



FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

**USO DE SULPIRIDA VERSUS PLACEBO NA REDUÇÃO DE
FOGACHOS DURANTE O CLIMATÉRIO: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

CLARISSA MOREIRA BORBA

Orientadora:

Prof^a Maria Celeste Osório Wender, M.D., PhD

Porto Alegre

2017



FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

CLARISSA MOREIRA BORBA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

USO DE SULPIRIDA VERSUS PLACEBO NA REDUÇÃO DE
FOGACHOS DURANTE O CLIMATÉRIO: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO

Orientadora: Dra. Maria Celeste Osório Wender.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia (PPGGO), da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre.

Porto Alegre

2017

“Ainda bem que sempre existe outro dia.

E outros sonhos.

E outros risos.

E outras pessoas.

E outras coisas”.

Clarice Lispector

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha orientadora e amiga Prof^a. Dra. Maria Celeste Osório Wender pela oportunidade que me foi dada e pelo incentivo – os quais foram essenciais para a realização deste projeto de pesquisa.

Em segundo lugar, agradeço ao Prof. Dr. Charles Ferreira - que compartilhou o seu vasto conhecimento – cuja colaboração na revisão do meu trabalho foi fundamental para a conclusão deste estudo.

Quero agradecer às minhas colegas de Residência Médica e amigas - Daniela Wiegand e Glaucia Carvalho - pelo estímulo e pelo companheirismo nas cadeiras do mestrado - bem como pela parceria de trabalho e de vida. Agradeço, além disso, a meus colegas de Residência Médica e a meus mestres (contratados e professores do Serviço de Ginecologia) pelo convívio e aprendizado ao longo dos últimos anos.

Agradeço ainda às mulheres vinculadas ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre que consentiram em participar do estudo e foram incansáveis em preencher todos os formulários – o que permitiu a conclusão deste estudo.

Agradeço à minha família (Myrian, Claudio e Vinícius) pela compreensão das ausências. Agradeço também pelo carinho da família do meu esposo: Daniela e Hermes. E, por último, agradeço ao meu marido, Flávio Vieira Sonalio, pela parceria ao longo de todos estes anos. Agradeço seu amor e sua paciência durante todo este período de trabalho.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos da Sulpirida 50mg/dia comparado a placebo sobre os sintomas vasomotores (frequência e intensidade) e na qualidade de vida de mulheres climatéricas. **Métodos:** Mulheres climatéricas (N=28), idade entre 47 e 62 anos, com pelo menos cinco episódios de sintomas vasomotores por dia, foram recrutadas em uma clínica especializada de um hospital terciário no sul do Brasil e através de chamamentos na mídia; após os critérios de inclusão e de exclusão, elas foram randomizadas. Placebo (n=14) e Sulpirida 50mg/dia (n=14) foram administrados durante o ensaio. O número e a intensidade dos fogachos foram registrados 1 semana antes e ao longo de 8 semanas após intervenção. Aplicou-se o WHQ – 36 itens para avaliação da qualidade de vida. **Resultados:** As frequências e as intensidades dos fogachos/dia foram similares em ambos os grupos, observando-se uma redução em ambos os parâmetros durante as semanas de follow-up após a intervenção com Sulpirida (p=0,019 e p=0,009, respectivamente). Quanto à qualidade de vida das mulheres, Sulpirida 50mg/dia reduziu os escores dos problemas com o sono após 8 semanas de tratamento, quando comparada ao grupo placebo (p=0,017). **Conclusions:** Nossos resultados sugerem que o tratamento com a Sulpirida 50mg/dia se apresentou com tendências significativas na redução dos sintomas climatéricos, se justificando a replicação e outros estudos que investiguem os possíveis mecanismos pelos quais a Sulpirida poderia reduzir os fogachos, de forma segura.

Palavras-chave: Fogachos; Menopausa; Sulpirida; Sintomas Vasomotores.

Registro Clinical Trial: NCT02749747

ABSTRACT

Objective: To assess the effects of Sulpiride 50mg/day compared with placebo on vasomotor symptoms (frequency and intensity) and on quality of life of climacteric women. **Methods:** Climacteric women ($N=28$), aged between 47–62 years, with at least five episodes of vasomotor symptoms per day were recruited from a specialized outpatient clinic at a tertiary hospital in the south of Brazil and through a media call after inclusion and exclusion criteria were ensured. Placebo ($n=14$) and Sulpiride 50mg/day ($n=14$) were administered during all trial period. The number and intensity records of hot flushes were evaluated for 1 week before and along 8 weeks after the intervention. The 36-item version Women's Health Questionnaire (WHQ) was applied to assess the quality of life. **Results:** The frequencies and the intensities of hot flushes /day happened in a similar way in both groups, with an observed reduction of both parameters during the weekly follow up after the Sulpiride intervention ($p=0.019$ and $p=0.009$, respectively). Regarding women's quality of life, Sulpiride 50mg/day reduced sleep problems scores after 8 weeks of treatment, when compared to placebo group ($p=0.017$). **Conclusions:** Our results suggest that the Sulpiride 50mg/day treatment showed significant trends on reducing climacteric vasomotor symptoms, justifying replication and further studies addressing the possible mechanisms by which Sulpiride could safely reduce hot flushes.

Keywords: Hot Flushes; Menopause; Sulpiride; Vasomotor Symptoms.

Clinical Trial Registration: NCT02749747

LISTA DE TABELAS DA DISSERTAÇÃO

Tabela 1.	Resultados da estratégia de busca	16
Tabela 2.	Artigos selecionados para o referencial teórico	17
Tabela 3.	Contraindicações ao uso de TH	26
Tabela 4.	Contraindicações ao uso da Sulpirida	33

LISTA DE FIGURAS DA DISSERTAÇÃO

Figura 1.	Mapa conceitual	18
Figura 2.	Ovário na menacme	19
Figura 3.	Ovário na menopausa	19
Figura 4.	Eixo hipotálamo-hipófise-ovários	20
Figura 5.	Diencéfalo	23
Figura 6.	Fórmula química da Sulpirida	30
Figura 7.	Louis Justin-Besançon (1901-1981)	30
Figura 8.	Fenda sináptica dopaminérgica	31

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AVE – Acidente Vascular Encefálico

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CI – Intervalo de Confiança (do inglês, *confidence interval*)

ECG – Eletrocardiograma

EMA – Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, *European Medicines Agency*)

FDA – Administração de Comidas e Remédios (do inglês, *Food and Drug Administration*)

FIPE – Fundo de Incentivo à Pesquisa

FSH – Hormônio Folículo-estimulante

GEE – Equações de Estimativas Generalizadas (do inglês, *generalized estimating equations*)

GPPG – Grupo de Pesquisa e de Pós-Graduação

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HT – Hormone Therapy

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

IRSN – Inibidores da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

LH – Hormônio Luteinizante

NCT – Número do Clinical Trial (do inglês, *number of clinical trial*)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PPGGO – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

SEM – Erro padrão da média (do inglês, *standard error of mean*)

SNRI – Inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (do inglês, *serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors*)

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

SSRI – inibidores seletivos da recaptação da serotonina (do inglês, *selective serotonin reuptake inhibitors*)

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TH – Terapia Hormonal

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

WHQ – Questionário de Qualidade de Vida da Mulher (do inglês, *Women`s Health Questionnaire*)

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	4
RESUMO	5
ABSTRACT	6
LISTA DE TABELAS DA DISSERTAÇÃO	7
LISTA DE FIGURAS DA DISSERTAÇÃO	8
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	9
SUMÁRIO	11
1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA DE INFORMAÇÃO	15
3. MAPA CONCEITUAL	18
4. ASPECTOS CONCEITUAIS	19
4.1. A FISILOGIA BÁSICA DO CLIMATÉRIO	19
4.2. A FISILOGIA DOS FOGACHOS	21
4.3. OPÇÕES TERAPÊUTICAS ATUAIS	24
5. O USO DA SULPIRIDA	30
5.1. O USO DA SULPIRIDA NA PSIQUIATRIA	30
5.2. O USO DA SULPIRIDA PARA O TRATAMENTO DOS FOGACHOS	34
6. QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE E AO CLIMATÉRIO	36
7. JUSTIFICATIVA, HIPÓTESES E OBJETIVOS	38
7.1. JUSTIFICATIVA	38
7.2. HIPÓTESES	38
7.3. OBJETIVOS	39
8. REFERÊNCIAS	40
9. ARTIGO CIENTÍFICO	49
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	74
11. ANEXOS	76

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a transição climatérica é a etapa da vida da mulher na qual ocorre a passagem da fase reprodutiva, com menstruações regulares, para a senescência ovariana (ou seja, o fim dos períodos menstruais)¹.

A menopausa é a data da última menstruação da mulher e é reconhecida após 12 meses consecutivos de amenorreia. Portanto, a menopausa é identificada de forma retrospectiva e dispensa exames complementares – deixando a própria avaliação clínica como responsável pelo diagnóstico².

Caracteristicamente, esse período se inicia com irregularidade no ciclo menstrual^{3; 4}. Por outro lado, sabe-se que a partir dos 40 anos, em geral, já é possível observar uma importante diminuição da reserva folicular em cada ovário⁵. Contudo, estudos populacionais mais atuais indicam que a idade média do último ciclo menstrual se encontra por volta dos 50 anos⁶.

O envelhecimento ovariano, não obstante, está sujeito a inúmeras influências⁷. Em consequência disso, a média de idade para início do climatério pode ser afetado por vários fatores, incluindo causas ambientais como infecções (HIV, Varicela, entre outras) e toxinas^{8; 9}.

As causas iatrogênicas também podem suscitar menopausa precoce. Assim, a quimioterapia e/ou a radioterapia realizadas em qualquer momento da vida da mulher podem cursar com diminuição da reserva ovariana e produzir início antecipado da menopausa¹⁰. Da mesma forma, cirurgias na menacme que envolvam anexos e/ou tecidos uterinos também podem resultar em antecipação da menopausa^{8; 11}.

Identifica-se também que o estilo de vida pode acarretar igualmente a cessação prematura da menstruação. O tabagismo, por exemplo, antecipa a idade média da menopausa. O consumo etílico excessivo, por outro lado, segundo alguns estudos pode – até mesmo – retardar a menopausa em função do efeito estrogênico causado pelo uso do álcool¹².

Os fatores genéticos também podem levar a quadros de Insuficiência Ovariana Prematura (ou seja, último ciclo menstrual antes de 40 anos de idade). Podemos citar como exemplos disso a Síndrome de Turner e a Síndrome do X Frágil¹³. Além dessas, doenças crônicas autoimunes como é o caso do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) também podem ser responsáveis pela antecipação da menopausa¹³.

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a pirâmide de composição etária está se modificando drasticamente nas últimas décadas no Brasil. Em associação a isso, percebe-se que a sobrevivência, principalmente entre as mulheres, tem aumentado progressivamente neste país¹⁴. Dessa forma, o número de mulheres que alcançam a 6ª e a 7ª décadas vem aumentando.

Tais dados coincidem com aqueles descritos na população mundial dos dias de hoje¹⁵. Da mesma maneira, o número de mulheres que chega à transição menopausal e, assim sendo, que apresenta sintomas decorrentes do climatério (quaisquer que sejam) é cada vez mais crescente^{6; 7; 15}.

Desse modo, o impacto na saúde global destas mulheres tem sido relatado em vários estudos como o de Hitchcock¹⁶ que avaliou 145 mulheres saudáveis com sintomas vasomotores que apresentaram maior risco cardiovascular. Também no recente estudo de Reed¹⁷ se discutiu a relação entre

o aumento do cortisol sérico decorrente dos fogachos e um possível aumento de risco cardiovascular nas mulheres com tais sintomas.

Além disso, a qualidade de vida das mulheres com fogachos também sofre impacto, em acordo com estudo de Caan¹⁸ que notou que independentemente do tipo de tratamento, as mulheres que obtinham qualquer melhora em sintomas climatéricos gerais também melhoravam sua qualidade de vida.

Os sintomas psicológicos relacionados à transição menopáusica também devem ser levados em consideração para avaliar a magnitude desse tema¹⁹. Um estudo de 2016 realizado em Zurique com 166 mulheres apontou uma tendência à piora nos testes para avaliação de humor²⁰.

O sono também é bastante afetado²¹, sendo que, a dificuldade de sono relatada pelas mulheres pode acarretar consequências graves tais como abuso de medicações hipnóticas e piora dos índices de auto avaliação de bem-estar²².

É importante lembrar também das consequências na atividade sexual das mulheres no climatério²³ cujos principais fatores são a diminuição da libido e o ressecamento vaginal em decorrência da queda dos níveis hormonais nesta faixa etária^{24; 25}.

O espectro de sintomas climatéricos pode englobar ainda dores articulares e fadiga crônica. Tal fato ocasiona diretamente maior risco de lesões. E isso também contribui significativamente para a piora na qualidade de vida da população^{26; 27}.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA DE INFORMAÇÃO

Os estudos foram selecionados nas seguintes bases eletrônicas de dados: Pubmed/Medline, LILACS/BIREME, Scielo, Embase. Na busca dos artigos, foram usadas as seguintes palavras para a pesquisa: Climacteric/Climaterio/Climatério, Menopause/Menopausia/Menopausa, Sulpiride/Sulpirida/Sulpirida e Hot flashes/Sofocos/Fogachos.

As palavras-chave deveriam estar contidas no corpo do resumo dos artigos e, quando a busca era negativa, essa restrição era abolida e se procedia uma nova busca. Adotaram-se como critérios de inclusão: ensaios clínicos publicados entre 2006 e 2017 nos idiomas português, espanhol, italiano, francês e inglês.

Os filtros utilizados para a busca dos artigos foram:

- **PARA SCIELO:** ano de publicação (2006-2017) e tipo de literatura (artigo)
- **PARA LILACS/BIREME:** ano de publicação (de 2006 – 2017), tipo de literatura (artigo), tipo de estudo (clinical trial, controlled clinical trial, randomized clinical trial), limites (feminino, humanos, adulto) e base de dados (LILACS)
- **PARA PUBMED/MEDLINE:** study types (clinical study, clinical trial, controlled clinical trial, randomized controlled trial), publication dates (2006-2017), species (humans), ages (adults – 19+)
- **PARA EMBASE:** study types (human, major clinical study, controlled study, prospective study, clinical study, retrospective study, observational study), publication types (articles), publication dates (de 2006 – 2017)

Os artigos foram selecionados de acordo com sua relevância ao problema levantado por este projeto, ou quando eram pertinentes ao embasamento teórico

da pesquisa em curso. A **Tabela 1** sumariza a estratégia de busca das referências bibliográficas.

Tabela 1. Resultado da Estratégia de Busca

<i>DESCRITORES</i>	<i>BASES DE PESQUISA</i>						
	PUBMED		Lilacs/Bireme		EMBASE		Scielo
Climacteric	3050	18	4		285		187
Menopause	3000	11	60		1061		407
Sulpiride	83	9	2		69		0
Hot flashes	453	12	5		480		9
Climacteric AND Hot Flashes	348	5	4		158		7
Menopause AND Hot Flashes	338	7	5	2	130	40	6
Sulpiride AND Hot Flashes	1	0	0		0		0
Climacteric AND Menopause AND Sulpiride AND Hot Flashes	1	0	0		0		0
Climaterio	3050	18	20		1		177
Menopausia	3025	15	21		2		17
Sulpirida	83	9	0		0		2
Sofocos	0	0	5		0		2
Climaterio AND Sofocos	0	0	4		0		2
Menopausia AND Sofocos	0	0	2	0	1	1	2
Sulpirida AND Sofocos	0	0	0		0		0
Climaterio AND Menopausia AND Sulpirida AND Sofocos	0	0	0		0		0
Climatério	3050	18	20		1		177
Menopausa	3325	15	65		1		571
Sulpirida	83	9	0		0		2
Fogachos	0	0	7		0		17
Climatério AND Fogachos	0	0	5		0		10
Menopausa AND Fogachos	0	0	7	2	0	1	13
Sulpirida AND Fogachos	0	0	1		0		0
Climatério AND Menopausa AND Sulpirida AND Fogachos	0	0	1		0		0

Com base nos artigos encontrados pela estratégia de busca, atingiu-se o número de 27 artigos utilizados para a elaboração dessa proposta, conforme ilustrado na **Tabela 2**. Ademais, inseriram-se novos artigos com temática similar ao estudo.

Tabela 2. Artigos Selecionados para o Referencial Teórico

	DATA	AUTOR	PERIÓDICO
01	2009	Abbas	Psychopharmacology
02	2010	Carretti	Climacteric
03	2011	Elkins	BMC
04	2011	Low	Menopause
05	2012	Hitchcock	Menopause
06	2012	Blumel	Climacteric
07	2012	Sood	Menopause
08	2013	Stepaniak	Maturitas
09	2013	Norton	Menopause
10	2013	Helmy	Biopharmacy
11	2014	Cohen	Menopause
12	2014	Sternfeld	Menopause
13	2014	Pinkerton	Menopause
14	2014	Malheiros	RBGO
15	2015	Caan	Menopause
16	2015	Graf	Int Journ Neuropsychopharmacology
17	2015	Pimenta	Psychocology
18	2015	Metzger	Int Journ Neuropsychopharmacology
19	2015	Jayasena	Scientific Reports (Nature)
20	2015	Rahmanian	Int Journal Gynecology & Obst
21	2016	Reed	Clin Endocrin Journal
22	2016	Wariso	Arch Womens`Mental Health
23	2016	Raz	Climacteric
24	2016	Rossler	World Psychiatry
25	2016	Celik	Climacteric
26	2016	Menezes	Fisioter. Mov.
27	2017	Sriprassert	Climacteric

3. MAPA CONCEITUAL

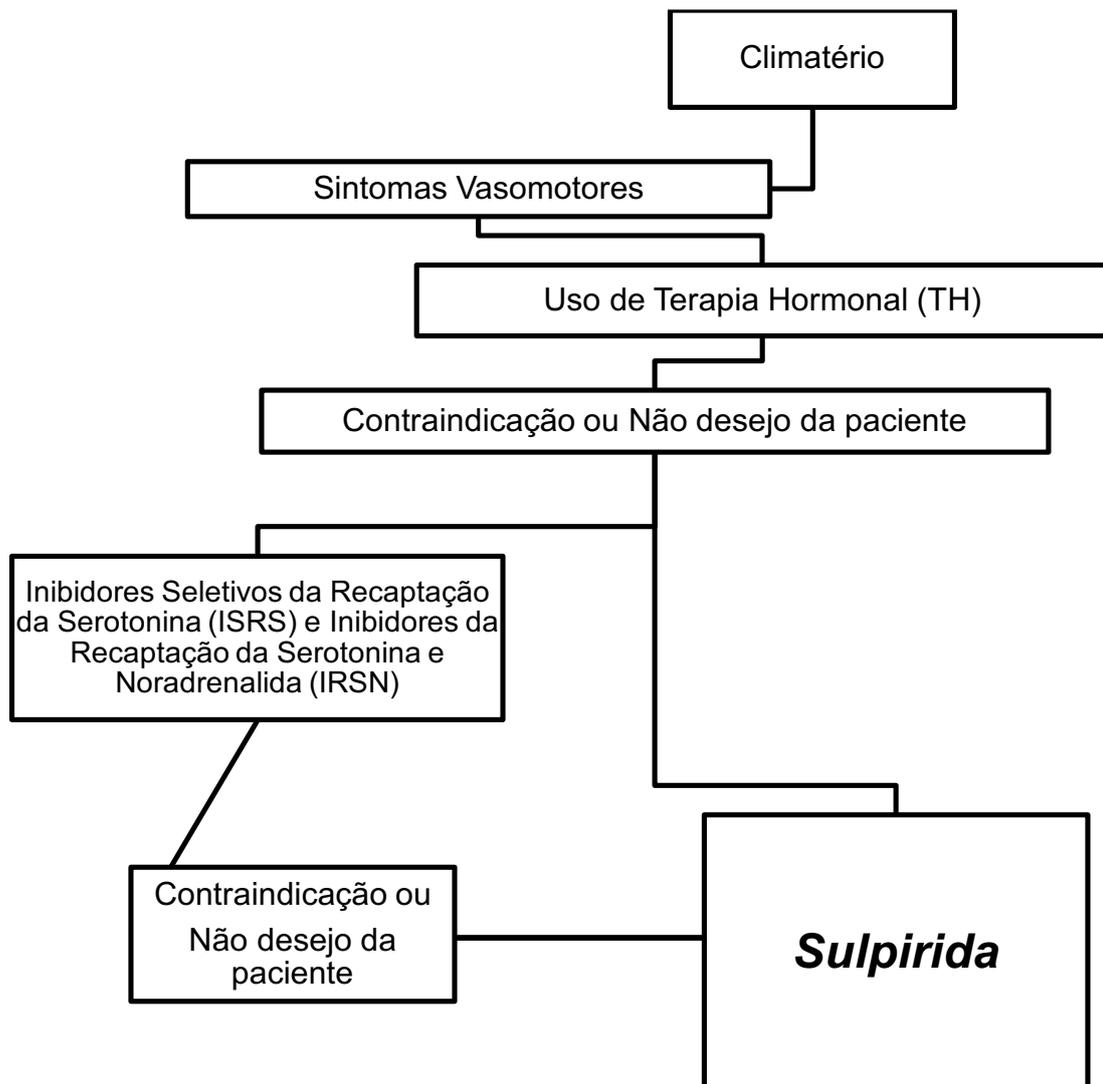


Figura 1. Mapa Conceitual – Uso da Sulpirida nos fogachos.

4. ASPECTOS CONCEITUAIS

4.1. A FISILOGIA BÁSICA DO CLIMATÉRIO

Os mecanismos fisiológicos do climatério são complexos e embora envolva muitos órgãos do corpo feminino. A estrutura mais relevante neste processo é o ovário¹⁰.

Dessa forma, a diminuição dos folículos ovarianos associada à refratariedade dos remanescentes às gonadotrofinas leva ao declínio progressivo da produção do estrogênio e da inibina^{3; 4}.

Com o advento da menopausa - decorrente da exaustão dos folículos ovarianos - cessam os ciclos menstruais (ou seja, uma amenorréia hipostrogênica). Nesta fase, o ovário não apresenta mais folículos e sua superfície aparece cheia de dobras à custa da presença de inúmeros corpos albicantes (os quais representam o que restou da remodelação dos corpos lúteos) – como está indicado abaixo (**Figura 2 e Figura 3**)^{28,29}.

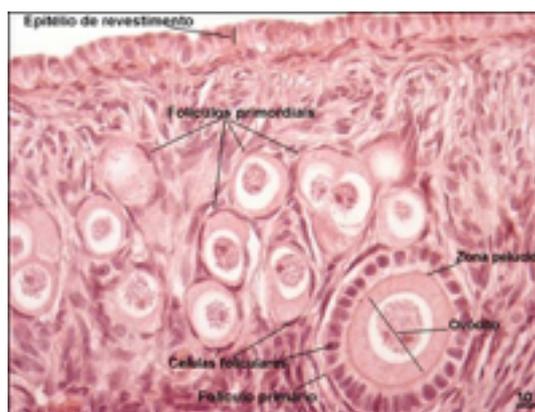


Figura 2. Ovário na menacme

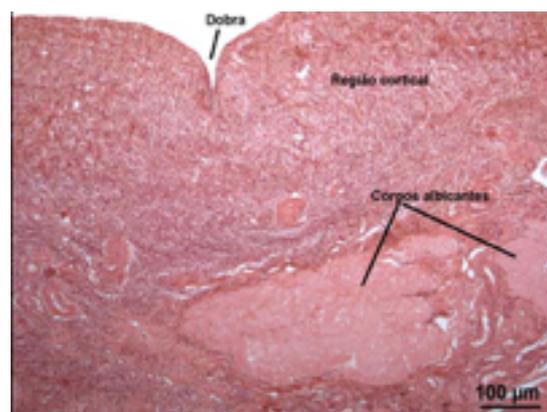


Figura 3. Ovário na menopausa

Abaixo está inserido eixo hipotálamo-hipófise (**Figura 4**). Por mecanismo de retroação, observa-se uma conseqüente elevação progressiva das gonadotrofinas (hormônios folículo-estimulante FSH e luteinizante LH) na tentativa de manter a foliculogênese²⁸.

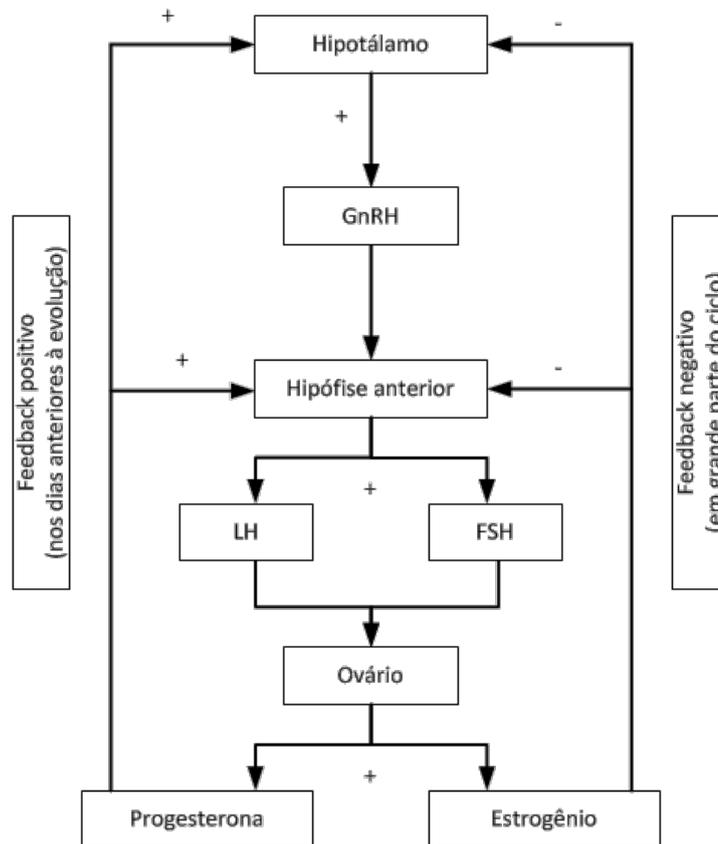


Figura 4. Eixo hipotálamo-hipófise-ovários (modificado) ²⁹

O envelhecimento do eixo hipotálamo-hipófise normal também participa da transição menopáusica por acarretar diminuição dos receptores estrogênicos e alterações no metabolismo dopaminérgico e serotoninérgico¹³.

Finalmente, as oscilações nos hormônios reprodutivos femininos (principalmente do estrogênio) durante a transição menopáusica podem levar a um conjunto de sintomas físicos e psicológicos^{19; 30}.

Assim, como conseqüência do conjunto e hipoestrogenismo e demais alterações endocrinológicas desse período, aproximadamente 90% das

mulheres neste período transicional da vida reprodutiva é acometida por pelo menos um sintoma climatérico⁷. Esse é o caso dos sintomas vasomotores (suadores noturnos e/ou fogachos)^{15; 31}.

4.2. A FISILOGIA DOS FOGACHOS

Os fogachos são sensações transitórias e súbitas de calor cujo início geralmente é na parte superior do tronco ou da cabeça³¹. Eles podem durar de alguns segundos a vários minutos. Quando ocorrem durante o sono, são denominados suores noturnos²⁸.

Definitivamente, os fogachos podem ser considerados patológicos porque interferem de modo negativo na qualidade de vida³². Além disso, existem indícios de que a presença de fogachos frequentes possa estar relacionada a pior desempenho cardiovascular em função da ativação de eixos endocrinológicos de adrenalina e de cortisol^{17; 33}.

A intensidade e a frequência dos fogachos não seguem necessariamente um padrão. Além disso, não existe uma relação direta entre níveis hormonais, período climatérico e idade de surgimento dos fogachos^{31; 34}. Por conseguinte, a duração desses sintomas pode persistir de poucos dias em algumas mulheres ou durar até mais de 5 anos em outras mulheres^{7; 31}.

A taxa real desse sintoma varia de acordo com a amostra populacional e com o delineamento dos estudos². Assim sendo, alguns inquéritos indicam que a prevalência dos fogachos possa girar em torno de 54,5% nas populações latino-americanas⁷ e de até 64% nas populações urbanas asiáticas¹⁵.

Estudos brasileiros têm chegado a conclusões que estão de acordo com esses números. Podemos citar o estudo de Menezes que chegou à taxa de 57,6% em um inquérito domiciliar de 2016⁶. Além deste, outra pesquisa chegou

a resultados parecidos: 56,4% das mulheres arroladas apresentavam fogachos em uma amostra em São Luís (Maranhão)³⁵.

Todavia, a etiologia dos fogachos ainda não é completamente conhecida²⁶, compreendendo-se, dessa forma, que sua origem seria multifatorial^{26; 31}.

Primeiramente, ao se considerar os mecanismos básicos da termoregulação humana, entende-se que o controle de temperatura corporal passa pelo hipotálamo. Esse órgão é a parte do diencéfalo que se encontra localizado ventralmente ao tálamo e forma o assoalho do terceiro ventrículo (**Figura 5**). O hipotálamo, afeta (por meio do mecanismo hipofisário) outros sistemas endocrinológicos como os da tireoide, das adrenais e dos anexos³⁶.

O hipotálamo faz o controle da temperatura humana por meio de termo receptores cuja função é realizada pela percepção da temperatura nos vasos sanguíneos os quais irrigam esta região. Além disso, após perceber tais variações de temperatura, controla alterações dos sistemas simpático e parassimpático³³, bem como alterações no controle dos sistemas periféricos de vasoconstrição da pele^{37; 38}.

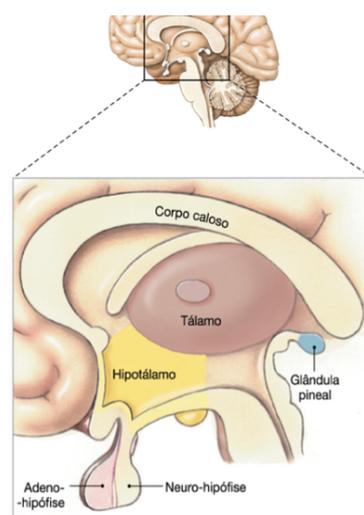


Figura 5. Diencéfalo

Contudo, atualmente sabemos que a regulação da temperatura corporal não está apenas relacionada aos centros hipotalâmicos. Tal fato pode ser comprovado por estudos em ressonância magnética após provas de calor em seres humanos. Tais pesquisas indicaram a ativação de inúmeras outras áreas cerebrais após alterações de temperatura do organismo³⁹.

Assim sendo, muitas influências neuroendócrinas também estão envolvidas na gênese dos fogachos. A teoria mais aceita para os fogachos sustenta que há uma redefinição e uma redução do sistema termorregulador decorrentes da diminuição de produção de estrogênio a qual ocorre no período climatérico⁴⁰.

No entanto, os estudos não observam uma alteração aguda direta dos estrogênios séricos durante um episódio de fogacho. Todavia, algumas pesquisas relacionaram as ondas de calor à variabilidade global tanto de estrogênio quanto de níveis de FSH. Acredita-se, além disso, que a diminuição dos níveis de estrogênio do climatério possa também reduzir os níveis de serotonina (5-HT_{2A}). Isso pode, portanto, desregular o controle que a serotonina exerce sobre o hipotálamo^{26; 40}.

Para o surgimento das ondas de calor – a diminuição nos níveis estrogênicos levaria à queda nas concentrações dos receptores de β -endorfinas. É observado também que a quebra dessa homeostase resulta em um desequilíbrio no balanço entre a noradrenalina e a dopamina. Esse conjunto de alterações pode alterar o ponto de ajuste da temperatura corporal e – dessa forma - resultar em ondas de calor mesmo com temperaturas externas mais baixas³³.

É sabido, além disso, que existe um fluxo bidirecional que associa alterações de humor (como depressão e ansiedade) com os fogachos^{40; 41}. Ou seja: os fogachos podem tanto causar sintomas psicológicos quanto podem ser influenciados por tais comorbidades^{7; 42}.

Existe, adicionalmente, uma forte influência sobre os fogachos do estado de saúde e das condições sociodemográficas das mulheres¹⁵. Os fatores de risco mais comprovadamente associados aos fogachos são: baixo suporte social, sobrepeso, raça negra, tabagismo ativo, estágio menopausal, presença de sintomas psiquiátricos e história de sintomas pré-menstruais graves^{2; 7; 31}.

Sabemos também que os fatores culturais influenciam a maneira como os fogachos são entendidos pelas mulheres. Nesse sentido, é identificado que nas populações asiáticas – as quais tendem a estimar mais os idosos e a valorizar o processo de envelhecimento – a percepção dos fogachos se torna menos prejudicial ao bem-estar dessas mulheres¹⁵. Reforça esse fato um estudo que indicou melhora nos sintomas climatéricos na população que foi melhor orientada com relação à esta etapa da vida em grupos de atenção básica¹.

4.3. OPÇÕES TERAPÊUTICAS ATUAIS

4.3.1. TERAPIA HORMONAL (TH)

A terapia hormonal é a opção de tratamento mais efetiva para sintomas vasomotores associados ao climatério^{43; 44}. Entretanto, após a publicação de estudos clínicos prospectivos no início da década de 2000, o uso de TH foi muito questionado porque aquelas pesquisas indicaram evidências contundentes de risco cardiovascular com o uso desses fármacos²⁵.

Por outro lado, artigos recentes com subanálises dessas pesquisas iniciais têm indicado, até mesmo, diminuição do risco de infarto e de acidente vascular encefálico (AVE) com o uso correto de reposição hormonal⁴⁵.

A TH tem eficácia também em resolver outros sintomas nas mulheres pós-menopáusicas. Esse é o caso das mulheres com alterações da libido ou da lubrificação vaginal – os quais podem acarretar muito sofrimento nas mulheres^{23;}
24.

O uso de hormônios no climatério também é eficaz na prevenção da perda óssea associada à menopausa. Além disso, diminui a incidência de todas as fraturas relacionadas à osteoporose, incluindo fraturas vertebrais e de quadril, mesmo em mulheres com alto risco de fratura^{5; 26; 43}.

Contudo, nem todas as mulheres, por motivos médicos ou por escolha da própria paciente, são candidatas à terapia hormonal. As contraindicações para essa linha de tratamento, todavia, podem ser absolutas ou relativas. A Tabela 3 ilustra as principais contraindicações ao uso de TH³⁴.

Tabela 3. Contraindicações ao uso de TH

<i>Contraindicações absolutas</i>	<i>Contraindicações relativas</i>
1. Câncer de mama e do endométrio (atual ou prévio)	1. Risco para câncer de mama e de endométrio
2. Portadoras de meningioma e melanoma	2. Doença tromboembólica progressiva (não associada a fator hormonal)
3. Fenômenos tromboembólicos prévios na vigência de contraceptivo	3. Miomas uterinos
	4. Endometriose
	5. Colelitíase

hormonal oral ou de hormônios na pós-menopausa	
4. Doença hepática ou renal aguda; insuficiência hepática ou renal grave	

Outrossim, sabe-se que, quando indicado e controlado corretamente, o tratamento dos sintomas menopáusicos (principalmente fogachos) é muito eficaz e os benefícios da TH para tais sintomas superam os riscos potenciais (tais como câncer de mama e AVE) com o uso dessas medicações^{25; 43}.

4.3.2. ISRS E IRSN

A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) é um neurotransmissor envolvido em muitas funções. Tais papéis incluem controle do humor, da ansiedade, do sono e do comportamento sexual. Todavia, sabe-se que essa substância também participa ativamente do controle dos centros de saciedade e de termorregulação³³.

Os receptores serotoninérgicos interagem com o estrogênio sérico. Essa interação provavelmente acontece no hipotálamo e parece estar relacionado com o controle da temperatura corporal³⁷. Comprovam isso os estudos de terapia com estrogênio nos quais já em curto prazo houve um aumento significativo da ligação dos receptores 5-HT_{2A} nos centros superiores do encéfalo, em mulheres pós-menopáusicas⁴⁶.

A serotonina também apresenta isoladamente algumas propriedades vasoativas. Muito provavelmente, assim sendo, a ação dos ISRS e dos IRSN em receptores 5-HT nas células endoteliais periféricas dos vasos sanguíneos da pele possa colaborar com a melhora dos sintomas vasomotores³³

Assim sendo, estudos do início dos anos 2000 revolucionaram o tratamento dos fogachos por meio da introdução dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) no arsenal terapêutico desses sintomas^{27; 47}. Várias medicações dessa classe apresentam ação superior ao placebo comprovada sobre os fogachos. Esse é o caso de escitalopram⁴⁸ e fluoxetina⁴⁹ - embora essas últimas duas medicações apresentam efeitos clínicos pouco relevantes.

A despeito disso, a paroxetina é a medicação mais utilizada para o controle dos sintomas vasomotores em mulheres com contraindicações à TH ou que não desejem usar tratamentos hormonais^{22; 50}. A dose habitual dessa medicação para os fogachos é de 20mg/dia e é a única opção não-hormonal aprovada pelo FDA para o tratamento dos fogachos²².

A venlafaxina também é eficaz na redução dos fogachos. O mecanismo de ação desse fármaco para os sintomas vasomotores está relacionado ao fato de que - em doses baixas - ele provavelmente aja como um inibidor exclusivo da serotonina, embora seja um fármaco dual (ou seja, inibidor simultâneo da recaptação da serotonina e da noradrenalina) nas doses habituais - as quais são de 75-150mg/dia^{18; 27; 33; 51}.

Contudo, sabe-se que o uso dos ISRS não é completamente isento de contraindicações ou riscos. Em mulheres com câncer de mama tratado em uso de tamoxifeno existe interação medicamentosa com os ISRS (principalmente fluoxetina e paroxetina), determinando menor ação do tamoxifeno, por ambos usarem o cito cromo P450 nos hepatócitos⁵².

Além disso, existe um efeito negativo sobre a libido consequente do uso dos ISRS e dos IRSN⁵³. Por fim, vale lembrar que - em mulheres com transtorno

de humor bipolar – o uso dessas classes de medicamentos pode desencadear uma crise maníaca e deve ser usada sempre com cuidado⁵⁴.

4.3.3. OUTRAS TERAPIAS

Medicações de outras classes também são estudadas para o tratamento dos fogachos²⁷. A gabapentina é uma dessas opções com ação em sistema nervoso central cuja melhora dos fogachos é significativa^{49; 55}.

Além desse, a clonidina e a alfa-metildopa também são medicações com comprovados efeitos sobre os sintomas vasomotores. Todavia, eles apresentam muitos efeitos adversos tais como a hipotensão sintomática - os quais causam grande taxa de desistência do método por parte dos mulheres⁵⁶.

A prática de exercícios físicos tem sido testada em alguns estudos para os fogachos. Contudo, até o momento, as diferenças encontradas nos estudos foram relevantes apenas na qualidade de vida das mulheres^{57; 58}.

Nessa mesma linha de investigação, foram testadas ioga, meditação e acupuntura para os sintomas vasomotores. Entretanto, os resultados também não foram animadores e quando comparados com placebo não reduziram significativamente o número de fogachos por dia^{26; 27}. A hipnose também foi testada e seus resultados para o tratamento dos sintomas vasomotores não foram de grande impacto clínico – como discutido no estudo de Elkins⁵⁹.

Grupos de apoio e conhecimento também foram avaliados em uma pesquisa publicada recentemente para o controle dos sintomas climatéricos – em especial dos vasomotores⁶⁰. Contudo, embora as mulheres tenham apresentado um ganho em qualidade de vida, não foi estatisticamente significativa a melhora dos fogachos.

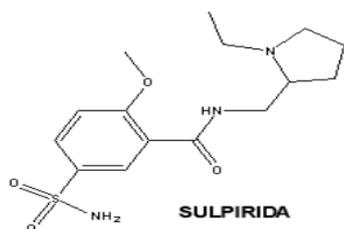
Esse artigo corrobora com os achados de outra publicação de 2014 que utilizou terapia cognitiva-comportamental para fogachos. Tal estudo encontrou uma redução da média de fogachos, porém com resultados não estatisticamente significativos. A melhora mais importante encontrada nessas mulheres foi em entendimento sobre a própria sintomatologia e em como lidar com esses problemas⁶¹.

Por fim, entre as terapias alternativas precisamos lembrar dos fitoterápicos com ação análoga aos estrogênios. Contudo, embora muito se publique sobre esse assunto, nenhum estudo até o momento foi suficiente para embasar a eficácia e a segurança do uso dessas alternativas nos fogachos⁶².

5. O USO DA SULPIRIDA

5.1. O USO DA SULPIRIDA NA PSIQUIATRIA

A Sulpirida (**Figura 6**) é um neuroléptico muito antigo do grupo das benzamidas. O principal representante das benzamidas no Brasil é a metoclopramida – um antiemético bastante empregado. A Sulpirida foi lançada pela equipe coordenada pelo pesquisador francês Louis Besançon nos anos 60 (**Figura 7**). Inicialmente, foi introduzida como um antipsicótico atípico por menor risco de extrapiramidalismo que os neurolépticos mais tradicionais como o haloperidol e a clorpromazina.



**Figura 6. Fórmula química da
Sulpirida**

**Figura 7. Louis Justin-Besançon
(1901-1981)**

A Sulpirida atua como um antagonista farmacológico da dopamina sobre receptores D₂/D₃/D₄ – inibindo a captação desse neurotransmissor nos neurônios pós-sinápticos⁶³. A meia-vida dessa droga é de aproximadamente 6-8 horas e seu início de ação se dá em aproximadamente 90 minutos.

Todavia, uma pesquisa identificou um segundo pico sérico 4 a 8 horas após a ingestão oral da droga. Além disso, esse estudo indicou que esse segundo pico plasmático apresenta uma meia-vida mais longa – muito provavelmente por liberação da Sulpirida e de seus metabólitos junto aos sais biliares^{63; 64}.

Sabe-se que a Sulpirida é uma medicação bastante versátil. Ela possui um mecanismo de ação bimodal. Enquanto bloqueia os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos (como os neurolépticos convencionais), ela - quando em doses mais baixas - também bloqueia os receptores dopaminérgicos auto inibitórios pré-sinápticos, aumentando a quantidade do neurotransmissor dopamina na fenda sináptica. Isso está desenhado esquematicamente na Erro! Fonte de referência não encontrada.⁶⁵.

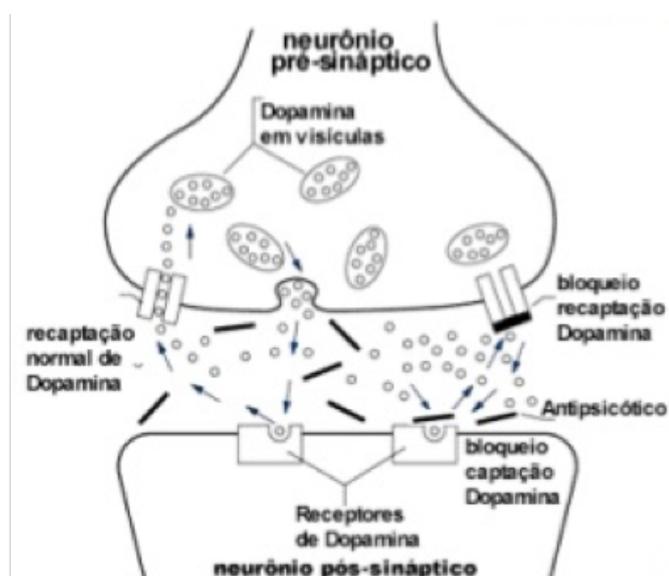


Figura 8. Fenda sináptica dopaminérgica

A sulpirida, além disso, bloqueia receptores colinérgicos e alfa-1 adrenérgicos. Tal fato pode causar alterações autonômicas e eventualmente contraindicar seu uso. Do mesmo modo, por meio do antagonismo dos receptores H_1 , a Sulpirida também tem ação anti-histamínica leve⁶⁶.

Finalmente, vale ressaltar sua atuação em receptores serotoninérgicos. Isso acarreta efeitos sobre modulação de medo e de humor. Este efeito pode produzir uma sensação global de bem-estar e qualidade de vida^{67; 68}. Há ensaios

clínicos que comprovam sua eficácia no tratamento da depressão com sintomas psicóticos datados de mais 30 anos atrás^{69; 70}.

O perfil farmacológico da Sulpirida secundário ao antagonismo seletivo D₂-*like* é responsável por uma ação mesolímbica preferencial e um alto limiar cataleptogênico - com baixo risco de extrapiramidalismo.

Isso tudo determinou sua inclusão na lista dos neurolépticos atípicos na década de 70 (ao lado de clozapina e outras drogas)⁷¹. Os primeiros estudos brasileiros com a Sulpirida foram realizados em mulheres internados⁶⁹ para inserção dessa medicação como um antipsicótico atípico no bulário nacional.

Outra indicação dessa substância são os sintomas gastrointestinais. O controle de náuseas se dá por sua ação em receptores dopaminérgicos nos centros hipotalâmicos. Essa atuação é utilizada no tratamento antiemético pós-anestésico⁷².

Os principais efeitos adversos dessa droga são relacionados à hiperprolactinemia secundária ao bloqueio dopaminérgico do sistema hipotalâmico⁷³. Apenas 15 a 20% dos mulheres desenvolve elevação importante da prolactina – provavelmente relacionado a polimorfismos genéticos relacionados à excreção da droga⁷⁴. A galactorreia e a amenorreia são as queixas mais comuns entre as mulheres que usam altas doses de Sulpirida – ou seja, acima de 200mg/dia.

Como a maioria das outras medicações de uso em psiquiatria, existe um potencial efeito depressor sobre a sexualidade humana nos usuários dessa medicação⁷⁵. Contudo, tal efeito é relacionado à dose da medicação e ao grau de prolactinemia atingida. Dessa forma, o efeito sobre a função sexual é muito

variável entre os mulheres⁷⁴. Todavia, a Sulpirida é considerada um antipsicótico de segunda geração com baixo potencial geral de efeitos adversos⁷¹.

Além disso, a maioria dos ensaios clínicos com Sulpirida foi realizado com mulheres com esquizofrenia, porém, essa própria patologia isoladamente pode acarretar alteração da função sexual^{71; 74}. Exemplifica essa afirmação um ensaio clínico com Sulpirida em homens sem problemas psiquiátricos cujo efeito sobre a libido não foi significativo⁷⁶.

O uso da Sulpirida pode causar tontura, sedação leve a moderada e, em casos raros, distúrbios do sono e cefaleia. Contudo, os estudos em humanos (como o de Helmy⁶³) não têm demonstrado grande quantidade de efeitos colaterais nas doses habituais da droga, ou seja, entre 100 e 200mg/dia.

As contraindicações da droga se relacionam geralmente ao seu efeito sobre os receptores adrenérgicos e dopaminérgicos. A **Tabela 4** resume as contraindicações (absolutas ou relativas) ao uso dessa droga⁷⁷.

Tabela 4. Contraindicações ao uso da Sulpirida

-
1. Hipersensibilidade a Sulpirida
 2. Portadoras de tumor dependente de prolactina
 3. Câncer de mama atual ou tratado
 4. Diagnóstico ou suspeita de feocromocitoma
 5. Utilização concomitante de levodopa
 6. Problemas cardíacos com alteração de eletrocardiograma (prolongamento do intervalo QT, bradicardia menor 55 batimentos por minutos)
 7. Desequilíbrio eletrolítico - principalmente hipocalcemia
-

8.AVE - atual ou tratado

9.Gestação e lactação

5.2. O USO DA SULPIRIDA PARA O TRATAMENTO DOS FOGACHOS

No Rio Grande do Sul é de consenso médico comum que o uso de Sulpirida 50mg/dia melhora os fogachos. Contudo, não há na literatura mundial nenhum ensaio clínico randomizado para comprovar este efeito.

Há poucos estudos que utilizaram a veraliprida que pertence à mesma família das benzamidas no tratamento dos fogachos⁷⁸. No entanto, em 2007 uma recomendação da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) alertou que esta droga pode apresentar efeitos adversos mais importantes que seus benefícios. Dessa forma, seu fabricante (Sanofi-Aventis) suspendeu suas vendas na Europa e na América Latina em decorrência de potenciais efeitos extrapiramidais⁷⁹. Contudo, um estudo mexicano mais recente demonstra que essa droga em baixas doses é segura e eficaz para o tratamento dos fogachos⁸⁰.

Assim como os ISRS, não existe ainda um completo entendimento dos mecanismos de ação pelos quais a Sulpirida e a veraliprida aliviam os fogachos. Apesar disso, estudos sobre a veraliprida sugerem que o aumento da prolactina secundário ao uso da classe das benzamidas auxiliaria também no controle de temperatura por aumentar efetores opióides endógenos. Isso, conseqüentemente, acarretaria melhor regulação térmica hipotalâmica⁷⁹.

Embora a Sulpirida atue como inibidor da dopamina, existe uma ação dessa droga na fenda pré-sináptica – a qual é dominante em baixas concentrações teciduais da droga – cuja atuação é justamente o contrário: aumentando a concentração da dopamina intracelular. Isso pode explicar seu efeito antidepressivo em baixa posologia.

O aumento da disponibilidade de dopamina no sistema nervoso central pode também justificar a melhora dos sintomas vasomotores do climatério – considerando que contamos cada vez mais com uma hipótese multifatorial para os fogachos na qual um desequilíbrio nos níveis séricos de dopamina também está contido na gênese dos fogachos⁸¹.

Além disso, vale lembrar a atuação da Sulpirida nos receptores serotoninérgicos⁶⁷. Ou seja, tal medicação é capaz de atuar de forma semelhante aos ISRS e aos IRSN no tratamento dos fogachos – por meio da ação em receptores 5-HT hipotalâmicos (principalmente).

6. QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE E AO CLIMATÉRIO

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é um valor subjetivo relacionado à autopercepção de bem-estar. Ele é composto por múltiplas dimensões que podem ter respostas positivas, negativas e/ou bidirecionais. Dessa forma, o conceito de qualidade de vida para a OMS analisa as funções físicas, emocionais e sociais⁸².

Contudo, a QVRS é um importante desfecho de saúde relacionado à pesquisa, sendo sua avaliação realizada na maioria das vezes por questionários (sejam eles genéricos ou específicos)⁸³. Tal conceito abrange função cognitiva, função sexual, produtividade no trabalho, percepção de doença, dor, autoestima, imagem corporal e sono, além de outros aspectos não relacionados à saúde, mas, que a influenciam, como renda, liberdade e saneamento ambiental⁸⁴.

A Escala de Cervantes de Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde da Mulher (EC) compreende 31 questões que englobam quatro domínios: **saúde e menopausa** (subdividida em sintomas vasomotores, saúde e envelhecimento), **sexualidade**, **relacionamento casal** e **aspectos psicológicos**. Esse instrumento foi traduzido, adaptado e validado para o português brasileiro em 2012. Cada item é pontuado em escores de 0 a 5 e com intervalo de 0 a 155 cuja interpretação é negativa. Quanto maior o escore, pior a qualidade de vida⁸⁴.

O Questionário da Saúde da Mulher - *Women's Health Questionnaire* (WHQ) foi validado internacionalmente em 2004 com 37 itens. Logo em seguida já se tornou⁸⁵ largamente utilizado em ensaios clínicos, estudos epidemiológicos. Este instrumento também é utilizado para avaliação de tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos com mulheres na perimenopausa. Em 2005, foi realizada a primeira tradução validada do WHQ para o português⁸⁶.

A versão de 36 itens do WHQ (validada em 2009⁸⁷) compreende questões agrupadas em nove domínios: **sintomas somáticos** (cefaléia, artralgia/mialgia, vertigem, indisposição, parestesia e aumento da frequência urinária), **ansiedade/humor deprimido**, **dificuldades cognitivas** (concentração, memória e dificuldades para realizar atividades corretamente), **ansiedade/medo**, **satisfação sexual**, **sintomas vasomotores** (suores noturnos e ondas de calor), **distúrbios do sono** (insônia e agitação), **atração e sintomas menstruais** (seios doloridos, cólica e menorragia). Quanto maior o valor dos escores obtidos no WHQ, menor a gravidade dos sintomas, melhor o estado de saúde e qualidade de vida das mulheres⁸⁸.

7. JUSTIFICATIVA, HIPÓTESES E OBJETIVOS

7.1 JUSTIFICATIVA

Os fogachos apresentam uma complexa fisiopatologia – a qual ainda não está totalmente esclarecida. Eles, assim sendo, se refletem negativamente nas atividades de vida diária, de lazer e laborais e, finalmente, na qualidade de vida.

As opções de tratamento envolvem TH, medicações não-hormonais (como ISRS e IRSN) e modalidades de medicina integrativa como acupuntura e relaxamento. Todavia, embora a TH melhore efetivamente os fogachos, muitas mulheres apresentam contraindicações relativas ou absolutas ao seu uso, o que demanda a necessidade de novas opções farmacológicas e de estudos que avaliem seus benefícios e riscos.

No Rio Grande do Sul, o uso dessa medicação é *off-label* e decorre dos benefícios observados sobre a qualidade de vida nas mulheres com sintomas climatéricos (pelas ações na regulação do humor) e da atuação direta sobre a gênese dos fogachos (pela regulação dopaminérgica). Assim, o estudo se justifica pela lacuna de estudos clínicos randomizados acerca do uso da sulpirida sobre os sintomas especificamente climatéricos.

7.2 HIPÓTESES

Hipótese Nula: A utilização da Sulpirida nas mulheres com climatério sintomático não reduz o número de fogachos/semana.

Hipótese Alternativa: A utilização da Sulpirida nas mulheres com climatério sintomático reduz o número de fogachos/semana.

7.3 OBJETIVOS

Objetivo principal: Comparar os efeitos do uso de Sulpirida ou de placebo sobre a frequência e a intensidade de fogachos após oito semanas de tratamentos por meio de registro diário.

Objetivos secundários: Estimar as intensidades de fogachos diários através de um escore no qual se multiplicará a frequência de fogachos leves por um, fogachos moderados por dois e fogachos intensos por três; quantificar os efeitos dos tratamentos sobre os domínios específicos e escores totais do Women's Health Questionnaire – versão 36 itens para qualidade de vida de mulheres climatéricas; identificar os possíveis para efeitos da administração de sulpirida em baixa dose (50mg/dia) através de auto relato.

8. REFERÊNCIAS

- 1 RINDNER, L. et al. Reducing menopausal symptoms for women during the menopause transition using group education in a primary health care setting-a randomized controlled trial. **Maturitas**, v. 98, p. 14-19, Apr 2017. ISSN 1873-4111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28274323> >.
- 2 AVIS, N. E. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. **JAMA Intern Med**, v. 175, n. 4, p. 531-9, Apr 2015. ISSN 2168-6114. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686030> >.
- 3 BURGER, H. The menopausal transition--endocrinology. **J Sex Med**, v. 5, n. 10, p. 2266-73, Oct 2008. ISSN 1743-6109. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18624962> >.
- 4 BURGER, H. G. et al. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. **Menopause**, v. 15, n. 4 Pt 1, p. 603-12, 2008 Jul-Aug 2008. ISSN 1072-3714. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574431> >.
- 5 DAVIS, S. R. et al. Menopause. **Nat Rev Dis Primers**, v. 1, p. 15004, 04 2015. ISSN 2056-676X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27188659> >.
- 6 MENEZES, D.; OLIVEIRA, M. Evaluation of life's quality of women in climacteric in the city of Floriano, Piauí. **Fisioter. Mov**, 2016.
- 7 BLÜMEL, J. E. et al. Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study. **Climacteric**, v. 15, n. 6, p. 542-51, Dec 2012. ISSN 1473-0804. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22530706> >.
- 8 MACLARAN, K.; PANAY, N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. **Womens Health (Lond)**, v. 11, n. 2, p. 169-82, Mar 2015. ISSN 1745-5065. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25776291> >.
- 9 VABRE, P. et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. **Environ Health**, v. 16, n. 1, p. 37, Apr 2017. ISSN 1476-069X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28388912> >.
- 10 HERNÁNDEZ-ANGELES, C.; CASTELO-BRANCO, C. Early menopause: A hazard to a woman's health. **Indian J Med Res**, v. 143, n. 4, p. 420-7, Apr 2016. ISSN 0971-5916. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27377497> >.

- 11 CZUCZWAR, P. et al. The influence of uterine artery embolisation on ovarian reserve, fertility, and pregnancy outcomes - a review of literature. **Prz Menopauzalny**, v. 15, n. 4, p. 205-209, Dec 2016. ISSN 1643-8876. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28250724> >.
- 12 STEPANIAK, U. et al. Age at natural menopause in three central and eastern European urban populations: the HAPIEE study. **Maturitas**, v. 75, n. 1, p. 87-93, May 2013. ISSN 1873-4111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23489553> >.
- 13 ASSUMPÇÃO, C. Falência Ovariana Precoce. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 58, n. 2, 2014.
- 14 [HTTP://WWW.IBGE.GOV.BR](http://www.ibge.gov.br).
- 15 SRIPRASERT, I. et al. An International Menopause Society study of vasomotor symptoms in Bangkok and Chiang Mai, Thailand. **Climacteric**, v. 20, n. 2, p. 171-177, Apr 2017. ISSN 1473-0804. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28286984> >.
- 16 HITCHCOCK, C. L. et al. Hot flushes and night sweats differ in associations with cardiovascular markers in healthy early postmenopausal women. **Menopause**, v. 19, n. 11, p. 1208-14, Nov 2012. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22781788> >.
- 17 REED, S. D. et al. Daily salivary cortisol patterns in midlife women with hot flashes. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 84, n. 5, p. 672-9, May 2016. ISSN 1365-2265. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26663024> >.
- 18 CAAN, B. et al. Effects of estrogen and venlafaxine on menopause-related quality of life in healthy postmenopausal women with hot flashes: a placebo-controlled randomized trial. **Menopause**, v. 22, n. 6, p. 607-15, Jun 2015. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25405571> >.
- 19 PRAIRIE, B. A. et al. Symptoms of depressed mood, disturbed sleep, and sexual problems in midlife women: cross-sectional data from the Study of Women's Health Across the Nation. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 24, n. 2, p. 119-26, Feb 2015. ISSN 1931-843X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25621768> >.
- 20 RÖSSLER, W. et al. Does menopausal transition really influence mental health? Findings from the prospective long-term Zurich study. **World Psychiatry**, v. 15, n. 2, p. 146-54, Jun 2016. ISSN 1723-8617. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27265705> >.
- 21 MONTERROSA-CASTRO, Á. et al. Instruments to study sleep disorders in climacteric women. **Sleep Sci**, v. 9, n. 3, p. 169-178, 2016 Jul-Sep 2016.

- ISSN 1984-0659. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28123656> >.
- 22 PINKERTON, J. V. et al. Low-dose paroxetine (7.5 mg) improves sleep in women with vasomotor symptoms associated with menopause. **Menopause**, v. 22, n. 1, p. 50-8, Jan 2015. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25137243> >.
- 23 NASTRI, C. O. et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 6, p. CD009672, Jun 2013. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23737033> >.
- 24 CONSTANTINE, G. D. et al. The REJOICE trial: a phase 3 randomized, controlled trial evaluating the safety and efficacy of a novel vaginal estradiol soft-gel capsule for symptomatic vulvar and vaginal atrophy. **Menopause**, v. 24, n. 4, p. 409-416, Apr 2017. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27922936> >.
- 25 LANGER, R. D. The evidence base for HRT: what can we believe? **Climacteric**, v. 20, n. 2, p. 91-96, Apr 2017. ISSN 1473-0804. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28281363> >.
- 26 SANTORO, N.; EPPERSON, C. N.; MATHEWS, S. B. Menopausal Symptoms and Their Management. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 44, n. 3, p. 497-515, Sep 2015. ISSN 1558-4410. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26316239> >.
- 27 HILL, D. A.; CRIDER, M.; HILL, S. R. Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause. **Am Fam Physician**, v. 94, n. 11, p. 884-889, Dec 2016. ISSN 1532-0650. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27929271> >.
- 28 HOFFMAN, S., BRADSHAW, HALVORSON, SCHAFFER AND CORTON. **Williams Gynecology 3rd Edition**. 3rd. McGraw-Hill Education 2016.
- 29 WIKICIENCIAS.
wikiciencias.casadasciencias.org/wiki/index.php/Regulação_Hormonal_dos_Sistemas_Reprodutores 2017.
- 30 WARISO, B. A. et al. Depression during the menopause transition: impact on quality of life, social adjustment, and disability. **Arch Womens Ment Health**, v. 20, n. 2, p. 273-282, Apr 2017. ISSN 1435-1102. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28000061> >.
- 31 STURDEE, D. W. et al. The menopausal hot flush: a review. **Climacteric**, p. 1-10, Apr 2017. ISSN 1473-0804. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28379074> >.

- 32 MARTINS, M. A. et al. [Quality of life in postmenopausal women, users and non-users of hormone therapy]. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 31, n. 4, p. 196-202, Apr 2009. ISSN 1806-9339. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19578675> >.
- 33 SASSARINI, J. et al. Venlafaxine alters microvascular perfusion, [¹²³I]-beta-CIT binding and BDI scores in flushing postmenopausal women. **Maturitas**, v. 77, n. 3, p. 267-73, Mar 2014. ISSN 1873-4111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411555> >.
- 34 **WENDER, M. C. E. A.** Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa - **SOBRAC. Leitura Médica**, 2014.
- 35 MALHEIROS, S. E. A. S síndrome climatérica em uma cidade do Nordeste brasileiro: um inquérito domiciliar. **Rev Bras Ginecol Obstet**. 2014, v. 36, n. 4, p. 163-169, 2014.
- 36 CARRASCO, J. et al. Characterization of central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in the inbred Roman rat strains. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 4, p. 437-45, May 2008. ISSN 0306-4530. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18276081> >.
- 37 JAYASENA, C. N. et al. Neurokinin B administration induces hot flushes in women. **Sci Rep**, v. 5, p. 8466, Feb 2015. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25683060> >.
- 38 LOW, D. A. et al. Mechanisms of cutaneous vasodilation during the postmenopausal hot flash. **Menopause**, v. 18, n. 4, p. 359-65, Apr 2011. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107299> >.
- 39 FARRELL, M. J. Regional brain responses in humans during body heating and cooling. **Temperature (Austin)**, v. 3, n. 2, p. 220-231, 2016 Apr-Jun 2016. ISSN 2332-8940. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27857952> >.
- 40 FEDERICI, L. M. et al. Hypothalamic orexin's role in exacerbated cutaneous vasodilation responses to an anxiogenic stimulus in a surgical menopause model. **Psychoneuroendocrinology**, v. 65, p. 127-37, Mar 2016. ISSN 1873-3360. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26765933> >.
- 41 MALHEIROS, S. E. A. Síndrome climatérica em uma cidade do Nordeste brasileiro: um inquérito domiciliar **Rev Bras Ginecol Obstet**. 2014, v. 36, n. 4, p. 163-169, 2014.
- 42 PIMENTA, F. E. A. Hot Flushes and Night Sweats in Midlife: Why do Some Women Have Them and Others do Not? **Psychology/Psicologia Reflexão e Crítica**, v. 28, n. 4, p. 753-763, 2015.

- 43 PARDINI, D. [Hormone replacement therapy in menopause]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 58, n. 2, p. 172-81, Mar 2014. ISSN 1677-9487. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24830594> >.
- 44 MARJORIBANKS, J. et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 1, p. CD004143, 01 2017. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28093732> >.
- 45 BOARDMAN, H. M. et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 3, p. CD002229, Mar 2015. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754617> >.
- 46 RAZ, L. et al. Differential effects of hormone therapy on serotonin, vascular function and mood in the KEEPS. **Climacteric**, v. 19, n. 1, p. 49-59, 2016. ISSN 1473-0804. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26652904> >.
- 47 STEARNS, V. et al. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 289, n. 21, p. 2827-34, Jun 2003. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12783913> >.
- 48 CARPENTER, J. S. et al. Effect of escitalopram on hot flash interference: a randomized, controlled trial. **Fertil Steril**, v. 97, n. 6, p. 1399-404.e1, Jun 2012. ISSN 1556-5653. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480818> >.
- 49 RAHMANIAN, M.; MOHSENI, A.; GHORBANI, R. A crossover study comparing gabapentin and fluoxetine for the treatment of vasomotor symptoms among postmenopausal women. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 131, n. 1, p. 87-90, Oct 2015. ISSN 1879-3479. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160608> >.
- 50 SIMON, J. A. et al. Diary of hot flashes reported upon occurrence: results of a randomized double-blind study of raloxifene, placebo, and paroxetine. **Menopause**, v. 21, n. 9, p. 938-44, Sep 2014. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24569618> >.
- 51 ENSRUD, K. E. et al. Effects of estradiol and venlafaxine on insomnia symptoms and sleep quality in women with hot flashes. **Sleep**, v. 38, n. 1, p. 97-108, Jan 2015. ISSN 1550-9109. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25325454> >.
- 52 WIŚNIEWSKA, I. et al. The pharmacological and hormonal therapy of hot flushes in breast cancer survivors. **Breast Cancer**, v. 23, n. 2, p. 178-82, Mar 2016. ISSN 1880-4233. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498637> >.

- 53 BEN-SHEETRIT, J. et al. Post-SSRI Sexual Dysfunction: Clinical Characterization and Preliminary Assessment of Contributory Factors and Dose-Response Relationship. **J Clin Psychopharmacol**, v. 35, n. 3, p. 273-8, Jun 2015. ISSN 1533-712X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25815755> >.
- 54 FRYE, M. A. et al. Clinical risk factors and serotonin transporter gene variants associated with antidepressant-induced mania. **J Clin Psychiatry**, v. 76, n. 2, p. 174-80, Feb 2015. ISSN 1555-2101. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25611077> >.
- 55 SINGHAL, S. R.; SHULLAI, W. K. Comparative study of gabapentin and isoflavone in menopausal vasomotor symptoms. **J Midlife Health**, v. 7, n. 3, p. 132-139, 2016 Jul-Sep 2016. ISSN 0976-7800. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27721641> >.
- 56 LOPRINZI, C. L.; STEARNS, V.; BARTON, D. Centrally active nonhormonal hot flash therapies. **Am J Med**, v. 118 Suppl 12B, p. 118-23, Dec 2005. ISSN 1555-7162. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414336> >.
- 57 DALEY, A. et al. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 11, p. CD006108, Nov 2014. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25431132> >.
- 58 STERNFELD, B. et al. Efficacy of exercise for menopausal symptoms: a randomized controlled trial. **Menopause**, v. 21, n. 4, p. 330-8, Apr 2014. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23899828> >.
- 59 ELKINS, G. R.; FISHER, W. I.; JOHNSON, A. K. Hypnosis for hot flashes among postmenopausal women study: a study protocol of an ongoing randomized clinical trial. **BMC Complement Altern Med**, v. 11, p. 92, Oct 2011. ISSN 1472-6882. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989181> >.
- 60 SIS ÇELIK, A.; PASINLIOĞLU, T. Effects of imparting planned health education on hot flush beliefs and quality of life of climacteric women. **Climacteric**, v. 20, n. 1, p. 25-30, Feb 2017. ISSN 1473-0804. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27845857> >.
- 61 NORTON, S.; CHILCOT, J.; HUNTER, M. S. Cognitive-behavior therapy for menopausal symptoms (hot flushes and night sweats): moderators and mediators of treatment effects. **Menopause**, v. 21, n. 6, p. 574-8, Jun 2014. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24149919> >.

- 62 FRANCO, O. H. et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v. 315, n. 23, p. 2554-63, Jun 2016. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27327802> >.
- 63 HELMY, S. A. Therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic compartmental analysis of Sulpiride double-peak absorption profile after oral administration to human volunteers. **Biopharm Drug Dispos**, v. 34, n. 5, p. 288-301, Jul 2013. ISSN 1099-081X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23585286> >.
- 64 CAMBRIDGE.ORG/PRESCRIBERS_DRUG. Sulpiride.indd. 2014.
- 65 <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAAqsEAG/psicofarmacologia-parte-3?part=2>.
- 66 FROTA, L. H. **Cinquenta anos de medicamentos antipsicóticos na psiquiatria**. 2010.
- 67 ABBAS, A. I. et al. Amisulpride is a potent 5-HT7 antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 205, n. 1, p. 119-28, Jul 2009. ISSN 1432-2072. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19337725> >.
- 68 METZGER, C. D. et al. Local and Global Resting State Activity in the Noradrenergic and Dopaminergic Pathway Modulated by Reboxetine and Amisulpride in Healthy Subjects. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 19, n. 2, Jul 2015. ISSN 1469-5111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209860> >.
- 69 MARTINS, C. E. A. Ensaio com Sulpiride em esquizofrênicos hospitalizados. **Arq Neuropsiquiatria**, v. 32, 1974.
- 70 STANDISH-BARRY, H. M. et al. A randomized double blind group comparative study of Sulpiride and amitriptyline in affective disorder. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 81, n. 3, p. 258-60, 1983. ISSN 0033-3158. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6417717> >.
- 71 WANG, J.; SAMPSON, S. Sulpiride versus placebo for schizophrenia. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 4, p. CD007811, Apr 2014. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729184> >.
- 72 KRANKE, P. et al. I.V. APD421 (amisulpride) prevents postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **Br J Anaesth**, v. 111, n. 6, p. 938-45, Dec 2013. ISSN 1471-6771. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23872464> >.

- 73 KUCHAY, M. S.; MITHAL, A. LevoSulpiride and Serum Prolactin Levels. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 21, n. 2, p. 355-358, 2017 Mar-Apr 2017. ISSN 2230-8210. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28459037> >.
- 74 COOKSON, J.; HODGSON, R.; WILDGUST, H. J. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. **J Psychopharmacol**, v. 26, n. 5 Suppl, p. 42-51, May 2012. ISSN 1461-7285. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22472310> >.
- 75 MAHMOUD, A. et al. Second generation antipsychotics improve sexual dysfunction in schizophrenia: a randomised controlled trial. **Schizophr Res Treatment**, v. 2011, p. 596898, 2011. ISSN 2090-2093. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22937269> >.
- 76 GRAF, H. et al. Erotic stimulus processing under amisulpride and reboxetine: a placebo-controlled fMRI study in healthy subjects. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 18, n. 2, Oct 2014. ISSN 1469-5111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25612894> >.
- 77 AVENTIS, S. **Bula Sulpirida**: Anvisa Brasil.
- 78 CARRETTI, N. et al. Reduction of serum serotonin precursors after veralipride treatment for postmenopausal hot flushes. **Climacteric**, v. 13, n. 2, p. 141-6, Apr 2010. ISSN 1473-0804. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082603> >.
- 79 CARRANZA-LIRA, S. Actual status of veralipride use. **Clin Interv Aging**, v. 5, p. 271-6, Sep 2010. ISSN 1178-1998. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20852674> >.
- 80 VALENCIA, M. H. et al. Safety of veralipride for the treatment of vasomotor symptoms of menopause. **Menopause**, v. 21, n. 5, p. 484-92, May 2014. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24065139> >.
- 81 PACHMAN, D. R.; JONES, J. M.; LOPRINZI, C. L. Management of menopause-associated vasomotor symptoms: Current treatment options, challenges and future directions. **Int J Womens Health**, v. 2, p. 123-35, Aug 2010. ISSN 1179-1411. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21072305> >.
- 82 BURGER, H. G. et al. Evidence-based assessment of the impact of the WHI on women's health. **Climacteric**, v. 15, n. 3, p. 281-287, 2012. ISSN 1369-7137/1473-0804. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364867622> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2012.655564> >.

- 83 LIMA, J. E. M.; PALACIOS, S.; WENDER, M. C. O. Quality of Life in Menopausal Women: A Brazilian Portuguese Version of the Cervantes Scale. **Scientific World Journal**, p. 1-5, 2012. ISSN 1537-744X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000303021800001 >.
- 84 LÓPEZ A, F.; SOARES DE LORENZI, D. R.; D'ANDRETTA TANAKA, A. C. CALIDAD DE VIDA DE MUJERES EN FASE DE TRANSICIÓN MENOPÁUSICA EVALUADO POR LA MENOPAUSE RATING SCALE (MRS). **Revista chilena de obstetricia y ginecología**, v. 75, n. 6, p. 375-382, 2010. ISSN 0717-7526. Disponível em: < <Go to ISI>://SCIELO:S0717-75262010000600006 >.
- 85 RUSSO, N. Quality of life in postmenopausal women: Clinical effects of drospirenone-estradiol administration versus placebo. **Maturitas**, v. 81, n. 1, p. 178, 2015. ISSN 0378-5122. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72204431> >.Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.228> >.

9. ARTIGO CIENTÍFICO

Sulpiride in the treatment for hot flushes: a randomized, double-blind clinical trial

Running Title: Sulpiride effects on climacteric hot flushes

Clarissa Moreira Borba¹, Fernanda Vargas Ferreira¹, Mônia Steigleder Bianchi¹, Maria Celeste Osório Wender¹

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia. Grupo de Pesquisa: Climatério e Menopausa. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Clarissa Moreira Borba (MD., cla.borba@gmail.com, UFRGS), Fernanda Vargas Ferreira (MSc, fvferreira@hcpa.edu.br): Mônia Steigleder Bianchi (MSc., moniasbianchi@gmail.com, UFRGS), Maria Celeste Osório Wender (PhD., mwender@hcpa.edu.br, UFRGS).

All authors listed above participated in the study to a significant extent. Clarissa Borba, Fernanda Ferreira and Maria Wender worked on data collection, analysis and interpretation of data and manuscript draft. Clarissa Borba, Monia Bianchi and Maria Wender worked on the conception, design and data collection. All authors read and approved the submitted manuscript. None of the authors has any conflicts of interest related to this study, whether financial or of any other nature. Supported by the National Counsel of Technological and Scientific Development (CNPq, Brazil), the National Coordination for Improvement of Higher Education Personnel (CAPES, Brazil) and Research and Events Incentive Funding (FIPE/HCPA, Brazil).

Corresponding author: Maria Celeste Osório Wender, MD. PhD. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos 2350 – Largo Eduardo Faraco. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. CEP.

90035-903. Porto Alegre, RS, Brasil. Phone: +55 (051) 3359-8117, e-mail: mwender@hcpa.edu.br.

ABSTRACT

Objective: To assess the effects of Sulpiride 50mg/day compared with placebo on vasomotor symptoms (frequency and intensity) and on quality of life of climacteric women. **Methods:** Climacteric women ($N=28$), aged between 47–62 years, with at least five episodes of vasomotor symptoms per day were recruited from a specialized outpatient clinic at a tertiary hospital in the south of Brazil and through a media call after inclusion and exclusion criteria were ensured. Placebo ($n=14$) and Sulpiride 50mg/day ($n=14$) were administered during all trial period. The number and intensity records of hot flushes were evaluated for 1 week before and along 8 weeks after the intervention. The 36-item version Women's Health Questionnaire (WHQ) was applied to assess the quality of life. **Results:** The frequencies and the intensities of hot flushes /day happened in a similar way in both groups, with an observed reduction of both parameters during the weekly follow up after the Sulpiride intervention ($p=0.019$ and $p=0.009$, respectively). Regarding women's quality of life, Sulpiride 50mg/day reduced sleep problems scores after 8 weeks of treatment, when compared to placebo group ($p=0.017$). **Conclusions:** Our results suggest that the Sulpiride 50mg/day treatment showed significant trends on reducing climacteric vasomotor symptoms, justifying replication and further studies addressing the possible mechanisms by which Sulpiride could safely reduce hot flushes.

Keywords: Hot Flushes; Menopause; Sulpiride; Vasomotor Symptoms.

Clinical Trial Registration: NCT02749747

BACKGROUND

Vasomotor symptoms are part of the spectrum of climacteric syndrome^{2,89}. They may even determine a significant worsening in women's quality of life^{15;90}. Approximately 80% of climacteric women present such manifestations^{2; 15; 26; 90; 91}. Race, demographic characteristics, seasonal temperature and health condition can influence number and sensation of hot flushes¹⁵.

Thus, there are several treatment for the hot flushes^{26; 27} including even so group education¹ and physical exercise⁵⁷. Hormone therapy (HT) is the most established and effective treatment option for vasomotor symptoms^{25; 31; 44}. However, for some women, HT may be ineligible (eg. the population at increased risk of venous thrombosis or history of breast cancer)^{25; 44}. A field of new studies, therefore, is opened for non-hormonal therapies for the therapy of moderate to severe hot flushes^{27; 92}. However, until now, venlafaxine^{27; 51} and paroxetine^{22; 47} are the only non-hormonal options released to prescription for hot flushes.

It is known that the mood disorders may influence the hot flushes^{1; 31}. On the other hand, the benefit of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) is associated with the hypothalamic effect of serotonergic and dopaminergic mediators³¹. Within this context, we aimed to study the effects of Sulpiride for the treatment of hot flushes. It is an atypical neuroleptic which blocks post-synaptic dopaminergic receptors as well as pre-synaptic self-inhibitory dopaminergic receptors, increasing the amount of neurotransmitter dopamine in the synaptic cleft^{64; 67}, and can act on serotonin (5-HT) receptors in low doses⁶⁷. Additionally, it is known that this drug has clinical positive effects on schizophrenia^{69; 71} and for mood spectrum disorders⁷⁰.

Due to Sulpiride off-label use in low doses for hot flushes has been occurring in southern Brazil for some years, and considering the lack of studies in the area, the main objective of this research was to determine the Sulpiride 50mg/day on weekly hot flushes frequencies and intensities in a 8-weeks follow-up period. We hypothesized that Sulpiride 50mg/day could attenuate climacteric vasomotor symptoms, reducing the number and the intensity of hot flushes, and could become itself an alternative therapy for the hot flushes reduction.

METHODS

TRIAL DESIGN

This was a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study conducted in Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rio Grande do Sul. The study was conducted in accordance with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments of comparable ethical standards (as revised in 2000). Prior to the collection of any data, ethical approval was obtained from the Institutional Review Board of HCPA and it was recorded in www.saude.gov.br/plataformabrasil (CAAE Ref. No. 26901714.9.0000.5327). The research was also recorded in the ClinicalTrials.gov (Ref. No. NCT02749747).

SAMPLE SIZE

The Winpepi® program, version 11.43, was used to calculate the sample size. The estimated sample size of 28 subjects, 14 subjects in each group, would be able to detect a difference of 21 units per week between averages as significant, considering the standard deviation of 23.6 for Sulpiride and 11.9 for placebo (according to data from Simon⁵⁰). For this calculation, it was considered a power of 80% and the significance level was set at 5%.

SAMPLE SELECTION AND RANDOMIZATION

Participants were recruited from the HCPA Gynecology Service (Menopause Outpatient Clinic) and through a newspaper call between March 2016 and January 2017. The eligibility criteria set for this research was: inclusion criteria were healthy climacteric women with at least five moderate to severe hot flushes per day on daily diaries and who have not used hormone therapy or psychiatric medications for at least 3 months before the recruitment moment. The women underwent clinical laboratory tests (blood chemistry and hormone levels), ECG, mammogram and pap smears at the beginning of their participation. The women were excluded if they have history of hypersensitivity to Sulpiride, prolactin-dependent tumor, current or treated breast cancer, diagnosis or suspicion of pheochromocytoma, concomitant use of levodopa, cardiac problems with

electrocardiogram abnormality (QT prolongation, bradycardia with minor than 55 beats per minute), electrolyte imbalance mainly hypokalemia and current or treated stroke.

Thirty-seven climacteric women were assessed for eligibility and only 32 met inclusion criteria of this study. Of those, three were excluded and they were not randomized after four weeks. In total, 29 women were randomly allocated to Sulpiride 50mg/day or Placebo groups.

A computer software (Randomlogue) generated the randomization table, carried out in blocks of one to guarantee the same number of participants in each group. Random number codes were placed in brown envelopes sealed with the participant's sequence number on the outside of the envelope.

The schematic diagram of sample selection and randomization is shown in Figure 1.

OUTCOME MEASURES AND PROCEDURES

The main endpoint of this research was answering by assessing each group from baseline to week 8 hot flushes frequencies, based on a daily diary of symptoms. A severity score was adopted, in an attempt to differentiate the gross hot flushes score obtained by the diary of hot flushes symptoms, attributing to its severity different codifications: mild hot flushes mean x 1; moderate hot flushes mean x 2; and intense hot flushes x 3.

In the 4-week follow-up, the participants were randomized in the proportion of 1:1 to Sulpiride 50mg/day or placebo. Placebo was a pharmaceutically inert substance (sugar pill), analogue to the Sulpiride characteristics. Both researchers and participants were double-blinded about the randomization groups and substances.

BLINDING

The researcher who conducted the trail and the structured interview, as well as the participants enrolled in this research, were kept blind to the group allocation of the study women right from baseline until the end of the study. Assigning numbers, the researchers concealed the names of the participants and

their allocation to different interventions at random to ensure blinding of the data entry operator and data analyst.

DATA ORGANIZATION AND ANALYSES

Regarding the data processing, the database double entry, and review were performed using the SPSS, version 18.0. [SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.].

Symmetric data was expressed as mean \pm standard error of mean (SEM), or by median and 95% Confidence Interval [95%CI], defined by Shapiro-Wilk test. Categorical variables were described as absolute (n) and relative (n%) frequencies.

To compare means between groups, Student's t test for independent samples was applied. In asymmetry cases, the Mann-Whitney test was used to perform comparisons. On the other hand, for comparing proportions between categories the Chi-Square test with standardized adjusted residuals was performed. For assessing the number (frequency), the intensity proportions (intensities, scores) of hot flushes and women's quality of life (measured by 36-item version Women's Health Questionnaire, WHQ) between and within groups (in different time measurements and by groups), simultaneously, the model of Generalized Estimating Equations (GEE) assessed by Bonferroni was applied.

Cohen's d Index estimated the Sulpiride effect size, in relation to Placebo treatment. All data were evaluated using the SPSS, version 18.0. The level of significance was set at 5% for all analyzes.

RESULTS

PARTICIPANT DISPOSITION AND BASELINE CHARACTERISTICS

Twenty-nine women were selected and randomized to Sulpiride 50mg/day ($n=15$) or Placebo ($n=14$) groups. The CONSORT diagram model⁹³ shows the flow chart of the participants (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Initially, thirty-seven women were screened according the eligibility criteria, where five women were considered ineligible and not inserted in this research. After 30 days of recording hot flushes frequencies and intensities, two participants were

excluded because they did not have at least five hot flushes per day. Twenty-nine women were randomized to groups according to the drugs. One woman was excluded due to the lack of information seen in her diary records. In total, 28 women completed this study, 14 in Sulpiride 50mg/day and 14 in Placebo groups.

In the sample baseline characterization, both groups were found to be homogeneous in the analyzed characteristics. The mean age (\pm SEM) of participants was 54.04 ± 0.69 years, mean BMI (\pm SEM) of 27.17 ± 0.75 , median [95%CI] family income of $4.00 [3.71-6.08]$ minimum wages. Most of them were married or living with partner (75.0%), reported no alcohol consumption (60.8%), and were non-smokers (82.1%). The median [95%CI] time of menopause was $36.00 [27.95 - 59.62]$ months, and the frequencies of hot flushes were assessed by day and night recordings per week. This data is presented in Table 1.

HOT FLUSHES

The GEE analyses compared the mean frequencies and intensities score of hot flushes per week. A weekly similar behavior was observed in both parameters considering groups at the baseline (pretreatment). The Sulpiride 50mg/day significantly reduced the hot flushes frequencies 4 and 8 weeks after treatment ($p=0.019$). A reduction of 25.8 points after 4 weeks and 32.5 points after 8 weeks was observed. In the placebo group, this reduction was of 10.2 and 10.4, respectively (Figure 2A).

Nevertheless, the hot flushes score was also reduced by Sulpiride 50mg/day, when compared to placebo after 4 and 8 weeks of treatment ($p=0.009$). The hot flushes score decreased 55 points after 8 weeks in Sulpiride group, while in the placebo this reduction was of 18.4 points (Figure 2B).

Although Cohen's analysis revealed a small to medium effect size of Sulpiride on the frequencies/intensities of hot flushes (Cohen's d up to 0.44) and the sleep problems (Cohen's $d=0.38$), a clinical improvement of the symptoms in the Sulpiride 50mg/day group can be inferred.

SAFETY

The potential adverse effects of Sulpiride 50mg/day analyzed by a structured questionnaire reported only breast engorgement in two women (7.1%), with no

report of galactorrhea by any participant, revealing a minimum undesired effect for this treatment (data not shown).

DISCUSSION

Although HT is its standard treatment, and that there is a shortage of randomized clinical trials with SSRIs and Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs), this study considered the Brazilian off label use of Sulpiride in low doses, since it may present positive repercussions on women's quality of life during this transition period. This scenario instigated the performance of this double-blind randomized clinical trial, considering that many women are contraindicated to HT, since this class of drugs appear to reduce the frequency and the intensity of hot flushes and that the mechanisms involved in climacteric pathophysiology are not fully understood.

Our study demonstrated that both groups had a significant reduction in the frequencies and intensities of hot flushes, and the participants allocated in the Sulpiride 50mg/day group displayed a significant reduction in total weekly hot flushes frequencies after 4 and 8 weeks. In addition, the intensities (measured by the hot flushes scores) were also reduced at 4 and 8 weeks of treatment.

These results can be discussed base on the possible effects of Benzamide, such as Sulpiride, on Central Nervous System (CNS) temperature control, since it could increase the endogenous opioid effectors, which in turn would generate better hypothalamic thermal regulation⁹¹. Another possible explanation for the hot flushes relief induced by Sulpiride 50mg/day would be its action of the presynaptic cleft, which would increase the concentration of intracellular dopamine, thus generating an anti-depressant effect at this low dosage. This effect would restore dopamine intracellular concentration, considering that an imbalance in serum dopamine levels and the increase in the availability of dopamine in the CNS is also related to the genesis of hot flushes⁹⁰. Furthermore, Sulpiride interacts at the serotonin receptors in a manner similar to SSRIs and SNRIs, mainly through its actions on hypothalamic 5-HT receptors⁶⁷.

Regarding the possible adverse effects of Sulpiride 50mg/day, only two women reported breast engorgement, with no records of galactorrhea, which allow us to consider that such events were not clinically relevant. This data may

be explained due to the dose used in this trial, which was safe, turning its use plausible in daily clinical practice, although it was used a small number of women in an 8-week follow-up. In view of the innovative nature of the study to the field, this research supports the idea of broadening the investigation with a larger number of participants and extending the follow-up period.

It is important to emphasize that Sulpiride and SSRI antidepressants do not have the focus of treating climacteric symptoms similarly to HT. On the other hand, this trial pointed that both frequencies and intensities of hot flushes reduced after 4 and 8 weeks of treatments, with initial improvement of the domain of sleep difficulties, measured by the WHQ, which has been linked from cross-sectional and randomized studies to vasomotor symptoms and women's quality of life. In this sense, a randomized, blinded, multicenter, placebo-controlled 8-week trial with 205 peri- and postmenopausal women with hot flushes, demonstrated clinical improvement of escitalopram in insomnia (ISI) symptoms and subjective sleep quality (PSQI) ($\geq 50\%$ decreases in ISI and PSQI from baseline)⁹⁴. Similarly, a 3-arm double-blind randomized trial with 339 peri- and postmenopausal women with hot flushes who received 17β estradiol (0.5mg/day), venlafaxine XR (75mg/day) or placebo for 8 weeks, reported that both low drugs reduced insomnia symptoms and improved subjective sleep quality⁵¹.

Considering this is the initial study evaluating the effects of low dose of Sulpiride on hot flush frequencies and intensities, these results should be considered preliminary and in need of replication and further study. It is believed that some findings failed to reach statistical significance because the sample size was relative small for some comparisons (type II error). Additionally, the possibility exists that one or more significant findings may be a reflection of type I error. Second, the current sample is rather homogeneous. Future research should also examine hot flushes in samples that are more heterogeneous in terms of their sociodemographic characteristics. Third, this trial reported data from 4 and 8 weeks assessment after Sulpiride intervention to provide information about the prevalence, severity, and correlates of hot flushes. Investigation of longer periods of hot flushes reports and treatment application are needed, as well as biochemical measures of prolactin, to enhance the safety of this alternative treatment.

Finally, some results might also be due to the particular methods used in this research (eg, WHQ specificity and sensitivity, bias reporting, extra attention rather than the treatment per se, drug dose). Apart from these limitations, climacteric vasomotor symptoms treatment choice should take into consideration the binomial physician and women's individual preferences and health state, and further investigations are necessary for possible adjustment of these limitations, optimizing the use of low doses of Sulpiride for this particular outcome.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by grants from the National Counsel of Technological and Scientific Development (CNPq, Brazil), the National Coordination for Improvement of Higher Education Personnel (CAPES, Brazil) and Research and Events Incentive Funding (FIPE/HCPA, Brazil).

The authors also thank all the researchers from the Climacteric and Menopause Research Group. Additionally, we would like to express our deepest gratitude to the participants for their time and patience throughout this study.

REFERENCES

- 1 RINDNER, L. et al. Reducing menopausal symptoms for women during the menopause transition using group education in a primary health care setting-a randomized controlled trial. **Maturitas**, v. 98, p. 14-19, Apr 2017. ISSN 1873-4111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28274323> >.
- 2 AVIS, N. E. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. **JAMA Intern Med**, v. 175, n. 4, p. 531-9, Apr 2015. ISSN 2168-6114. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686030> >.
- 3 BURGER, H. The menopausal transition--endocrinology. **J Sex Med**, v. 5, n. 10, p. 2266-73, Oct 2008. ISSN 1743-6109. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18624962> >.
- 4 BURGER, H. G. et al. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. **Menopause**, v. 15, n. 4 Pt 1, p. 603-12, 2008 Jul-Aug 2008. ISSN 1072-3714. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574431> >.
- 5 DAVIS, S. R. et al. Menopause. **Nat Rev Dis Primers**, v. 1, p. 15004, 04 2015. ISSN 2056-676X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27188659> >.

- 6 **MENEZES, D.;** OLIVEIRA, M. Evaluation of life's quality of women in climacteric in the city of Floriano, Piauí. **Fisioter. Mov**, 2016.
- 7 BLÜMEL, J. E. et al. Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study. **Climacteric**, v. 15, n. 6, p. 542-51, Dec 2012. ISSN 1473-0804. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22530706> >.
- 8 MACLARAN, K.; PANAY, N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. **Womens Health (Lond)**, v. 11, n. 2, p. 169-82, Mar 2015. ISSN 1745-5065. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25776291> >.
- 9 VABRE, P. et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. **Environ Health**, v. 16, n. 1, p. 37, Apr 2017. ISSN 1476-069X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28388912> >.
- 10 HERNÁNDEZ-ANGELES, C.; CASTELO-BRANCO, C. Early menopause: A hazard to a woman's health. **Indian J Med Res**, v. 143, n. 4, p. 420-7, Apr 2016. ISSN 0971-5916. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27377497> >.
- 11 CZUCZWAR, P. et al. The influence of uterine artery embolisation on ovarian reserve, fertility, and pregnancy outcomes - a review of literature. **Prz Menopauzalny**, v. 15, n. 4, p. 205-209, Dec 2016. ISSN 1643-8876. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28250724> >.
- 12 STEPANIAK, U. et al. Age at natural menopause in three central and eastern European urban populations: the HAPIEE study. **Maturitas**, v. 75, n. 1, p. 87-93, May 2013. ISSN 1873-4111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23489553> >.
- 13 ASSUMPÇÃO, C. Falencia Ovariana Precoce. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 58, n. 2, 2014.
- 14 [HTTP://WWW.IBGE.GOV.BR](http://www.ibge.gov.br).
- 15 SRIPRASERT, I. et al. An International Menopause Society study of vasomotor symptoms in Bangkok and Chiang Mai, Thailand. **Climacteric**, v. 20, n. 2, p. 171-177, Apr 2017. ISSN 1473-0804. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28286984> >.
- 16 HITCHCOCK, C. L. et al. Hot flushes and night sweats differ in associations with cardiovascular markers in healthy early postmenopausal women. **Menopause**, v. 19, n. 11, p. 1208-14, Nov 2012. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22781788> >.

- 17 REED, S. D. et al. Daily salivary cortisol patterns in midlife women with hot flashes. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 84, n. 5, p. 672-9, May 2016. ISSN 1365-2265. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26663024> >.
- 18 CAAN, B. et al. Effects of estrogen and venlafaxine on menopause-related quality of life in healthy postmenopausal women with hot flashes: a placebo-controlled randomized trial. **Menopause**, v. 22, n. 6, p. 607-15, Jun 2015. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25405571> >.
- 19 PRAIRIE, B. A. et al. Symptoms of depressed mood, disturbed sleep, and sexual problems in midlife women: cross-sectional data from the Study of Women's Health Across the Nation. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 24, n. 2, p. 119-26, Feb 2015. ISSN 1931-843X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25621768> >.
- 20 RÖSSLER, W. et al. Does menopausal transition really influence mental health? Findings from the prospective long-term Zurich study. **World Psychiatry**, v. 15, n. 2, p. 146-54, Jun 2016. ISSN 1723-8617. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27265705> >.
- 21 MONTERROSA-CASTRO, Á. et al. Instruments to study sleep disorders in climacteric women. **Sleep Sci**, v. 9, n. 3, p. 169-178, 2016 Jul-Sep 2016. ISSN 1984-0659. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28123656> >.
- 22 PINKERTON, J. V. et al. Low-dose paroxetine (7.5 mg) improves sleep in women with vasomotor symptoms associated with menopause. **Menopause**, v. 22, n. 1, p. 50-8, Jan 2015. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25137243> >.
- 23 NASTRI, C. O. et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 6, p. CD009672, Jun 2013. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23737033> >.
- 24 CONSTANTINE, G. D. et al. The REJOICE trial: a phase 3 randomized, controlled trial evaluating the safety and efficacy of a novel vaginal estradiol soft-gel capsule for symptomatic vulvar and vaginal atrophy. **Menopause**, v. 24, n. 4, p. 409-416, Apr 2017. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27922936> >.
- 25 LANGER, R. D. The evidence base for HRT: what can we believe? **Climacteric**, v. 20, n. 2, p. 91-96, Apr 2017. ISSN 1473-0804. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28281363> >.
- 26 SANTORO, N.; EPPERSON, C. N.; MATHEWS, S. B. Menopausal Symptoms and Their Management. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.

- 44, n. 3, p. 497-515, Sep 2015. ISSN 1558-4410. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26316239> >.
- 27 HILL, D. A.; CRIDER, M.; HILL, S. R. Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause. **Am Fam Physician**, v. 94, n. 11, p. 884-889, Dec 2016. ISSN 1532-0650. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27929271> >.
- 28 HOFFMAN, S., BRADSHAW, HALVORSON, SCHAFFER AND CORTON. **Williams Gynecology 3rd Edition**. 3rd. McGraw-Hill Education 2016.
- 29 WIKICIENCIAS.
[wikiciencias.casadasciencias.org/wiki/index.php/Regulação_Hormonal_dos_Sistemas_Reprodutores](http://wikiciencias.casadasciencias.org/wiki/index.php/Regula%C3%A7%C3%A3o_Hormonal_dos_Sistemas_Reprodutores) 2017.
- 30 WARISO, B. A. et al. Depression during the menopause transition: impact on quality of life, social adjustment, and disability. **Arch Womens Ment Health**, v. 20, n. 2, p. 273-282, Apr 2017. ISSN 1435-1102. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28000061> >.
- 31 STURDEE, D. W. et al. The menopausal hot flush: a review. **Climacteric**, p. 1-10, Apr 2017. ISSN 1473-0804. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28379074> >.
- 32 MARTINS, M. A. et al. [Quality of life in postmenopausal women, users and non-users of hormone therapy]. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 31, n. 4, p. 196-202, Apr 2009. ISSN 1806-9339. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19578675> >.
- 33 SASSARINI, J. et al. Venlafaxine alters microvascular perfusion, [¹²³I]-beta-CIT binding and BDI scores in flushing postmenopausal women. **Maturitas**, v. 77, n. 3, p. 267-73, Mar 2014. ISSN 1873-4111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411555> >.
- 34 WENDER, M. C. E. A. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa - **SOBRAC. Leitura Médica**, 2014.
- 35 MALHEIROS, S. E. A. S síndrome climatérica em uma cidade do Nordeste brasileiro: um inquérito domiciliar. **Rev Bras Ginecol Obstet**. 2014, v. 36, n. 4, p. 163-169, 2014.
- 36 CARRASCO, J. et al. Characterization of central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in the inbred Roman rat strains. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 4, p. 437-45, May 2008. ISSN 0306-4530. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18276081> >.
- 37 JAYASENA, C. N. et al. Neurokinin B administration induces hot flushes in women. **Sci Rep**, v. 5, p. 8466, Feb 2015. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25683060> >.

- 38 LOW, D. A. et al. Mechanisms of cutaneous vasodilation during the postmenopausal hot flash. **Menopause**, v. 18, n. 4, p. 359-65, Apr 2011. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107299> >.
- 39 FARRELL, M. J. Regional brain responses in humans during body heating and cooling. **Temperature (Austin)**, v. 3, n. 2, p. 220-231, 2016 Apr-Jun 2016. ISSN 2332-8940. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27857952> >.
- 40 FEDERICI, L. M. et al. Hypothalamic orexin's role in exacerbated cutaneous vasodilation responses to an anxiogenic stimulus in a surgical menopause model. **Psychoneuroendocrinology**, v. 65, p. 127-37, Mar 2016. ISSN 1873-3360. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26765933> >.
- 41 MALHEIROS, S. E. A. Síndrome climatérica em uma cidade do Nordeste brasileiro: um inquérito domiciliar. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2014, v. 36, n. 4, p. 163-169, 2014.
- 42 PIMENTA, F. E. A. Hot Flashes and Night Sweats in Midlife: Why do Some Women Have Them and Others do Not? **Psychology/Psicologia Reflexão e Crítica**, v. 28, n. 4, p. 753-763, 2015.
- 43 PARDINI, D. [Hormone replacement therapy in menopause]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 58, n. 2, p. 172-81, Mar 2014. ISSN 1677-9487. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24830594> >.
- 44 MARJORIBANKS, J. et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 1, p. CD004143, 01 2017. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28093732> >.
- 45 BOARDMAN, H. M. et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 3, p. CD002229, Mar 2015. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754617> >.
- 46 RAZ, L. et al. Differential effects of hormone therapy on serotonin, vascular function and mood in the KEEPS. **Climacteric**, v. 19, n. 1, p. 49-59, 2016. ISSN 1473-0804. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26652904> >.
- 47 STEARNS, V. et al. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 289, n. 21, p. 2827-34, Jun 2003. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12783913> >.

- 48 CARPENTER, J. S. et al. Effect of escitalopram on hot flash interference: a randomized, controlled trial. **Fertil Steril**, v. 97, n. 6, p. 1399-404.e1, Jun 2012. ISSN 1556-5653. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480818> >.
- 49 RAHMANIAN, M.; MOHSENI, A.; GHORBANI, R. A crossover study comparing gabapentin and fluoxetine for the treatment of vasomotor symptoms among postmenopausal women. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 131, n. 1, p. 87-90, Oct 2015. ISSN 1879-3479. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160608> >.
- 50 SIMON, J. A. et al. Diary of hot flashes reported upon occurrence: results of a randomized double-blind study of raloxifene, placebo, and paroxetine. **Menopause**, v. 21, n. 9, p. 938-44, Sep 2014. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24569618> >.
- 51 ENSRUD, K. E. et al. Effects of estradiol and venlafaxine on insomnia symptoms and sleep quality in women with hot flashes. **Sleep**, v. 38, n. 1, p. 97-108, Jan 2015. ISSN 1550-9109. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25325454> >.
- 52 WIŚNIEWSKA, I. et al. The pharmacological and hormonal therapy of hot flushes in breast cancer survivors. **Breast Cancer**, v. 23, n. 2, p. 178-82, Mar 2016. ISSN 1880-4233. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498637> >.
- 53 BEN-SHEETRIT, J. et al. Post-SSRI Sexual Dysfunction: Clinical Characterization and Preliminary Assessment of Contributory Factors and Dose-Response Relationship. **J Clin Psychopharmacol**, v. 35, n. 3, p. 273-8, Jun 2015. ISSN 1533-712X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25815755> >.
- 54 FRYE, M. A. et al. Clinical risk factors and serotonin transporter gene variants associated with antidepressant-induced mania. **J Clin Psychiatry**, v. 76, n. 2, p. 174-80, Feb 2015. ISSN 1555-2101. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25611077> >.
- 55 SINGHAL, S. R.; SHULLAI, W. K. Comparative study of gabapentin and isoflavone in menopausal vasomotor symptoms. **J Midlife Health**, v. 7, n. 3, p. 132-139, 2016 Jul-Sep 2016. ISSN 0976-7800. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27721641> >.
- 56 LOPRINZI, C. L.; STEARNS, V.; BARTON, D. Centrally active nonhormonal hot flash therapies. **Am J Med**, v. 118 Suppl 12B, p. 118-23, Dec 2005. ISSN 1555-7162. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414336> >.
- 57 DALEY, A. et al. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 11, p. CD006108, Nov 2014. ISSN

- 1469-493X. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25431132> >.
- 58 STERNFELD, B. et al. Efficacy of exercise for menopausal symptoms: a randomized controlled trial. **Menopause**, v. 21, n. 4, p. 330-8, Apr 2014. ISSN 1530-0374. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23899828> >.
- 59 ELKINS, G. R.; FISHER, W. I.; JOHNSON, A. K. Hypnosis for hot flashes among postmenopausal women study: a study protocol of an ongoing randomized clinical trial. **BMC Complement Altern Med**, v. 11, p. 92, Oct 2011. ISSN 1472-6882. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989181> >.
- 60 SIS ÇELİK, A.; PASINLIOĞLU, T. Effects of imparting planned health education on hot flush beliefs and quality of life of climacteric women. **Climacteric**, v. 20, n. 1, p. 25-30, Feb 2017. ISSN 1473-0804. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27845857> >.
- 61 NORTON, S.; CHILCOT, J.; HUNTER, M. S. Cognitive-behavior therapy for menopausal symptoms (hot flushes and night sweats): moderators and mediators of treatment effects. **Menopause**, v. 21, n. 6, p. 574-8, Jun 2014. ISSN 1530-0374. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24149919> >.
- 62 FRANCO, O. H. et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v. 315, n. 23, p. 2554-63, Jun 2016. ISSN 1538-3598. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27327802> >.
- 63 HELMY, S. A. Therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic compartmental analysis of sulpiride double-peak absorption profile after oral administration to human volunteers. **Biopharm Drug Dispos**, v. 34, n. 5, p. 288-301, Jul 2013. ISSN 1099-081X. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23585286> >.
- 64 CAMBRIDGE.ORG/PRESCRIBERS_DRUG. Sulpiride.indd. 2014.
- 65 <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAAqsEAG/psicofarmacologia-parte-3?part=2>.
- 66 FROTA, L. H. **Cinquenta anos de medicamentos antipsicóticos na psiquiatria**. 2010.
- 67 ABBAS, A. I. et al. Amisulpride is a potent 5-HT7 antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 205, n. 1, p. 119-28, Jul 2009. ISSN 1432-2072. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19337725> >.

- 68 METZGER, C. D. et al. Local and Global Resting State Activity in the Noradrenergic and Dopaminergic Pathway Modulated by Reboxetine and Amisulpride in Healthy Subjects. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 19, n. 2, Jul 2015. ISSN 1469-5111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209860> >.
- 69 MARTINS, C. E. A. Ensaio com sulpiride em esquisofrênicos hospitalizados. **Arq Neuropsiquiatria**, v. 32, 1974.
- 70 STANDISH-BARRY, H. M. et al. A randomized double blind group comparative study of sulpiride and amitriptyline in affective disorder. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 81, n. 3, p. 258-60, 1983. ISSN 0033-3158. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6417717> >.
- 71 WANG, J.; SAMPSON, S. Sulpiride versus placebo for schizophrenia. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 4, p. CD007811, Apr 2014. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729184> >.
- 72 KRANKE, P. et al. I.V. APD421 (amisulpride) prevents postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **Br J Anaesth**, v. 111, n. 6, p. 938-45, Dec 2013. ISSN 1471-6771. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23872464> >.
- 73 KUCHAY, M. S.; MITHAL, A. Levosulpiride and Serum Prolactin Levels. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 21, n. 2, p. 355-358, 2017 Mar-Apr 2017. ISSN 2230-8210. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28459037> >.
- 74 COOKSON, J.; HODGSON, R.; WILDGUST, H. J. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. **J Psychopharmacol**, v. 26, n. 5 Suppl, p. 42-51, May 2012. ISSN 1461-7285. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22472310> >.
- 75 MAHMOUD, A. et al. Second generation antipsychotics improve sexual dysfunction in schizophrenia: a randomised controlled trial. **Schizophr Res Treatment**, v. 2011, p. 596898, 2011. ISSN 2090-2093. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22937269> >.
- 76 GRAF, H. et al. Erotic stimulus processing under amisulpride and reboxetine: a placebo-controlled fMRI study in healthy subjects. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 18, n. 2, Oct 2014. ISSN 1469-5111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25612894> >.
- 77 AVENTIS, S. **Bula Sulpirida**: Anvisa Brasil.
- 78 CARRETTI, N. et al. Reduction of serum serotonin precursors after veralipride treatment for postmenopausal hot flushes. **Climacteric**, v. 13,

- n. 2, p. 141-6, Apr 2010. ISSN 1473-0804. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082603> >.
- 79 CARRANZA-LIRA, S. Actual status of veralipride use. **Clin Interv Aging**, v. 5, p. 271-6, Sep 2010. ISSN 1178-1998. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20852674> >.
- 80 VALENCIA, M. H. et al. Safety of veralipride for the treatment of vasomotor symptoms of menopause. **Menopause**, v. 21, n. 5, p. 484-92, May 2014. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24065139> >.
- 81 PACHMAN, D. R.; JONES, J. M.; LOPRINZI, C. L. Management of menopause-associated vasomotor symptoms: Current treatment options, challenges and future directions. **Int J Womens Health**, v. 2, p. 123-35, Aug 2010. ISSN 1179-1411. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21072305> >.
- 82 BURGER, H. G. et al. Evidence-based assessment of the impact of the WHI on women's health. **Climacteric**, v. 15, n. 3, p. 281-287, 2012. ISSN 1369-7137/1473-0804. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364867622> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2012.655564> >.
- 83 LÓPEZ A, F.; SOARES DE LORENZI, D. R.; D'ANDRETTA TANAKA, A. C. CALIDAD DE VIDA DE MUJERES EN FASE DE TRANSICIÓN MENOPÁUSICA EVALUADO POR LA MENOPAUSE RATING SCALE (MRS). **Revista chilena de obstetricia y ginecología**, v. 75, n. 6, p. 375-382, 2010. ISSN 0717-7526. Disponível em: < <Go to ISI>://SCIELO:S0717-75262010000600006 >.
- 84 LIMA, J. E. M.; PALACIOS, S.; WENDER, M. C. O. Quality of Life in Menopausal Women: A Brazilian Portuguese Version of the Cervantes Scale. **Scientific World Journal**, p. 1-5, 2012. ISSN 1537-744X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000303021800001 >.
- 85 LINDA ABETZ, I. G.; LOGE, A. C. D. L. **International Health Related Quality of Life Outcomes Database Programme**. Lyon, France, 2004. p.
- 86 SILVA FILHO, C. R. et al. Climacteric symptoms and quality of life: validity of women's health questionnaire. **Rev Saude Publica**, v. 39, n. 3, p. 333-9, Jun 2005. ISSN 0034-8910. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15997307> >.
- 87 BORUD, E. K. et al. The Women's Health Questionnaire (WHQ): a psychometric evaluation of the 36-item Norwegian version. **Scand J Psychol**, v. 50, n. 2, p. 183-9, Apr 2009. ISSN 0036-5564. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19170970> >.

- 88 RUSSO, N. Quality of life in postmenopausal women: Clinical effects of drospirenone-estradiol administration versus placebo. **Maturitas**, v. 81, n. 1, p. 178, 2015. ISSN 0378-5122. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72204431> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.228> >.
- 89 STURDEE, D. W. et al. The menopausal hot flush: a review. **Climacteric**, v. 20, n. 4, p. 296-305, 2017. ISSN 1369-7137. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000405486100003 >.
- 90 SANTORO, N.; EPPERSON, C. N.; MATHEWS, S. B. Menopausal Symptoms and Their Management. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 44, n. 3, p. 497+, Sep 2015. ISSN 0889-8529. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000361777000005 >.
- 91 HILL, D. A.; CRIDER, M.; HILL, S. R. Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause. **American Family Physician**, v. 94, n. 11, p. 884-889, Dec 2016. ISSN 0002-838X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000389292100004 >.
- 92 GOLDSTEIN, K. M. et al. Nonpharmacologic, nonherbal management of menopause-associated vasomotor symptoms: an umbrella systematic review (protocol). **Syst Rev**, v. 5, p. 56, Apr 2016. ISSN 2046-4053. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27056180> >.
- 93 SCHULZ, K. F. et al. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. **Obstet Gynecol**, v. 115, n. 5, p. 1063-70, May 2010. ISSN 1873-233X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410783> >.
- 94 ENSRUD, K. E. et al. Effect of escitalopram on insomnia symptoms and subjective sleep quality in healthy perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial. **Menopause-the Journal of the North American Menopause Society**, v. 19, n. 8, p. 848-855, Aug 2012. ISSN 1072-3714. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000306844000005 >.

TABLES

Table 1. Baseline sample characteristics.

Variable	Total N=28	Sulpiride n=14	Placebo n=14	p value
Age (in years) - mean±SEM	54.04±0.69	54.86±1.08	53.21±0.85	0.242
Education (in years) – md[95%CI]	13.75[12.56– 15.01]	13.00[11.94– 15.13]	14.75[11.96– 16.11]	0.482
BMI (in kg/m ²) - mean±SEM	27.17±0.74	27.37±0.93	26.98±1.19	0.800
Family income (in minimum wages ^a) – md[95%CI]	4.00[3.71–6.08]	4.50[3.53–7.79]	3.50[2.89–5.37]	0.246
Marital Status – n(n%)				
Single or living without partner	7(25.0)	1(7.1)	6(42.9)	0.081
Married or living with partner	21(75.0)	13(92.9)	8(57.1)	
Alcohol use (Frequency/week) – n(n%)				
0	17(60.8)	9(64.3)	8(57.1)	0.901
1 – 3	9(32.1)	4(28.6)	5(35.7)	
4 – 7	2(7.1)	1(7.1)	1(7.1)	
Smoking habit – n(n%)				
No	23(82.1)	12(85.7)	11(78.6)	1.000
Yes	5(17.9)	2(14.3)	3(21.4)	
Time after menopause (in months) – md[95%CI]	36.00[27.95– 59.62]	42.00[22.63– 82.66]	30.00[20.88– 48.98]	0.306
Mild Hof Flushes (Frequency/Week) – mean±SEM				
Day	8.52±2.03	8.50±3.55	8.54±2.12	0.993
Night	2.34±0.63	3.30±1.07	1.38±0.60	0.172
Moderate Hot Flushes /Week – mean±SEM				
Day	15.13±1.45	14.04±1.87	16.23±2.25	0.459
Night	10.31±1.25	9.44±1.15	11.18±2.25	0.496
Intense Hot Flushes/Week) – mean±SEM				
Day	14.58±2.10	12.70±11.62	16.89±3.24	0.279
Night	16.99±2.56	12.70±3.11	21.29±3.84	0.094
Hot Flushes Score – mean±SEM	112.18±8,09	98.83±9.53	125.52±12.40	0.100

Sample characterization and comparisons considering treatment groups (Sulpiride 5mg/day and Placebo). Legend: ^aBrazilian household income unit reference (2017) in reais (R\$, Brazilian currency): R\$937.00. md – median; 95%CI – 95% Confidence Interval; kg – kilograms; m – meter; n – Absolute Frequency; n% - Relative Frequency; p – Statistical significance. Significance set as 5% for all analysis. *Mann-Whitney test, Student's t test for independent samples or Chi-Square test with standardized adjusted residuals.