento.

Resultados: Houve melhora na eficiência do sono e na qualidade de sono no grupo da Terapia Hormonal. Quando comparamos a eficiência do sono antes e depois do uso de estradiol e trimegestona o valor foi de  $72,1 \pm 4,3$  e  $80 \pm 8$  ( $p=0,041$ ) no grupo que utilizou placebo esses valores foram de  $63,4 \pm 17,7$  e  $81 \pm 10,6$  ( $p=0,066$ ). O valor mediano inicial e final do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh no grupo placebo foi 15(5-18) e 9(2-15), respectivamente ( $p=0,273$ ). No grupo TH a mediana inicial e final foi 9 (0-17) e 2 (0-16) , com valor de  $p=0,027$ , sugerindo uma melhora subjetiva do sono no grupo tratamento. Houve melhora significativa nos sintomas climatéricos avaliado pelo Índice de Kupperman com valores de p para o grupo TH e placebo de 0,028 e 0,136 pelo *Menopause Rating Scale* os valores de p foram de 0,026 e 0,66 para o grupo TH e placebo.

Conclusões: Nas pacientes com insônia iniciada na pré-menopausa e pós-menopausa recente o uso de Estradiol e Trimegestona apresentou melhora

estatisticamente significativa na eficiência do sono medida pela polissonografia e na avaliação subjetiva do sono medida pelo Índice de qualidade de sono de Pittsburgh, na comparação dentro do grupo medicamento.

**palavras-chave:**

sono,

menopausa,

terapia hormonal,

polissonografia,

avaliação subjetiva

## Introdução:

O sono é um processo complexo e vital para o funcionamento saudável dos seres humanos. Queixas e distúrbios relacionados com o sono são prevalentes em mulheres com importantes conseqüências na saúde.<sup>2</sup> Dez a quinze por cento das mulheres sofrem de insônia crônica.<sup>6</sup> e estes números podem aumentar durante a menopausa.<sup>7, 8</sup> A insônia da pré e pós-menopausa pode ser devido às alterações hormonais, sintomas vasomotores e fatores psicológicos.<sup>9</sup> A prevalência de insônia no climatério é relativamente alta e pode variar de 28% a 63%.<sup>68</sup> Essas alterações podem ser devidas a baixa quantidade de estrogênio nesse período.<sup>3</sup> Poucos estudos avaliaram de maneira objetiva a qualidade de sono de pacientes no climatério em uso de terapia hormonal.<sup>28</sup>

O presente estudo foi desenvolvido para avaliar se há melhora na eficiência do sono, no tempo total dormindo, no tempo em sono profundo e no número de despertares noturnos, medidos pela polissonografia; e verificar se há melhora na avaliação subjetiva do sono, medida pelo questionário Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, bem como melhora nos sintomas climatéricos avaliados através do índice de Kupperman e *Menopause Rating Scale* (MRS) com o uso do estradiol associado à trimegestona em mulheres com insônia na pós menopausa.<sup>71</sup>

## 2. Pacientes e Métodos

Este é um estudo piloto de ensaio clínico randomizado duplo-cego. As participantes foram selecionadas a partir do ambulatório de Climatério do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de Janeiro de 2007 a Setembro de 2009, seguindo os critérios de inclusão: idade entre 40 e 60 anos, presença de sintomas vasomotores e queixa de insônia iniciada na perimenopausa ou pós-menopausa, última menstruação há pelo menos um ano e no máximo há cinco anos, e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de exclusão eram: índice de massa corporal (IMC) maior que 27kg/cm<sup>2</sup>), depressão maior ou diagnóstico de outra doença psiquiátrica ou neurológica, problemas cardíacos, renais, hepática, ou endócrinos significativos, asma, infecções agudas, carcinoma, cirurgia nos últimos seis meses, uso crônico de indutores do sono; uso de psicotrópicos lícitos ou ilícitos, abuso de cafeína (> 60 mg cafeína/dia) ou álcool (> 30 g álcool/dia), anormalidade na mamografia sugestiva de malignidade (BIRADS acima de 3), espessura endometrial no ultrassom transvaginal superior a 5 mm, contra-indicação a terapia hormonal (câncer de mama ou endométrio, sangramento vaginal anormal sem diagnóstico) e uso de terapia hormonal nos 3 meses anteriores, apnéia grave ou transtorno de movimentos periódicos dos membros na polissonografia inicial. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (número do trabalho: 06442).

A anamnese inicial incluía história clínica e exame físico (medida de pressão arterial, peso e altura). Exame ginecológico completo, com coleta de citopatológico cérvico-vaginal, solicitação de mamografia, ultrassom transvaginal e testes de laboratório completo (hemograma, EQU, provas de função renal e hepática, glicose, TSH, FSH, estradiol, toxicológico para etanol e benzodiazepínico) para excluir problemas físicos e uso de substâncias. Aplicação de questionários para avaliação da sintomatologia e qualidade de vida no climatério: Índice de Kupperman <sup>65</sup> e Menopausal Rating Scale (MRS) <sup>67</sup>; e questionário para avaliação da qualidade de sono das pacientes: Índice de

Qualidade de Sono de Pittsburgh, <sup>61</sup> validado em Português <sup>64</sup>, previamente utilizado na avaliação da insônia das pacientes no climatério em uso de terapia hormonal. <sup>70</sup>

As pacientes eram então submetidas à polissonografia. Confirmada a existência de insônia na polissonografia, as mulheres eram randomizadas para 30 dias de tratamento. Um grupo recebeu estradiol 1mg combinado com trimegestona 0,125 mg durante 28 dias e outro grupo recebeu placebo dentro do desenho duplo-cego. A randomização seguiu uma planilha eletrônica.

Após 28 dias de uso da TH ou placebo e, em uso dos mesmos, as pacientes eram novamente submetidas à polissonografia e eram reavaliados o Índice de Kupermann, *Menopause Rating Scale* e índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh.

A polissonografia teve EEG (C3-A2 e C4-A1), EOG e EMG. Os traçados de polissonografia foram analisados em épocas de 30 segundos por dois técnicos experientes e um médico especialista, cegos para qualquer informação do protocolo de acordo com os critérios de Rechtschaffen e Kales.

59

As variáveis estudadas na polissonografia foram: tempo total de sono, a percentagem de cada estágio do sono dentro do período total do sono, latências aos estágios N1, N2, N3 e sono REM. A latência ao sono é o tempo entre o apagar das luzes e a primeira época do estágio 2. A eficiência do sono é definida pela percentagem de sono total dentro do tempo total de procedimento.

A eficiência do sono (ES) foi calculada como tempo total dormindo dividido pelo tempo total de procedimento (ou tempo total no leito) em percentagem (%ES). Os despertares longos são definidos como períodos de vigília sem presença de estágios N2, N3 ou REM por 5 minutos ou mais. Despertares breves são definidos como períodos com ondas alfa no EEG e, em sono REM, aumento da atividade de EMG por 3 até 15 segundos



Apneias são diminuições na amplitude do fluxo aéreo a menos de 10% do basal por pelo menos 10 segundos. Hipopneias são diminuições na amplitude do fluxo aéreo a menos de 70% do basal, por pelo menos 10 segundos, associada com dessaturação  $> 3\%$  ou com despertar. Índice de apneia e hipopneia (IAH): Número total de apneias e hipopneias divididos pelas horas de sono.

### 2.3. Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão (distribuição simétrica) ou mediana e amplitude de variação (distribuição assimétrica). As qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e relativas.

Para comparar os grupos foram aplicados os testes qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher para as variáveis qualitativas ou teste t-student (distribuição simétrica) e teste de Mann-Whitney (distribuição assimétrica) para as variáveis quantitativas.

Para a comparação intra-grupo (antes e depois) foram aplicados os testes t-student para amostras pareadas (distribuição simétrica) ou teste de Wilcoxon (distribuição assimétrica).

O nível de significância adotado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ) e as análises foram realizadas no programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 17.0.

### 3. Resultados

As características das 12 mulheres incluídas se encontram na Tabela 1.

A média de idade do grupo placebo foi de  $52,6 \pm 2,4$  anos, enquanto que a média de idade do grupo TH foi de  $47,7 \pm 4,4$  anos ( $p=0.049$ ). Nas demais características como Índice de Massa Corporal, tempo de menopausa ou tempo de insônia, não houve diferença significativa entre o grupo placebo e o grupo TH. Não houve diferenças nos hábitos ou atividades diárias das pacientes como atividade física ou ingestão de álcool.

No tempo zero, os grupos eram semelhantes quanto aos escores do índice de Kupperman e MRS. Na avaliação dos sintomas climatéricos (tabela 2) através da aplicação do questionário Índice de Kuperman as pacientes apresentaram mediana (mínimo-máximo) de 33(17-42) antes do uso da TH e 13(0-36) após o uso da mesma com valor de  $p= 0,028$ . Na avaliação da sintomatologia das pacientes pelo questionário MRS, também houve melhora estatisticamente significativa nas pacientes que utilizaram a TH. Essas diferenças não foram encontradas no grupo que utilizou placebo.

Tabela 1. Característica das pacientes

Variáveis	Grupo TH (n=7)	Grupo Placebo (n=5)	P
Idade (anos) – Média ± DP	47,7 ± 4,4	52,6 ± 2,4	0,049*
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) – Média ± DP	22,6 ± 2,5	24,8 ± 1,1	0,067*
Tempo de menopausa (meses) – Md (Min – Max)	36 (6 – 60)	48 (12 – 60)	0,876**
Tempo de insônia (meses) – Md (Min – Max)	12 (3 – 60)	48 (12 – 60)	0,106**

p\* Teste t-student para amostras independentes p\*\* Teste de Mann-Whitney

Tabela 2. Sintomas Climatéricos- Índice de Kupperman e *Menopause Rating Scale* (MRS)- Mediana (mínima e máxima) antes e depois dos tratamentos

Variáveis	Grupo TH	Grupo placebo	p **
Kupperman			
Antes	33(17-42)	29(22-42)	0,639
Depois	13(0-36)	21(16-26)	0,530
p*	0,028	0,138	
MRS			
Antes	23(8-32)	20(12-28)	0,537
Depois	14(0-9)	15(12-17)	0,931
p *	0,028	0,066	

p \* Wilcoxon p\*\*Mann-Whitney

Para as variáveis medidas pela polissonografia, houve melhora na eficiência do sono no grupo TH (tabela 3). Esse grupo apresentou eficiência do sono de  $72,1 \pm 4,3$  horas antes do uso da TH e eficiência do sono de  $80 \pm 8$  horas após o uso da mesma ( $p = 0,041$ ). A média ( $\pm DP$ ) de tempo total, em minutos, dormindo do grupo TH antes e depois foi, respectivamente, de  $348 (\pm 31,9)$  e  $389,7 (\pm 40)$  com valor de  $p = 0,057$ . Para o grupo placebo, a média ( $\pm DP$ ) dessa variável foi de  $289,2 (\pm 88,2)$  antes e  $370,4 (\pm 58,6)$  depois da intervenção com valor de  $p = 0,13$ .

O tempo total em sono profundo (tabela 4) aumentou para o grupo placebo com mediana (mínimo-máximo) de 43 minutos (14-66 minutos) antes para 70 minutos (39-103 minutos) após, essa diferença foi estatisticamente significativa. ( $p = 0,042$ ). Para o grupo da TH esses valores antes e depois foram 53(32-97) e depois 64(21-121) ( $p = 0,128$ ).

Para as outras variáveis estudadas como tempo total dormindo, e número de despertares longos, não houve diferença significativa entre os grupos placebo e TH.

Tabela 3. Eficiência do sono dos grupos Terapia Hormonal (TH) e placebo antes e depois do uso.-Média  $\pm$  desvio padrão

Variáveis	Grupo TH	Grupo placebo	p*
Eficiência do sono			
Antes	$72,1 \pm 4,3$	$63,4 \pm 17,7$	0,230
Depois	$80 \pm 8$	$81 \pm 10,6$	0,856
p**	0,041	0,066	

p\*teste T-Student para amostras pareadas p\*\* teste T-Student para amostras independentes

Tabela 4. Tempo Total em Sono Profundo grupo terapia Hormonal (TH) e placebo antes e depois.-Mediana (mínima-máxima)

Variáveis	Grupo TH	Grupo placebo	p*
Tempo sono profundo			
Antes	53(32-97)	43(14-66)	0,530
Depois	64(21-121)	70(39-103)	0,876
p**	0,128	0,042	

p\* teste de Wilcoxon p\*\* teste de Mann-Whitney

Na análise dos resultados na qualidade de sono dos pacientes, avaliado pelo questionário Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI), houve diferença para o grupo TH. Os valores da mediana (mínima-máxima) do PSQI antes foi de 9 (0 -17) e depois do medicamento de 2(0-16) (p=0,027). Para o grupo placebo a mediana do PSQI antes e depois da intervenção foi de, respectivamente, 15(5-18) e 9 (2-15) com valor de p de 0,27.(Tabela 5)

Tabela 5. Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI) do grupo Terapia hormonal (TH) e grupo placebo antes e depois do uso. Mediana (mínima-máxima)

Variáveis	Grupo medicamento	Grupo placebo	p*
PSQI			
Antes	9(0-17)	15(5-18)	0,530
Depois	2(0-16)	9(2-15)	0,268
p**	0,027	0,273	

p\* teste de Wilcoxon    p\*\* teste de Mann-Whitney

#### 4. Discussão

Este estudo piloto demonstrou que o uso de terapia hormonal com estradiol associado à TMG melhorou a insônia das pacientes no climatério avaliada de maneira subjetiva através do questionário Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e na eficiência do sono medida através de polissonografia.

A seleção de pacientes foi rigorosa para excluirmos diversos fatores de confusão. Um dos critérios de inclusão desse trabalho, além da queixa de insônia, era eficiência do sono menor que 80% na PSG de base. Outro fator de confusão que excluimos na seleção das pacientes foi presença de apneia e hipopneia. Sabemos que essas alterações são preditores importantes para desordens primárias do sono nas pacientes no climatério. <sup>72</sup> Excluimos



pacientes que apresentaram na polissonografia inicial transtorno do movimento periódico dos membros por ter um impacto negativo no sono e interferir na qualidade das atividades diárias, nas atividades sociais e laborativas e na vida familiar.<sup>73</sup> Incluímos somente pacientes com Índice de Massa Corporal menor que 27 kg/m<sup>2</sup> para afastarmos o sobrepeso como fator de confusão para a presença de disfunções respiratória do sono.

Mulheres no climatério com sintomas vasomotores e deprimidas dormem pior quando comparadas às mulheres com sintomas vasomotores, mas sem depressão associada.<sup>31</sup> Na seleção de pacientes, não aplicamos questionários específicos para diagnóstico de depressão, mas excluímos as pacientes em uso de medicação antidepressiva, portanto, aquelas com diagnóstico prévio dessa patologia.

A perimenopausa e os três primeiros anos subsequentes a menopausa é o período de maior prevalência de sintomas climatéricos, entre eles a insônia chegando à prevalência de 45%.<sup>26</sup> Utilizamos como critério de inclusão a data da última menstruação há, no máximo, cinco anos, para incluirmos o período de maior sintomatologia. Apesar de termos encontrado um valor de p de 0,049 para idade das pacientes, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para o tempo de menopausa. A média ( $\pm$ DP) de tempo de menopausa da amostra é de 36 meses (6-60) para o grupo TH e 48 meses (12-60) no grupo placebo (p=0,876). Alguns estudos prévios, que não encontraram associação entre menopausa e piora da qualidade de sono de maneira objetiva, incluíram pacientes, com menopausa há mais de três anos e, portanto, já haviam passado do período de maior prevalência de insônia.<sup>29</sup>

Foi demonstrado que o estradiol possui um efeito excitatório no humor (euforia, ansiedade e efeitos antidepressivos), na cognição, nas respostas sensoriais e nas atividades motoras. Um dos mecanismos celulares que contribuem para o efeito excitatório do estradiol é sua habilidade de aumentar rapidamente as respostas neuronais ao neurotransmissor excitatório glutamato.<sup>42-44</sup> A terapia hormonal utilizada em nosso estudo foi a associação de estradiol com trimegestona, é um derivado da 19-norprogesterona para uso

clínico. A trimegestona é um metabólito ativo da promegestona e possui uma forte ação progestogênica.<sup>58</sup> Para problemas com o sono, 1mg de 17β estradiol associado a 0,125 TMG foi significativamente melhor comparado com 1 mg 17 β estradiol associado a 0,5 mg de acetato de noretisterona nos ciclos 3 e 9 de uso.<sup>71</sup>

Encontramos melhora nos sintomas climatéricos nas pacientes que utilizaram a Terapia Hormonal. Houve alívio dos sintomas climatéricos em ambos os questionários utilizados ( $p=0,028$ ) Os distúrbios do sono no climatério são frequentemente atribuídos aos fogachos, mas os resultados dos estudos com polissonografia que avaliaram essa associação são controversos. Erlik e col. concluíram que há associação entre fogachos e despertares noturnos, medido objetivamente pela polissonografia.<sup>74</sup> Entretanto, em outro estudo, Freedman e colegas não encontraram associação entre qualidade de sono e fogachos na comparação entre mulheres na pós-menopausa sintomáticas e mulheres na pré-menopausa sintomáticas e assintomáticas.<sup>72</sup>

Nossos resultados na melhora da eficiência do sono são semelhantes aos de outros estudos. No ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de Polo-Kantola publicado em 1993, o uso de estrogênio isolado se mostrou eficaz na melhora da qualidade do sono em mulheres na pós-menopausa; porém, entre as usuárias de estrogênio, não houve melhora no tempo total de sono, na latência ao sono e na eficiência do sono quando comparadas às usuárias de placebo. É importante ressaltar, entretanto, que todas as pacientes apresentaram eficiência do sono maior de 90%, nesse estudo, previamente ao uso da medicação ou placebo, apresentando pouca margem para melhora após a intervenção.<sup>53</sup> Outro estudo demonstrou que o uso da terapia hormonal combinada melhora a qualidade de sono das pacientes no climatério, o uso de estrogênio associado a diferentes tipos de progestogênios apresentou melhora na avaliação subjetiva da qualidade de sono quando comparados ao uso do placebo.<sup>51</sup>

Há algumas limitações importantes no nosso trabalho. Por ser um estudo piloto, há pequeno número de pacientes em cada grupo. O tempo de tratamento foi de 28 dias, e não podemos afirmar se o efeito observado se modificaria com uso mais longo. Entretanto podemos concluir que o uso do estradiol associado à trimegestona durante um mês levou a uma melhora estatisticamente significativa na eficiência do sono e na qualidade de sono de mulheres com insônia iniciada no climatério pós-menopausico. Entretanto, como o poder estatístico deste estudo é limitado devido ao pequeno número de pacientes, a confirmação desses achados deve ser feita através de estudos com poder maior.

## **A randomized, controlled pilot trial of hormone therapy for postmenopausal insomnia**

Betânia Huber da Silva, MD;<sup>a</sup> Maria Celeste Osório Wender, MD, PhD;<sup>a,b</sup> Denis Martinez, MD, PhD<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Postgraduate Program in Medicine, Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>b</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, School of Medicine, UFRGS, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>c</sup> Department of Internal Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, School of Medicine, UFRGS, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil

### **Emails:**

BHS: betaniahuber@yahoo.com.br

MCOW: mceleste@ufrgs.br

DM: dmdenismartinez@gmail.com

### **Correspondence to:**

Dr. Maria Celeste Osório Wender

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350/11º andar - sala 1125 - CEP 90035903 - Porto Alegre, RS, Brazil

Tel: +55 51 33468108 FAX: +55 51 3359 8148

Email: [mceleste@ufrgs.br](mailto:mceleste@ufrgs.br)

## **Abstract**

**Objective:** To evaluate whether there is improvement in sleep efficiency measured by polysomnography , subjective assessment in women with onset of insomnia during perimenopause and early postmenopause and menopause symptoms assessed by the Kupperman Index and Menopause Rating Scale.

**Study design:** pilot, double-blind, randomized, placebo controlled trial. We selected 12 postmenopausal women complaining of insomnia with onset during perimenopause and early postmenopause, between 40 and 60 years old, who met the inclusion criteria.

**Main outcome measures:** Patients were randomized to use 1 mg estradiol + 0.125 mg trimegestone or placebo for 28 days. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was administered and polysomnography was performed on day zero and day 28 of treatment.

**Results:** There was improvement in sleep efficiency and quality of sleep in the hormone therapy (HT) group. When we compared sleep efficiency before and after the use of estradiol and trimegestone, its values were  $72.1 \pm 4.3$  and  $80 \pm 8$  ( $p = 0.041$ ) in the HT group, and  $63.4 \pm 7.7$  and  $81 \pm 10.6$  ( $p = 0.066$ ) in the placebo group. The baseline and final median score of the PSQI in the placebo group was 15 (5-18) and 9 (2-15), respectively ( $p = 0.273$ ). In the HT group, the baseline and final median score was 9 (0-17) and 2 (0-16), with  $p = 0.027$ , suggesting a subjective improvement in sleep in the treatment group. There was significant improvement in menopause symptoms in HT group evaluated by Kupperman Index ( $p 0,028$  and  $0,138$  ) and MRS ( $p 0,028$  and  $0,66$  ),

**Conclusions:** In patients with insomnia with onset in perimenopause or early postmenopause, the use of estradiol and trimegestone showed statistically

significant improvement in sleep efficiency measured by polysomnography and subjective assessment using the PSQI in the comparison within the treatment group.

**Keywords:** sleep, menopause, hormone therapy, polysomnography, women, subjective assessment.

## **Abbreviations**

AHI – Apnea-hypopnea index

BIRADS – Breast Imaging Reporting and Data System

BMI – Body mass index

EEG – Electroencephalography

EMG – Electromyography

EOG – Electrooculography

FSH – Follicle-stimulating hormone

HT – Hormone therapy

MRS – Menopausal Rating Scale

PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index

REM – Rapid eye movement

SOL – Sleep onset latency

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

SWS – Slow-wave sleep

TSH – Thyroid-stimulating hormone

WASO – Wakefulness after sleep onset



## **1 Introduction**

Sleep is a complex and vital process for the healthy functioning of human beings. Sleep-related complaints and disorders are prevalent in women and can cause significant health consequences [1]. Ten to fifteen percent of women suffer from chronic insomnia [2], and these numbers may increase during postmenopause, reaching 28 to 63% [3-5]. In peri- and postmenopausal women, sleep disturbances may result from hormonal changes, such as declining estrogen levels [6], vasomotor symptoms, and possibly psychological factors [7]. Few studies so far have objectively assessed the quality of sleep of postmenopausal patients on hormone therapy (HT) [8].

This study was conducted to assess the impact of estradiol and trimegestone in women with menopausal insomnia [9] to improve the following parameters: sleep efficiency, total sleep time, deep sleep time, number of night awakenings measured by polysomnography, and sleep quality as determined by the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) , menopausal symptoms measured by Kupperman Index and Menopause Rating Scale (MRS).

## **2 Patients and Methods**

This is a pilot double-blind randomized clinical trial. Participants were recruited from the menopause clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from January 2007 to September 2009. Inclusion criteria were age between 40 and 60 years, complaints of hot flashes and insomnia with perimenopausal or early postmenopausal onset, last period at least 1 year before and not more

than five years before the study, and signing an informed consent form. Exclusion criteria were body mass index (BMI) greater than 27 kg/m<sup>2</sup>, major depression or other diagnosed psychiatric or neurologic disorder, significant cardiac, kidney, endocrine or liver problems, asthma, acute infections, carcinoma, surgery in the past six months, chronic use of sleeping pills, use of legal or illegal psychotropic drugs, abuse of caffeine (> 60 mg caffeine/day) or alcohol (> 30 g alcohol/day), abnormal mammogram suggestive of malignancy (Breast Imaging Reporting and Data System, BIRADS, score above 3), endometrial thickness > 5 mm on transvaginal ultrasound, contraindications to HT, use of HT in the previous 3 months, and severe apnea and hypopnea or periodic limb movement at the initial polysomnography. This study was approved by the Research Ethics Committee at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (protocol # 06442).

Medical history and physical examination (measurement of blood pressure, weight, and height) were performed at the start of the study. A complete gynecological examination was also performed, including cervical-vaginal smear, mammography, transvaginal ultrasound, and complete laboratory tests (blood test, urinalysis, renal and hepatic function tests, glucose, TSH, FSH, estradiol, ethanol and benzodiazepine toxicology screen) to rule out physical problems and substance use. The Kupperman Index [10] and the Menopausal Rating Scale (MRS) [11] were administered to assess symptoms and quality of life during postmenopause. Sleep quality was measured with the PSQI [12].

All eligible patients underwent two polysomnography tests. Insomnia was confirmed by polysomnography in 12 women, who were randomized for a 28-

day treatment with 1 mg estradiol plus 0.125 mg trimegestone p. o. daily or placebo. Randomization was performed using an electronic spreadsheet. Questionnaires (Kupperman Index, MRS, PSQI) and sleep studies were repeated after 28 days of treatment.

Polysomnography consisted of simultaneous recordings of electroencephalography (EEG: C3-A2 and C4-A1), electrooculography (EOG), and electromyography (EMG). Polysomnographic tracings were analyzed in 30-second epochs by two experienced technicians and reviewed by a board-certified sleep specialist in compliance with the criteria by Rechtschaffen and Kales [13]. All examiners were blinded to treatment group and other randomization aspects. The sleep variables were recorded: total sleep time, percent distribution of sleep stages within total sleep time, latencies to stages N1, N2, N3, and rapid eye movement (REM) sleep. Sleep latency was defined as the time elapsed between lights out and the first period of stage 2. Sleep efficiency was defined as the ratio of time spent asleep (total sleep time) to the total amount of time of the procedure (corresponding to the total time spent in bed). Awakenings were defined as periods of wakefulness without stages N2, N3, or REM lasting 5 minutes or longer. Arousals were defined as periods with alpha EEG and, in REM sleep, increased EMG activity for 3 to 15 seconds. Apnea and hypopnea were defined as a decrease in the amplitude of airflow to less than 10% and 70%, respectively, from baseline for at least 10 seconds, associated with desaturation > 3% or awakening in the case of hypopnea. The apnea-hypopnea index (AHI), the total number of apneas and hypopneas divided by sleep hours, was also determined.

## 2.1 Statistical analysis

Quantitative variables were described as means and standard deviation (symmetric distribution) or medians and interquartile range (asymmetric distribution). Qualitative variables were described as absolute and relative frequencies. The chi-square test and Fisher's exact test were used for group comparisons of qualitative variables, and Student's *t* test (symmetric distribution) and Mann-Whitney's test (asymmetric distribution) for comparison of quantitative variables.

Student's *t* test (symmetric distribution) or Wilcoxon's test (asymmetric distribution) for paired samples were used for intra-group comparisons (before and after intervention). The level of significance was 5% ( $p \leq 0.05$ ) and the analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 17.0.

## 3 Results

The characteristics of the 12 women included in this study are shown in Table 1. Mean age in the placebo group was  $52.6 \pm 2.4$  years, vs.  $47.7 \pm 4.4$  years in the HT group ( $p = 0.049$ ). The groups were similar with regard to other characteristics, such as time since menopause or duration of insomnia and BMI. Similarly, there were no differences between the HT and placebo groups in terms of habits and daily activities, such as physical activity or alcohol intake.

At time zero (baseline), the groups were similar regarding Kupperman Index and MRS scores. At the end of treatment, climacteric symptoms (Table 2)

assessed by the Kupperman Index did not show improvement ( $p = 0.028$ ). The assessment of the patients' symptoms using the MRS showed a statistically significant improvement in the patients using HT, but not in the placebo group.

Concerning the variables measured by polysomnography, sleep efficiency improved in the HT group (Table 3):  $72.1 \pm 4.3$  before HT vs.  $80 \pm 8$  after HT ( $p = 0.041$ ). The mean ( $\pm$ SD) total sleep time in the HT group before and after treatment was 348 min ( $\pm$ 31.9) vs. 389.7 min ( $\pm$ 40), respectively ( $p = 0.057$ ). For the placebo group, the mean ( $\pm$ SD) total sleeping time was 289.2 min ( $\pm$ 88.2) before vs. 370.4 min ( $\pm$ 58.6) after the intervention ( $p = 0.13$ ).

Total deep sleep time increased in the placebo group, from a median (minimum-maximum) of 43 minutes (14-66 minutes) before treatment to 70 minutes (39-103 minutes) after treatment ( $p = 0.042$ ). In the HT group, before and after treatment values were 53 (32-97) and 64 (21-121), respectively ( $p = 0.128$ ). There were no differences between the HT and placebo groups concerning other variables, such as total sleep time and number of long awakenings.

The analysis of sleep quality measured by the PSQI showed significant improvement in the HT group. The median PSQI (minimum-maximum) score was 9 (0-17) before treatment and 2 (0-16) after treatment ( $p = 0.027$ ). For the placebo group, the median PSQI score before and after intervention was, respectively, 15 (5-18) and 9 (2-15),  $p = 0.27$  (Table 3).

There was a statistically significant improvement in the PSQI score in the HT group, which was not observed in the placebo group, as shown in Figure 1.

**Table 1.** Characteristics of recent postmenopausal women with insomnia

Variable	HT group (N = 7)	Placebo group (N = 5)	<i>P</i>
Age (years) - mean $\pm$ SD	47.7 $\pm$ 4.4	52.6 $\pm$ 2.4	0.049*
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) - mean $\pm$ SD	22.6 $\pm$ 2.5	24.8 $\pm$ 1.1	0.067*
Time since menopause (months) - median (min-max)	36 (6-60)	48 (12-60)	0.876**
Insomnia duration (months) - median (min- max)	12 (3-60)	48 (12-60)	0.106**

*P*\* Student's *t* test for independent samples; *P*\*\* Mann-Whitney test

BMI = body mass index; HT = hormone therapy; max = maximum; min = minimum, SD = standard deviation

**Table 2.** Menopausal symptoms according to the Kupperman Index and the Menopausal Rating Scale before and after treatment with hormone therapy or placebo

Variable	HT group	Placebo group	<i>P</i> **
Kupperman - Median			
(min-max)			
Before	33 (17-42)	29 (22-42)	0.639
After	13 (0-36)	21 (16-26)	0.530
<i>P</i> *	0.028	0.138	
MRS			
Before	23 (8-32)	20 (12-28)	0.537
After	14 (0-9)	15 (12-17)	0.931
<i>P</i> *	0.028	0.066	

*P*\* Wilcoxon's test; *P*\*\* Mann-Whitney test;

max = maximum; min = minimum; MRS = Menopausal Rating Scale; HT = hormone therapy;

**Table 3.** Sleep efficiency and Pittsburgh Sleep Quality Index for hormone therapy and placebo groups before and after intervention

Variable	HT group	Placebo group	<i>P</i> *
Sleep efficiency - Mean ± SD			
Before	72.1 ± 4.3	63.4 ± 17.7	0.230
After	80 ± 8	81 ± 10.6	0.856
<i>P</i> **	0.041	0.066	
PSQI - Median (min-max)			
Before	9 (0-17)	15 (5-18)	0.530
After	2 (0-16)	9 (2-15)	0.268
<i>P</i> ****	0.027	0.273	

*P*\* Student's *t* test for independent samples; *P*\*\* Student's *t* test for paired samples; *P*\*\*\* Mann-Whitney test; *P*\*\*\*\* Wilcoxon's test

HT = hormone therapy; max = maximum; min = minimum; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; SD = standard deviation;



## 4 Discussion

This pilot study demonstrated that the use of HT with estradiol associated with trimegestone improved insomnia in recent postmenopausal patients subjectively assessed by the PSQI, as well as sleep efficiency measured by polysomnography.

The selection of patients was strict in order to rule out several confounding factors. One of the inclusion criterion, besides a complaint of insomnia, was sleep efficiency lower than 80% on baseline polysomnography. Apnea and hypopnea were used as exclusion criteria. These disorders are important predictors of primary sleep disorders in postmenopausal patients [14]. We excluded patients who had periodic limb movement disorder on baseline polysomnography because of the negative impact on sleep and influence on the quality of daily activities, social activities, and work and family life [15]. We only included patients with BMI below 27 kg/m<sup>2</sup> to rule out overweight as a confounding factor for sleep respiratory disorders.

Postmenopausal women with hot flashes and depression have worse quality of sleep compared with women with hot flashes without depression [16]. We did not administer specific questionnaires for the diagnosis of depression during the selection period; however, we excluded patients receiving antidepressant medication, that is, patients with a previous diagnosis of depression.

The prevalence of climacteric symptoms is higher during perimenopause and in the first three to five years following menopause. In that period, the prevalence of insomnia reaches 45% [16]. One of our inclusion criterion was having had the last period not more than five years before the study, to encompass the period with the most severe symptoms. Although the HT and placebo groups were significantly different ( $p = 0.049$ ) in terms of age, they were similar in terms of time since menopause ( $p = 0.876$ ). Previous studies not reporting an association between menopause and impaired quality of sleep included women who had been post-menopausal for more many years and, therefore, who had already gone through the period of highest prevalence of insomnia [17].

Studies have demonstrated that estradiol has an excitatory effect on mood (exhilaration, anxiety, and antidepressant effects), cognition, sensory responses, and motor activities. One of the cellular mechanisms that contributes to the excitatory effect of estradiol is its ability to quickly increase neural responses to glutamate excitatory neurotransmitters [11,18,19]. The HT used in our study was an association of estradiol with trimegestone, which is a derivative of 19-norprogesterone for clinical use. Trimegestone is an active metabolite of promegestone and has a strong progestogenic effect [20]. In a subjective assessment for sleep disorders, 1 mg 17-beta estradiol/0.125 mg trimegestone was significantly better compared with 1 mg 17-beta estradiol/0.5 mg norethisterone acetate in cycles 3 and 9 of use [9].

We found improvement in menopausal symptoms with HT. Both the MRS and the Kupperman Index detected a relief of climacteric symptoms ( $p = 0.028$ ). Sleep disorders during postmenopause are often attributed to hot flashes, but

the results of studies that have used polysomnography to evaluate this association are controversial. Erlik et al. concluded that there is an association between hot flashes and nighttime awakenings objectively measured by polysomnography [21]. However, Freedman et al. did not find an association between hot flashes and sleep quality when comparing symptomatic postmenopausal women and symptomatic and asymptomatic premenopausal women [14]. Because the presence of hot flashes was an inclusion criterion in the present study, we cannot rule out the possibility that the improvement in the efficiency and quality of sleep might be associated with a reduction of this symptom.

Our results in terms of improvement of sleep efficiency are similar to those reported by other studies. In the double-blind trial published by Polo-Kantola in 1993, estrogen alone was effective to improve sleep quality in postmenopausal women; however, users of estrogen did not experience an improvement in total sleep time, sleep latency, and sleep efficiency when compared to placebo users. Nevertheless, it should be noted that all patients in that study had sleep efficiency higher than 90% prior to the use of medication or placebo, with little room for improvement after the intervention [19]. Another study reported that conjugated estrogens associated with medroxyprogesterone or micronized progesterone led to an improvement in the subjective assessment of sleep quality when compared with placebo in postmenopausal patients [18].

There are some important limitations in our study. Because it is a pilot study, the number of patients in each group is small. Treatment time was four weeks, and we cannot affirm that the beneficial effects we found would be maintained in the mid to long term. However, it is possible to conclude that the

use of estradiol and trimegestone during four weeks led to a statistically significant improvement in sleep efficiency and sleep quality in recent postmenopausal women with insomnia onset in the perimenopause or soon after menopause. However, because the power of this study is limited by its small sample size, confirmation by larger controlled studies is necessary.

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

No período após a menopausa, as mulheres podem ter mais de problemas de insônia. Estamos realizando este estudo para investigar o efeito da reposição dos hormônios femininos sobre o sono.

Caso você aceite participar será uma das 24 mulheres deste estudo. Além dos exames rotineiros ginecológicos prévios ao uso de tratamento hormonal (preventivo do câncer do colo uterino, mamografia, e ecografia pélvica), você irá fazer exames de sangue e um exame detalhado do seu sono, chamado de polissonografia. Serão realizadas três polissonografias e para isso você necessitará passar a noite no hospital. Você deverá chegar ao hospital às 21 horas, saindo no dia seguinte às 8 horas.

Após realizar as duas primeiras polissonografias, você será sorteada para receber um medicamento hormonal de menopausa, que já existe no mercado há cerca de dois anos, ou placebo um comprimido de farinha sem nenhum efeito de remédio. Isso é necessário, porque, como você sabe, a insônia pode melhorar sozinha, sem remédio.

Durante esses dias você deverá preencher diariamente um questionário sobre o seu sono. Ao final de três a quatro semanas retornará para o Ambulatório para que possamos saber como você está.

Após quatro semanas, você repetirá a polissonografia e fará novos exames de sangue. Nem você nem os médicos que a acompanharão saberão se você estará utilizando o tratamento hormonal ou o de placebo.

Os tipos de comprimido usados neste estudo são seguros e já comercializados aqui no Brasil. Caso você tenha alguma característica que contra-indique o uso de hormônios femininos você não poderá participar desta pesquisa, como ter tido câncer de mama ou de endométrio, estar apresentando algum sangramento vaginal anormal, ou ter doença de fígado.

Não há evidências que a polissonografia possa causar algum risco à saúde, mas se você tem qualquer dificuldade para passar a noite com fios colados na pele por esparadrapo pode preferir não participar do estudo. A coleta de sangue em quantidade aproximada de uma colher de sopa pode provocar incômodo como a dor da fincada da agulha e aquela mancha roxa, que depois desaparece, no local da punção.

É possível que o comprimido com hormônios seja melhor que o placebo. Neste estudo, a avaliação do sono por polissonografia, poderá ajudar você a entender melhor seu problema de sono. Então, todas as voluntárias deste estudo irão fazer polissonografias três vezes e podem se beneficiar pelo diagnóstico e conseqüentemente pelo tratamento de um caso complicado de insônia. Outras mulheres com insônia da menopausa poderão se beneficiar futuramente pelo conhecimento obtido por este estudo.

Se você aceitar entrar no estudo agora, você pode resolver sair a qualquer momento, por qualquer razão, sem sofrer nenhuma restrição ou conseqüência.

Qualquer dado coletado durante o estudo permanecerá confidencial. Seus dados e informações somente serão vistos pelos pesquisadores e monitores do estudo. Seus registros médicos podem ser revisados pelo Comitê de Ética em Pesquisa e autoridades para verificar se os procedimentos do estudo estão corretos.

Os resultados deste estudo serão publicados na literatura médica, mas seu nome e suas informações pessoais não serão revelados. As informações coletadas permanecerão confidenciais, serão arquivadas e mantidas por 5 anos após o término da sua participação neste estudo.

Se você tiver qualquer pergunta sobre este estudo, por favor, contate uma das investigadoras deste estudo, Dra. Betania Huber, no telefone (51) 91233719 ou Dra. Maria Celeste Osorio Wender, tel (51) 21018103.

Caso você tenha qualquer dúvida durante o tempo de acompanhamento, a nossa equipe estará sempre à disposição.

Eu, \_\_\_\_\_ aceito participar deste estudo e declaro ter recebido uma via deste termo.

---

Voluntária

---

Data

---

Pesquisador

## Anexo 2

### ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH (PSQI-BR)

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

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

#### Instruções:

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o último mês somente. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite?

Hora usual de deitar \_\_\_\_\_

2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?

Número de minutos \_\_\_\_\_

3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?

Hora usual de levantar \_\_\_\_\_

4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).

Horas de sono por noite \_\_\_\_\_

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

5. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você...

- (a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

- (b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_



(c) Precisou levantar para ir ao banheiro

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(d) Não conseguiu respirar confortavelmente

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(e) Tossiu ou roncou forte

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(e) Sentiu muito frio

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(f) Sentiu muito calor

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(g) Teve sonhos ruins

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(h) Teve dor

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(i) Outra(s) razão(ões), por favor descreva \_\_\_\_\_

Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

6. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

Muito boa \_\_\_\_\_

Boa \_\_\_\_\_

Ruim \_\_\_\_\_

Muito ruim \_\_\_\_\_

7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

9. Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

Nenhuma dificuldade \_\_\_\_\_

Um problema leve \_\_\_\_\_

Um problema razoável \_\_\_\_\_

Um grande problema \_\_\_\_\_

10. Você tem um(a) parceiro [esposo(a)] ou colega de quarto?

Não \_\_\_\_\_

Parceiro ou colega, mas em outro quarto \_\_\_\_\_

Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama \_\_\_\_\_

Parceiro na mesma cama \_\_\_\_\_

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

(a) Ronco forte

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(b) Longas paradas na respiração enquanto dormia

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

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

---

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

## Anexo 3

### Índice de Kupperman

Tipos de sintomas	Leve	Moderado	Intenso	Escore
Vasomotores	4(1 a 3/dia)	8(4 a 9/dia)	12 (>10/dia)	
Parestesia	2	4	6	
Insônia	2	4	6	
Nervosismo	2	4	6	
Tristeza	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	

## Anexo 4

### Menopause Rating Scale (MRS)

Qual dos seguintes sintomas e em que medida você diria que sente atualmente?

**Score = 0 1 2 3 4**

1. Falta de ar, suores, calores
2. Mal estar do coração (batidas do coração diferentes, saltos nas batidas, batidas mais longas, pressão)
3. Problemas de sono (dificuldade em consiliar o sono, em dormir toda a noite e despertar-se cedo)
4. Estado de animo depressivo (sentir-se decaída, triste, a ponto das lágrimas, falta de vontade, trocas de humor)
5. Irritabilidade (sentir-se nervosa, tensa, agressiva)
6. Ansiedade (impaciência, panico)
7. Esgotamento físico e mental (caída geral em seu desempenho, falta de concentração, falta de memória)
8. Problemas sexuais (falta no desejo sexual, na atividade e satisfação)
9. Problemas de bexiga (dificuldade de urinar, incontinência, desejo excessivo de urinar)
10. Ressecamento vaginal (sensação de ressecamento, ardência e problemas durante a relação sexual)
11. Problemas musculares e nas articulações (dores reumaticas e nas articulações)

## Anexo 5

### Ficha de dados coletados

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ ID: \_\_\_\_\_

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

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_

Menopausa há \_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_ anos

Insônia há \_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_ anos

### Exercícios Físicos

- Caminhada
- Hidroginástica/ginástica
- Musculação
- Trabalho doméstico por mais de 2 horas

### Frequência dos exercícios

- 1-2 vezes por semana
- 2-4 vezes por semana
- > 5 vezes por semana

## Tabagismo

Não

Sim →  1 a 5 cigarros/dia

5-10 cigarros/dia

> 20 cigarros/dia

## Cafeína

não

Sim → Quantas xícaras por dia?  1-2

> 2 xíc

## Álcool

não

sim → Quantas doses por dia?  1-2 doses

3-4 doses

> 4 doses

HMP	Sim	Não
Apnéia moderada e grave ou transtorno de movimentos periódicos dos membros		
Doença psiquiátrica ou neurológica		
Problemas cardíacos significantes		
Problemas renais		
Disfunção hepática		
Doenças endócrinas		
Asma		
Infecções agudas		
Carcinoma		
Cirurgia nos últimos seis meses		
Algum exame ginecológico alterado  (câncer de mama ou endométrio, sangramento vaginal anormal sem diagnóstico)		
Está usando hormônio? Uso de TH hormonal nos 3 meses  Anteriores		

Medicamentos em uso: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_



Exame físico	
Pressão Aterial	
Mamas	
Inspeção Vulvar	
Especular	
Toque vaginal	
ACV, ABD,AP	
Antropométricos	Peso:                      Altura:                      IMC:

Exames Lab	DATA	Resultado		
Ecografia				
CP				
Mamografia				
Creatinina				
Estradiol				
TSH				
FSH				
Glicose				
Hemograma				
Etanol				
Benzodiazepínico				

PSG: \_\_\_\_\_