SONIA REGINA LENHARO PENTEADO

**Terapia hormonal e sexualidade em
mulheres na pós-menopausa**

Tese apresentada ao Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Profa. Dra. Angela Maggio da Fonseca.

São Paulo

2004

SONIA REGINA LENHARO PENTEADO

**Terapia hormonal e sexualidade em
mulheres na pós-menopausa**

Tese apresentada ao Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Profa. Dra. Angela Maggio da Fonseca.

São Paulo

2004

Homenagem

A Benedito,
a construção contínua de nossa relação é, para mim, motivo de alegria e
de prazer por poder conviver com uma pessoa tão agradável, solidária e
bondosa.

A meus queridos pais, José e Iraci,
o vínculo de amor que os une e que renasceu como uma linda flor,
representa a base sólida que me sustenta nas horas difíceis.
A vocês que, desde o início, me acompanharam e me fizeram acreditar
ser a aluna mais inteligente do Grupo Escolar Rural de Arealva...

...obrigada por mais este sonho que está se realizando!.

Homenagem

Ao querido amigo Reinaldo Carmasi, cujo apoio foi essencial para que
minha vida profissional se definisse.

À psicóloga Josefina Piscino, pela generosidade e capacidade
profissional que amenizaram as dificuldades!

Ao ex-governador Orestes Quércia, pelo carinho e amizade.

Ao saudoso e sábio Dom Polycarpo Amstalden.

Agradecimento especial

À minha orientadora, **Profa. Dra. Angela Maggio da Fonseca**, pela amizade, apoio, incentivo e dedicação durante todas as etapas de execução deste trabalho.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti, professor titular de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade concedida.

Ao Prof. Dr. Vicente Renato Bagnoli, pela importante colaboração para o meu crescimento intelectual.

Aos doutores. Joserita Serrano Assis, Eduardo Blanco Cardoso e Joji Ueno pelas contribuições essenciais à elaboração deste trabalho.

Às pacientes, minha gratidão por confienciarem, a mim, seus mais íntimos sentimentos.

Agradecimentos

Aos doutores Ariê, Ana Lúcia, Lúcia Helena, Josefina, Efraim, Paulo, Márcia, Juscelene, Paulo Margarido, Hermínia, Fabrício, Vitor, Ana Carolina, Daniela, Cecília e a todos os demais colegas do Ambulatório.

Ao laboratório Bifarma, pela contribuição com os medicamentos e pelo apoio essencial para o desenvolvimento desta pesquisa. Agradecimento especial ao Waldomiro e à farmacêutica Natacha, pela eficiência na preparação dos medicamentos e na randomização.

Aos laboratórios Libbs e Wyeth, pelos medicamentos, e de modo especial ao Milvo, por toda a sua atenção.

Aos amigos Tânia e Fernando, pela valiosa colaboração para a elaboração desta tese.

A Walderez e Waldeci Orsi, pela amizade, incentivo e colaboração efetiva.

Às queridas enfermeiras Maria José, Rosângela, Andréia, Érika, Laura e aos amigos e funcionários do Ambulatório de Ginecologia, em especial a Márcia Hage, Eduardo, Nelci, Cláudio, Priscila, Sandra, Rosângela e à querida Dinorá.

A Iraci Poleti, pela correção do português, e ao Bruni, pelas análises.

Sumário

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	8
2.1. Menopausa e sexualidade	9
2.2. Androgênios na menopausa	16
2.2.1. Produção e biossíntese dos androgênios	17
2.2.2. Mecanismo de ação molecular e celular dos androgênios	20
2.3. Androgênios e sexualidade	23
2.3.1. Insuficiência androgênica feminina	25
2.3.2. Terapia androgênica e sexualidade	27
2.3.3. Efeitos adversos da terapia androgênica	33
2.3.3.1. Manifestações androgênicas	33
2.3.3.2. Risco cardiovascular	35
3. PROPOSIÇÃO	37
4. CASUÍSTICA	39
5. METODOLOGIA	44
5.1. Local e condições das avaliações	46
5.2. Instrumento de avaliação	46
5.3. Resposta sexual vinculada, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro	47
5.3.1. Desejo sexual	47
5.3.2. Excitação sexual	47
5.3.2.1. Excitação sexual propriamente dita	47
5.3.2.2. Secura vaginal.....	47
5.3.2.3. Dispareunia.....	47
5.3.3. Orgasmo	48
5.3.4. Frequência sexual	49
5.3.5. Interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro	49
5.4. Avaliação da testosterona biodisponível	50
5.5. Sintomas climatéricos	51
5.5.1. Ondas de calor.....	51
5.5.2. Índice menopausal de Kupperman.....	51
5.6. Efeitos correlatos	51
5.6.1. Índice de massa corpórea	51
5.6.2. Colesterol total e frações	51
5.6.3. Hirsutismo	52
5.6.4. Acne	52
5.6.5. Alopecia	52
5.7. Metodologia estatística	52

6. RESULTADOS	54
6.1. Parâmetros sexuais	55
6.1.1. Desejo sexual vinculado, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro	55
6.1.2. Excitação sexual nas atividades com o parceiro.....	57
6.1.3. Secura vaginal	59
6.1.4. Dispareunia	60
6.1.5. Orgasmos obtidos nas atividades desenvolvidas com o parceiro	62
6.1.6. Frequência sexual	67
6.1.7. Interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades com o parceiro	69
6.2. Parâmetros climatéricos	71
6.2.1. Ondas de calor	71
6.2.2. Índice menopausal de Kupperman	72
6.2.3. Índice de massa corpórea	74
6.2.4. Índice de Castelli I	76
6.2.5. Índice de Castelli II	77
6.2.6. Índice de testosterona livre	79
6.2.7. Hirsutismo	81
6.2.8. Acne	81
6.2.9. Alopecia	81
7. DISCUSSÃO	82
8. CONCLUSÕES	102
9. ANEXOS	104
10. REFERÊNCIAS	124

Listas

Lista de quadro e tabelas

	página
Quadro 1 Cálculo do Coeficiente Orgástico (CO).....	49
Tabela 1 Caracterização de 999 mulheres avaliadas	41
Tabela 2 Estatísticas descritivas dos escores de desejo sexual nas atividades desenvolvidas com o parceiro, nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento	56
Tabela 3 Estatísticas descritivas dos escores de excitação sexual nas atividades desenvolvidas com o parceiro, nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento	57
Tabela 4 Proporções de mulheres com queixa de secura vaginal, nos quatro momentos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento	59
Tabela 5 Proporções de mulheres com queixa de dispareunia, nos quatro momentos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento	61
Tabela 6 Distribuições dos níveis do Coeficiente Orgástico (CO) nos dois grupos estudados, no tempo zero	63
Tabela 7 Distribuições dos níveis do Coeficiente Orgástico (CO) nos dois grupos estudados, no terceiro mês de tratamento hormonal	63
Tabela 8 Distribuições dos níveis do Coeficiente Orgástico (CO) nos dois grupos estudados, no sexto mês de tratamento hormonal..	64
Tabela 9 Distribuições dos níveis do Coeficiente Orgástico (CO) nos dois grupos estudados, no décimo segundo mês de tratamento hormonal	65
Tabela 10 Médias e desvios-padrão dos Coeficientes Orgásticos (CO) nos quatro instantes de monitoramento, de acordo com o tipo de tratamento	66
Tabela 11 Médias e desvios-padrão da frequência sexual nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento	67
Tabela 12 Distribuições dos níveis de percepção do efeito do tratamento hormonal sobre o interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro no décimo segundo mês de tratamento, nos dois grupos estudados	69
Tabela 13 Estatísticas descritivas dos escores relativos às ondas de calor nos quatro momentos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento	71

Tabela 14	Estatísticas descritivas dos escores do índice menopausal de Kupperman (IK) nos quatro instantes de monitoramento, de acordo com o tipo de tratamento	73
Tabela 15	Médias e desvios-padrão dos índices de massa corpórea (IMC) nos quatro momentos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento	74
Tabela 16	Médias e desvios-padrão dos índices de Castelli I nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento	76
Tabela 17	Médias e desvios-padrão dos índices de Castelli II nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento	78
Tabela 18	Médias e desvios-padrão dos índices de testosterona livre (ITL) nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento	79

Lista de gráficos

		página
Gráfico 1	Estado civil de 60 mulheres na pós-menopausa e sexualmente ativas	42
Gráfico 2	Grau de escolaridade de 60 mulheres na pós-menopausa, ativas sexualmente	43
Gráfico 3	Religiões referidas por 60 mulheres na pós-menopausa, ativas sexualmente	43
Gráfico 4	Perfis das médias dos escores de desejo sexual nas relações sexuais com o parceiro, nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento	56
Gráfico 5	Perfis das médias dos escores de excitação sexual nas relações sexuais com o parceiro, nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento	58
Gráfico 6	Proporções de mulheres com queixa de secura vaginal, nos quatro tempos de avaliação, segundo o tratamento recebido ..	60
Gráfico 7	Proporções de mulheres com queixa de dispareunia, nos quatro momentos de avaliação, segundo os tratamentos	62
Gráfico 8	Perfis das médias do Coeficiente Orgástico segundo o tipo de tratamento, nos quatro momentos de avaliação	66
Gráfico 9	Perfis das médias da frequência sexual nos quatro momentos de avaliação, segundo o tratamento recebido	68
Gráfico 10	Percepção qualitativa do efeito do tratamento hormonal sobre o interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades com o parceiro, no décimo segundo mês de tratamento, no grupo EP	70
Gráfico 11	Percepção qualitativa do efeito do tratamento hormonal sobre o interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades com o parceiro, no décimo segundo mês de tratamento, no grupo EP+A	70
Gráfico 12	Perfis das médias dos escores associados às ondas de calor nos quatro momentos de avaliação, segundo o tipo de tratamento	71
Gráfico 13	Perfis das médias dos escores do índice menopausal de Kupperman nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento	73
Gráfico 14	Perfis das médias dos índices de massa corpórea nos quatro tempos de avaliação, segundo o tipo de tratamento	75
Gráfico 15	Perfis das médias dos índices de Castelli I nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento	76

Gráfico 16	Perfis das médias dos índices de Castelli II nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento	78
Gráfico 17	Perfis das médias dos índices de testosterona livre nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento	80

Resumo

Penteado, SRL. Terapia hormonal e sexualidade em mulheres na pós-menopausa [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004. 134p.

OBJETIVOS. Verificar os efeitos da terapia hormonal com derivados estrogênicos e progestogênicos, isolados ou associados à metiltestosterona, na sexualidade e nos sintomas climatéricos em mulheres na pós-menopausa e comparar os dois tipos de terapia hormonal. **CASUÍSTICA.** Selecionaram-se sessenta mulheres sexualmente ativas, com queixas sexuais, com relacionamento estável com parceiro capacitado para o coito, com idade de 42 a sessenta anos (média etária $52,1 \pm 4$ anos) e tempo de menopausa de um a 28 anos (média 5,6 anos). Excluíram-se mulheres com doenças sistêmicas, doenças psiquiátricas, endócrinas, distopias genitais, tabagistas e usuárias de terapia hormonal ou de medicamentos que apresentavam interferência na sexualidade. **METODOLOGIA.** Realizou-se estudo de coorte progressiva, duplo-cego, randomizado, com duração de 12 meses. As mulheres foram divididas em dois grupos: EP (n=29), medicadas com estrogênios conjugados (EEC) 0,625 mg + acetato de medroxiprogesterona (AMP) 2,5 mg + placebo, e grupo EP+A (n=31), medicadas com EEC 0,625 mg + AMP 2,5 mg + metiltestosterona 2,0 mg. Para estudar a sexualidade, utilizou-se o Questionário Sexual do Hospital das Clínicas e foram avaliados o desejo sexual, a excitação e a capacidade orgástica nas atividades desenvolvidas com o parceiro, o interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro, a dispareunia, a secura vaginal e a frequência sexual. Para as análises estatísticas, utilizaram-se Modelos Lineares Gerais para Medidas Repetidas, Análise de Variância (ANOVA), Modelos de Regressão Logística Multinomial e Qui-quadrado de Pearson. O nível de significância foi de 5%. **RESULTADOS.** Nos grupos EP e EP+A, houve aumento no escore de desejo sexual vinculado, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro ($F=18,334$; $p<0,001$), no escore de excitação sexual ($F=14,022$; $p<0,001$), na capacidade orgástica ($F=34,650$; $p<0,001$) e na frequência sexual ($F=7,687$; $p=0,008$), bem como redução da secura vaginal ($\chi^2=44,153$; $p<0,001$), da dispareunia ($\chi^2=34,447$; $p<0,001$) e do índice menopausal de Kupperman ($F=158,460$; $p<0,001$). A análise comparativa entre os grupos EP e EP+A mostrou maior interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades com o parceiro ($\chi^2=11,551$; $p=0,021$) e mais altos índices de Castelli I ($F=8,542$; $p<0,001$) e índices de Castelli II ($F=11,500$; $p<0,001$) no grupo EP+A. Não se observaram hirsutismo nem alopecia em nenhum dos grupos; acne grau I foi observada em duas mulheres do grupo EP e em 13 do grupo EP+A. **CONCLUSÕES.** As terapias hormonais com derivados estrogênicos e progestogênicos, isolados ou associados à metiltestosterona, causaram impacto positivo em todos os parâmetros sexuais e nos sintomas climatéricos analisados. A associação de metiltestosterona ao tratamento estro-progestacional aumentou o interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades com o parceiro e os índices de Castelli I e II. Nos demais parâmetros estudados, não houve diferença entre os dois grupos.

Descritores: 1. TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL / métodos 2. SEXUALIDADE / efeitos de drogas 3. PÓS-MENOPAUSA / efeitos de drogas 4. ENSAIOS CONTROLADOS ALEATÓRIOS / métodos 5. METILTESTOSTERONA / uso terapêutico 6. ESTRÓGENOS CONJUGADOS / uso terapêutico 7. MEDROXIPROGESTERONA/ uso terapêutico 8. SEGUIMENTOS.

Summary

Penteado SRL. Hormone therapy and sexuality in postmenopausal women. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2004. 134 p.

Objectives: To verify the effects of hormone therapy with estrogen and progesterone derivatives when used singly or combined with methyltestosterone, on sexuality and on climacteric symptoms in postmenopausal women. **Subjects:** The series included sixty-sexually active women, with sexual complaints, in a stable relationship with a partner capable of intercourse, ages ranging from 42 to sixty years (average $52,1 \pm 4$) and menopause time from one to 28 years (average 5,6). Excluded were women with systemic diseases, psychiatric and endocrine disorders, genital dystopias, smokers and those on hormone therapy or medications that affect sexuality. **Method:** A double blind, randomized, progressive cohort study was performed over a twelve month period. The women were divided into two groups: EP (n=29), medicated with conjugated estrogens (EEC) 0,625 mg + medroxyprogesterone acetate (AMP) 2,5 mg + placebo, and group EP+A (n=31), medicated with EEC 0,625 mg + AMP 2,5 mg + methyltestosterone 2,0 mg. For the study of sexuality, the Hospital das Clínicas Sex Questionnaire was utilized, assessing sexual desire linked exclusively to activities developed with the partner; excitation and orgasmic capacity in activities with the partner; sexual interest not linked exclusively to activities developed with the partner; dyspareunia, vaginal dryness and sexual frequency. For statistical analysis, the General Linear Models for Repeated Measures, Analysis of Variance (ANOVA), Multinomial Logistic Regression Models and Pearson Chi square were employed. A 5% significance level was adopted. **Results:** In groups EP and EP+A, was observed an increase in the sexual desire score linked exclusively to activities developed with the partner ($F=18,334$; $p<0,001$), sexual excitation ($F=14,002$; $p<0,001$), orgasmic capacity ($F=34,650$; $p<0,001$) and in sexual frequency ($F=7,687$; $p=0,008$), as well as an reduction in vaginal dryness ($\chi^2=44,153$; $p<0,001$), dyspareunia ($\chi^2=34,447$; $p<0,001$) and in the Kupperman menopausal index ($F=158,460$; $p<0,001$). Comparative analysis between groups EP and EP+A revealed a greater sexual interest not linked exclusively to activities with the partner ($\chi^2=11,551$; $p=0,021$) and higher Castelli I index ($F=8,542$; $p<0,001$) and Castelli II index ($F=11,500$; $p<0,001$) in group EP+A. Neither hirsutism nor alopecia were noticed in either group; Class I acne was observed in two women of group EP and in 13 of group EP+A. **Conclusion:** Hormone therapy with estrogen and progesterone derivatives used singly or together with methyltestosterone had a positive result on all sexual parameters and on climacteric symptoms analyzed. Association of methyltestosterone to estrogen-progesterone treatment increased sexual interest not linked exclusively to activities with the partner and Castelli I and II indexes. No difference between the two groups in the other parameters studied was demonstrated.

Key words: 1. REPLACEMENT HORMONE THERAPY / methods 2. SEXUALITY / effects of medications 3. POST-MENOPAUSE/effects of medications 4. CONTROLLED RANDOM TRIALS / methods 5. METHYLTESTOSTERONE / therapeutic use. 6. CONJUGATED ESTROGENS / therapeutic use 7. MEDROXYPROGESTERONE / therapeutic use 8. FOLLOW UP.

1. Introdução

Os hormônios ovarianos apresentam múltiplas ações que dão suporte à estrutura e ao funcionamento celular. A deprivação estrogênica da menopausa altera a função celular podendo gerar mecanismos fisiopatológicos e doenças. Como consequência, a menopausa – natural ou cirúrgica – é acompanhada de sintomas que podem comprometer a capacidade da mulher de exercer suas atividades diárias, além de doenças sistêmicas incluindo condições atróficas urogenitais, aterosclerose, osteoporose, demência e disfunções sexuais, entre outras (Sarrel, 2002).

As influências da menopausa na sexualidade são devidas a alterações orgânicas, psicossociais, interpessoais, culturais e situacionais. Os problemas sexuais mais relacionados com o período menopausal incluem declínio do desejo sexual, surgimento de dispareunia e secura vaginal, além da redução da atividade e da resposta sexual. Menos freqüentemente relatam-se mudanças como a redução da sensibilidade clitoridiana, da intensidade do orgasmo e da freqüência orgástica. A atrofia genital secundária ao hipoestrogenismo pode determinar sintomas que variam desde leve desconforto até impossibilidade de coito devido à estenose vaginal (Sarrel, 1990).

O tratamento clássico para a sintomatologia climatérica é a reposição estrogênica, a qual beneficia a mulher em todos esses sintomas (Fonseca *et al.*, 2003a; Fonseca *et al.*, 2003b; Fonseca *et al.* 2003d). Quanto à sexualidade, o tratamento com estrogênios eqüinos conjugados aumenta o fluxo sangüíneo e a secreção vaginal e reduz a dispareunia (Semmens, Wagner, 1982). Sarrel (2000) apontou que a administração de estrogênios aumenta em torno de 45% o fluxo sangüíneo vaginal, provoca a redução do pH vaginal, aumenta o número de células

superficiais na mucosa vaginal e o número de *Lactobacillus* sp., bem como reduz o número de anaeróbios.

Sarrel *et al.* (1990) realizaram estudo prospectivo, duplo-cego, com estradiol, controlado com placebo, para verificar a função sexual em mulheres saudáveis na pós-menopausa e constataram melhora significativa do fluxo sanguíneo e da sensação vulvar, assim como da resposta orgástica, da citologia e da secreção vaginal. Aumento do desejo sexual e marcada diminuição da dispareunia também foram observados.

Os estudos que avaliam o efeito da terapia estrogênica sobre o desejo sexual oscilam entre verificar ou não o seu aumento (Utian, 1972; Coope *et al.*, 1975; Dennerstein *et al.*, 1979).

Na menopausa, ocorre transformação biológica dos ovários que passam de glândulas reprodutivas a glândulas pós-reprodutivas produtoras, primariamente de androgênios. A continuidade da função glandular ovariana após o término da menacme sugere que a produção androgênica ovariana é importante para funções que se estendem além da reprodução e que são significativas para a mulher (Sarrel, 2002).

O aumento da produção de androgênios pelas células ovarianas estromais, observado nesse período, desempenha papel importante na manutenção dos níveis hormonais, segundo Judd *et al.* (1974a). Adicionalmente, a deprivação estrogênica reduz a produção de SHBG, o que causa elevação dos níveis dos androgênios biodisponíveis. Dessa maneira, os androgênios endógenos podem ser suficientes, durante um período, para controlar os sintomas da deficiência estrogênica, assim

como para prevenir doenças ou condições relacionadas com essa deficiência (Sarrel, 2002).

Tem sido evidenciado que a terapia de reposição estrogênica – com ou sem progestógenos – induz relativa deficiência androgênica pelo fato de aumentar, substancialmente, os níveis circulantes de SHBG e de reduzir a produção androgênica, promovendo, portanto, a diminuição das concentrações de testosterona livre. A redução da disponibilidade de androgênios produzida pela terapia estrogênica pode, em algumas mulheres, repercutir negativamente na saúde como um todo e, em particular, na sexualidade (Burger *et al.*, 2000; Burger, 2002).

Casson *et al.* (1997), em estudo clínico randomizado e controlado por placebo, avaliaram o efeito da terapia estrogênica nos valores plasmáticos dos androgênios em mulheres na pós-menopausa; verificaram que houve redução dos níveis de DHEAS e de testosterona total em 23% e 42%, respectivamente, e aumento de 160% nas concentrações de SHBG. A redução da testosterona total foi creditada à redução do LH, e conseqüentemente, ao menor estímulo sobre a esteroidogênese no estroma ovariano. O aumento das concentrações de SHBG, associado à menor produção androgênica, resulta em redução acentuada das concentrações de testosterona biodisponível. A diminuição dos valores plasmáticos de DHEAS foi considerada um efeito estrogênico adicional diretamente sobre a adrenal.

O tratamento com estrogênios isolados nem sempre é suficiente para controlar os sintomas gerais e sexuais e para prevenir doenças. A melhora no funcionamento sexual com a administração adicional de androgênios a mulheres anteriormente tratadas com estrogênios, demonstrada por Burger *et al.* (1984 e 1987), Sarrel *et al.* (1998), Sherwin e Gelfand (1987) e Davis *et al.* (1995), evidencia

que, se por um lado os estrogênios são necessários para a integridade dos tecidos genitais, por outro, não garantem a manutenção de uma variedade de comportamentos sexuais em mulheres na pós-menopausa.

Em mulheres menopausadas com útero, é necessário associar os progestógenos à terapia estrogênica para a proteção endometrial e tem sido demonstrado que essa adição pode reverter os efeitos benéficos dos estrogênios, tanto na saúde geral da mulher (WHI, 2002) quanto, mais especificamente, na sexualidade (Dennerstein *et al.*, 1980; Sarrel, 1990; Sherwin, 1991).

Os efeitos dos progestógenos sobre o funcionamento sexual foram verificados por Dennerstein *et al.* (1980) em estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 49 mulheres que haviam sido submetidas à histerectomia com ooforectomia bilateral. Foram administrados quatro tratamentos distintos durante três meses: etinilestradiol 50µg/dia, levonorgestrel 250µg/dia, uma combinação dessas duas substâncias e placebo. O efeito mais benéfico sobre o desejo, a satisfação sexual e a frequência orgástica foi observado com o uso do estrogênio isolado. Não houve nenhuma diferença na frequência sexual entre o grupo que recebeu o placebo e os demais grupos. Os resultados sugeriram que o regime combinado pode reverter o efeito benéfico que o estrogênio exerce sobre o desejo sexual.

A terapia hormonal combinada com estrogênios e progestógenos androgênicos tem-se mostrado, no entanto, benéfica para a sexualidade. Nathorst-Boos e Hammar (1997) observaram os efeitos de regime contínuo-combinado utilizando o acetato de noretindrona e encontraram melhora estatisticamente significativa nos sintomas de secura vaginal e dispareunia, assim como na frequência

sexual, na excitação e no prazer com a atividade sexual, no grupo de mulheres que usou estradiol associado a acetato de noretindrona.

Apesar das divergências quanto aos efeitos deletérios da terapia estro-progestacional, a terapia hormonal bem orientada pode atuar de forma positiva sobre o bem-estar e a saúde da mulher.

Na atualidade, discute-se a associação dos androgênios à terapia hormonal para o tratamento dos problemas sexuais que surgem na menopausa. Aponta Sarrel (2002) que, na maioria dos estudos com terapia estrogênica ou estro-progestacional, existe um subgrupo de mulheres que não responde ao tratamento de forma adequada.

A indicação de terapia hormonal para tratamento de problemas sexuais deve ser restrita às mulheres que desfrutavam de vida sexual satisfatória durante os anos de pré-menopausa e que observaram deterioração do desejo e/ou do funcionamento sexual durante a perimenopausa ou após a menopausa. Quando a queixa sexual coincide com o surgimento de altos níveis de estresse, problemas familiares, de dificuldades no relacionamento, de doenças físicas, com o uso de medicamentos ou, ainda, nos casos em que já existiam disfunções sexuais prévias, é menor a probabilidade do tratamento hormonal reverter os sintomas sexuais, devendo-se, então, associar a psicoterapia segundo Sherwin (2002).

Gelfand *et al.* (1989) apontaram que a adição de testosterona à terapia estrogênica não reduz a incidência de hiperplasia endometrial, sendo necessário, portanto, adicionar um derivado progestogênico ao regime hormonal combinado com estrogênios e androgênios, em mulheres com menopausa natural.

Estudo comparativo com estrogênios isolados ou combinados com metiltestosterona – sem a adição de derivados progestogênicos – foi realizado por Lobo *et al.* (2003), ao pesquisar a respeito do desejo sexual de um grupo misto de 218 mulheres com menopausa natural e cirúrgica. Após quatro meses de tratamento, o desejo sexual aumentou significativamente no grupo que recebeu a terapia estrogênica associada ao androgênio; porém, os autores encontraram dois casos de hiperplasia endometrial dentre as 150 mulheres que tinham útero.

O consenso internacional sobre insuficiência androgênica feminina, realizado em 2001 (Bachmann *et al.*, 2002), avaliou o papel dos androgênios na saúde da mulher e concluiu que esse assunto tem sido negligenciado. Os participantes do consenso apontaram também que a insuficiência androgênica feminina pode ocorrer sob certas condições, como falência ovariana, ooforectomia e terapia estrogênica. Ressaltou-se a necessidade de rigorosa avaliação clínica e laboratorial; porém, os exames laboratoriais disponíveis para dosagem dos androgênios foram considerados insatisfatórios devido à falta de sensibilidade nos mais baixos valores fisiológicos para mulheres (Bachmann *et al.*, 2002).

Os reais riscos e benefícios da terapia hormonal na sexualidade da mulher na pós-menopausa não são ainda bem conhecidos. As divergências existentes na literatura motivaram este estudo.

2. Revisão da literatura

2.1. Menopausa e sexualidade

O climatério é o período do ciclo biológico da mulher situado entre a menacme e a senilidade e caracteriza-se por inúmeras modificações endócrinas, físicas e emocionais. Essa fase da vida da mulher apresenta um evento importante, a menopausa, que corresponde ao último fluxo menstrual natural. O climatério inicia-se alguns anos antes da menopausa e a maioria dos autores acredita que essa fase termina somente alguns anos depois, não existindo limites rígidos (Bagnoli, Fonseca, 1999).

A média etária da menopausa é 51 ± 4 anos, com uma expectativa de vida de mais de trinta anos após a menopausa para mulheres de nações desenvolvidas (Sarrel, 2002). Estudo epidemiológico realizado por Halbe *et al.* (1990) mostrou que, entre mulheres brasileiras, a média etária da menopausa é de 47,7 anos. Segundo dados da Fundação IBGE (2001), a expectativa de vida da mulher brasileira está alcançando 72,3 anos, o que proporciona, portanto, quase 25 anos de vida no período pós-menopausal. O crescente interesse pelo estudo da sexualidade de mulheres em fases mais avançadas da vida, e que pode ser observado na literatura, está, provavelmente, relacionado com o envelhecimento da população e com a predominância de mulheres.

A chegada da maturidade, concretamente representada pelo climatério e pela menopausa para as mulheres, resulta, muitas vezes, em falta de motivação, baixa auto-estima, sensação de medo e vazio, sendo observadas, nessa fase da vida, mudanças significativas na sexualidade (Abdo *et al.*, 1997; Penteado *et al.*, 2000a; Penteado *et al.* 2002; Fonseca *et al.* 2003e).

A identificação de fatores que influenciam positiva ou negativamente a sexualidade de mulheres em faixas etárias mais elevadas tem sido objeto freqüente de estudos. A satisfação sexual, o desejo e o desempenho sexual têm sido correlacionados com fatores psicossociais, culturais, comportamentais, interpessoais, além de fatores próprios do envelhecimento, tais como o surgimento de doenças crônicas e degenerativas, a não disponibilidade de parceiro competente sexualmente e o estresse decorrente de doenças ou da morte de pessoas próximas (Roughan *et al.*, 1993; Penteado *et al.*, 2002).

Estudando mulheres saudáveis na pós-menopausa, Penteado *et al.* (2003a) verificaram correlação estatisticamente significativa entre boa auto-estima e satisfação sexual. Borissova *et al.* (2001) encontraram forte associação entre outros parâmetros sexuais – como maior capacidade orgástica e desejo sexual – e boa auto-estima.

O desempenho sexual tem sido correlacionado com os níveis sócio-econômicos e com a atividade profissional. Em estudo longitudinal, Koster e Garde (1993) observaram maior freqüência de desejo sexual em mulheres de níveis sociais mais altos.

Hawton *et al.* (1994) verificaram pequena associação entre os níveis sócio-econômicos mais altos e o prazer na atividade sexual. Os autores estudaram 436 mulheres com idade de 35 a 59 anos e consideraram a proporção de mulheres que obtinham orgasmo em pelo menos metade das relações sexuais. Encontraram, nessas condições, 88% das mulheres pertencentes às classes sociais mais altas; 81%, à intermediária e 69%, às mais baixas.

Penteado (2002) analisou os fatores psicossociais, comportamentais, relacionais, climatéricos e hormonais de mulheres saudáveis na pós-menopausa e verificou associação positiva e significativa entre a satisfação sexual e as maiores rendas pessoais.

Chiechi *et al.* (1997) estudaram a redução da libido e constataram ser ela maior em mulheres sem atividade profissional fora do lar. Fonseca *et al.* (1998) observaram que as mulheres com idade variando entre quarenta e sessenta anos, que desenvolviam atividade profissional fora do lar, estavam sexualmente mais satisfeitas do que aquelas que referiam sua profissão como "prezadas do lar".

Segundo Hawton *et al.* (1994), as razões dessa tendência de melhores parâmetros sexuais em pessoas que pertencem às camadas sócio-econômicas mais privilegiadas e/ou exercem atividade profissional mais bem remunerada não estão claras, mas podem resultar dos níveis superiores de educação sexual e do maior acesso a informações.

Em relação ao estado civil, Fonseca *et al.* (1998) observaram que as mulheres casadas tinham grau de insatisfação sexual maior do que as amasiadas e separadas que se mantinham sexualmente ativas.

Alguns estudos têm avaliado a influência do tempo de menopausa no desempenho sexual. Hallstrom (1977) observou que quanto maior o período de pós-menopausa, maior a incidência de respostas sexuais não orgásticas. Fonseca *et al.* (1997), avaliando a satisfação sexual, verificaram, no entanto, que os fatores sociais exerceram maior influência na satisfação sexual do que o tempo de menopausa. Resultados similares foram observados por Penteado (2002) que não encontrou

associação significativa entre o tempo de menopausa e a satisfação sexual, nem entre o tempo de menopausa e a capacidade orgástica.

Estudando a influência de fatores psicossociais e do tempo de menopausa sobre a prática da masturbação em mulheres saudáveis na pós-menopausa, Penteado *et al.* (2003c) constataram associação entre o maior tempo de menopausa e a prática do auto-erotismo. Dentre as mulheres com tempo de menopausa maior que quatro anos e meio, 66,7% praticavam a masturbação, enquanto que, no grupo com tempo de menopausa menor ou igual à mediana, essa porcentagem foi de 33,3. A análise estatística apontou nível descritivo pouco acima do nível de significância adotado de 5%.

Penteado *et al.* (1998a) avaliaram os antecedentes obstétricos de 252 mulheres climatéricas e constataram predomínio marcante da satisfação sexual entre aquelas que não tiveram partos nem abortos.

A sexualidade de mulheres na pós-menopausa foi avaliada por Fonseca *et al.* (2003d), os quais constataram que, dentre cem mulheres saudáveis na pós-menopausa, apenas 50% se encontravam satisfeitas sexualmente. Pereira *et al.* (1997) verificaram que as principais mudanças sexuais observadas com o advento da menopausa foram a redução do desejo sexual e a deterioração do desempenho sexual do parceiro.

As características físicas do parceiro, seu desempenho sexual e o grau de afetividade do relacionamento são, freqüentemente, vinculados à satisfação sexual e à capacidade orgástica. Hawton *et al.* (1994) verificaram maior satisfação sexual entre as mulheres com parceiros mais jovens e com desempenho sexual mais

satisfatório. Penteado *et al.* (2000b) observaram, no entanto, que a satisfação sexual de mulheres climatéricas está mais fortemente associada a maior grau de intimidade do casal e a relacionamento mais amoroso do que ao desempenho sexual do parceiro, em relação aos itens avaliados: ejaculação precoce e disfunção erétil. Em concordância com esses resultados, Oggins *et al.* (1993), Lawrance e Byers (1995), Fonseca *et al.* (2003c) e Penteado *et al.* (2003b) verificaram que a atração física, a intimidade, o amor e a satisfação com o relacionamento em geral correlacionam-se positivamente com a satisfação sexual e com a frequência orgástica.

Ribeiro Neto (1999), em estudo comparativo com 22 mulheres menopausadas – nove orgásticas e 13 anorgásticas –, apontou que a relação conjugal adequada favorece a resposta sexual no momento do climatério. Young e Luquis (2000) evidenciaram, em um grupo de 148 mulheres menopausadas, que a variável que mais se associou à satisfação sexual foi a "satisfação com aspectos não sexuais do relacionamento".

Correlação positiva e significativa entre a maior capacidade orgástica e o prazer no contato com o corpo do parceiro foi também verificada por Penteado *et al.* (2003a). Dentre as mulheres que referiam "gostar de abraçar e acariciar o corpo do parceiro", maior porcentagem era capaz de obter pelo menos um orgasmo em todas as relações sexuais, quando comparadas com as mulheres que não apreciavam o contato com o parceiro.

Os estudos sobre a sexualidade oscilam entre valorizar ou desvalorizar o orgasmo no que se refere à satisfação sexual. Em estudo de revisão, Waterman e Chauzzi (1982) relataram que o orgasmo desempenha papel mínimo na satisfação sexual feminina; contudo, outros pesquisadores atribuem importância significativa à

capacidade orgástica na satisfação sexual feminina. Zhou (1993) estudou mulheres chinesas e observou que as frequências de coitos, preâmbulos e orgasmos estavam positivamente relacionadas com a satisfação sexual dos maridos e das esposas. Penteado *et al.* (2003a) encontraram associação direta e significativa entre a satisfação sexual e a maior capacidade de obter orgasmos no coito em mulheres saudáveis na pós-menopausa.

Em estudo comparativo entre mulheres pós-menopausadas orgásticas e anorgásticas, Fonseca *et al.* (2003e) observaram que as mulheres anorgásticas mantinham-se em abstinência sexual por períodos mais longos e apresentavam, com maior frequência, a queixa de secura vaginal.

Os antecedentes sexuais têm sido correlacionados com determinados parâmetros sexuais em mulheres na idade adulta e na pós-menopausa. Cavalcanti *et al.* (1998) observaram predomínio de satisfação sexual entre mulheres climatéricas que tiveram sua primeira relação sexual após o fim da adolescência e antes do casamento. Penteado (2002) verificou que as mulheres pós-menopausadas que iniciaram a atividade sexual na idade adulta apresentaram maior capacidade de obter orgasmos no coito do que aquelas que tiveram a primeira relação sexual na adolescência.

Leitenberg *et al.* (1993) constataram que a prática da masturbação na adolescência e pré-adolescência não influenciou a satisfação sexual de mulheres no início da idade adulta. Penteado *et al.* (2003c) correlacionaram a prática da masturbação, em mulheres na pós-menopausa, com a idade, o estado civil, o grau de escolaridade, a religião, o tempo de menopausa e as rendas familiar e pessoal, tendo

observado influência mais significativa dos maiores tempos de menopausa e das menores rendas pessoais sobre a prática do auto-erotismo.

Considerando o número total de parceiros sexuais, Penteado *et al.* (1998b) verificaram que a maioria das mulheres climatéricas sexualmente satisfeitas havia tido dois parceiros sexuais durante a sua vida e as insatisfeitas, um único parceiro. Em estudo sobre a capacidade orgástica, no entanto, Penteado (2002) verificou que o número de parceiros sexuais não se correlacionou, de forma significativa, com a maior capacidade de obter orgasmos no coito, em mulheres na pós-menopausa.

Do ponto de vista de manutenção da capacidade sexual e do desempenho sexual da mulher, a regularidade da expressão sexual constitui fator mais importante para a mulher idosa do que para a jovem. A privação da atividade coital após o estabelecimento da menopausa, sem a regularidade da masturbação, pode gerar graus variados de dificuldade de acomodação do pênis (Bachmann, Leiblum, 1991).

A satisfação sexual de mulheres idosas correlaciona-se com a qualidade de vida e constitui importante aspecto da satisfação marital (Young, Luquis, 2000). Estudando a sexualidade de mulheres senis, Penteado *et al.*, 1998c, avaliaram 98 mulheres com idade entre sessenta e 79 anos e observaram que pouco mais de um terço delas mantinha atividade sexual; entre as ativas, menos da metade estava satisfeita sexualmente. Bagnoli *et al.* (1999) constataram que a satisfação sexual de mulheres na senilidade é influenciada negativamente pela atividade profissional fora do lar. Outros fatores pesquisados por esses autores, como raça, estado civil, religião, doenças e medicamentos utilizados, não interferiram na satisfação sexual.

Modelos rígidos de interação, baseados em papéis de gênero, podem gerar dificuldades na manutenção do relacionamento erótico ou sexual em determinadas circunstâncias em que ocorre inversão de papéis de dominação. O entendimento da dinâmica de interação entre indivíduos é essencial para a efetividade do tratamento das dificuldades sexuais dos casais (Roughan *et al.*, 1993).

Esta revisão da literatura mostra, portanto, que a sexualidade sofre múltiplas influências. Fatores relacionados com a personalidade, além de fatores psicológicos, culturais, relacionais e biológicos, determinam, em conjunto, o funcionamento sexual. Do ponto de vista biológico, observa-se crescente interesse pelo estudo do papel dos hormônios sexuais e, em particular, o papel da terapia androgênica no funcionamento sexual feminino (Sherwin, 2002).

2.2. Androgênios na menopausa

Os androgênios têm sido identificados com a masculinidade ou com a função sexual masculina, o que, indubitavelmente, tem contribuído para a falta de reconhecimento dos efeitos desses hormônios em mulheres (Bachmann *et al.*, 2002).

As funções reprodutivas e a homeostase hormonal feminina dependem dos androgênios, os quais funcionam como pró-hormônios para outros esteróides e também apresentam efeitos diretos sobre diversos sistemas fisiológicos, inclusive sobre o comportamento feminino (Bachmann *et al.*, 2002).

O desequilíbrio na biossíntese ou no metabolismo dos androgênios pode, portanto, refletir no funcionamento sexual e reprodutivo, assim como na saúde geral da mulher (Bachmann *et al.*, 2002).

Durante a vida reprodutiva, as dosagens séricas de testosterona são maiores do que as de estradiol (350 pg/ml e 200 pg/ml, respectivamente) (Longcope, 1986). O declínio na produção androgênica começa muitos anos antes da menopausa; as mulheres que se encontram na faixa dos quarenta anos apresentam dosagens androgênicas significativamente mais baixas do que aquelas observadas em mulheres que estão na faixa dos vinte anos, durante os picos ovulatórios (Longcope, 1990).

Na transição da pré para a pós-menopausa, ocorre aumento na produção de androgênios pelas células ovarianas estromais (Judd *et al.*, 1974a); porém, em torno de uma década após a menopausa, a produção androgênica apresenta declínio acentuado, observando-se concentrações séricas de testosterona e androstenediona, em mulheres com idade de sessenta anos, em torno da metade das concentrações encontradas em mulheres com quarenta anos (Bachmann *et al.*, 2002).

2.2.1. Produção e biossíntese dos androgênios

Os principais androgênios nas mulheres, listados em ordem decrescente de concentração sérica incluem o sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS), a deidroepiandrosterona (DHEA), a androstenediona, testosterona e a diidrotestosterona (DHT). Os três primeiros são considerados pró-androgênios, uma vez que precisam ser convertidos em testosterona para poderem expressar seus efeitos androgênicos (Burger, 2002).

O colesterol é o principal precursor para a síntese de esteróides sexuais e é metabolizado em pregnenolona nos ovários. A biossíntese de testosterona, a partir da

pregnenolona, ocorre por duas vias inter-relacionadas – vias delta 5 e delta 4 – e com a participação de várias enzimas (Bachmann *et al.*, 2002).

A regulação da secreção androgênica envolve a estimulação pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e pelo hormônio luteinizante (LH), além de mecanismos parácrinos e autócrinos intracelulares.

As enzimas 3-beta-hidroxiesteróide desidrogenase, 17-beta-hidroxiesteróide desidrogenase e aromatase catalisam a conversão de androgênios em estrogênios e são encontradas no fígado, no tecido adiposo e na pele.

DHEAS, DHEA e androstenediona são as principais fontes para a produção de androgênios periféricos em mulheres, sendo o DHEAS circulante o substrato de substancial produção androgênica nos tecidos alvos (Burger, 2002).

O DHEAS é secretado unicamente pela zona reticular adrenal (Endoh *et al.*, 1991) e sua secreção é modulada pelo ACTH, podendo também ser influenciada pela prolactina e pelos estrogênios. A produção de DHEAS é de cerca de 3,5 a 20 mg por dia, durante a fase reprodutiva, e suas concentrações circulantes variam de 1-4 ug/ml (Burger, 2002).

As concentrações séricas de DHEAS aumentam a partir da idade de sete a oito anos (Babalola, Ellis, 1988), atingem o pico na segunda ou terceira década de vida, e mostram, a seguir, declínio importante com a idade. As concentrações circulantes desse hormônio não mudam, de forma significativa, durante o ciclo menstrual nem com a menopausa (Burger *et al.*, 2000). A velocidade de diminuição dos níveis de DHEAS se reduz dos cinquenta para os sessenta anos (Orentreich *et al.*, 1996).

A DHEA é secretada pela zona reticular adrenal (50%) e pela teca ovariana (20%), sendo 30% derivado do DHEAS circulante pela ação da enzima sulfatase esteróide (Longcope, 1986). A taxa de produção desse hormônio é de 6-8 mg/dia e suas concentrações circulantes são da ordem de 1-10ng/ml. Os níveis de DHEA vão se reduzindo com o aumento da idade (Burger, 2002).

A zona fasciculada adrenal é responsável pela secreção de 50% da androstenediona e o estroma ovariano, pelos outros 50%; porém, essas taxas variam durante o ciclo menstrual. A produção diária de androstenediona é de 1,4 a 6,2 mg/dia e as concentrações circulantes são de 0,5-2 ng/ml. Observam-se variação circadiana nas dosagens de androstenediona e elevação das mesmas no meio do ciclo, paralela com o pico de estradiol. A androstenediona pode ser produzida nas células a partir do DHEAS, via DHEA (Abraham, 1974).

O mais potente androgênio, a testosterona, é secretado pela zona fasciculada adrenal (25%) e pelo estroma ovariano (25%), sendo que cada um produz, aproximadamente, 50ug por dia. Os 50% restantes são produzidos a partir da androstenediona circulante (Longcope, 1986). A taxa de produção diária é da ordem de 0,1-0,4 mg e os valores circulantes estão na faixa de 0,2-0,7 ng/ml. Observa-se variação circadiana da testosterona, com pico nas primeiras horas da manhã, tanto em mulheres na pré quanto na pós-menopausa (Burger, 2002).

As concentrações de testosterona na veia ovariana de mulheres na pós-menopausa são significativamente mais elevadas do que as concentrações no sangue periférico (Judd *et al.*, 1974a), evidenciando que os ovários na pós-menopausa são glândulas secretoras, primariamente, de androgênios (Burger, 2002). A ooforectomia

resulta em queda de aproximadamente 50% nos níveis circulantes de testosterona (Judd *et al.*, 1974b).

Assim como os outros androgênios, a testosterona pode ser produzida dentro das células, a partir do DHEAS (Burger, 2002). Nos tecidos alvos, a testosterona circulante funciona como pró-hormônio, podendo ser convertida em DHT ou em estradiol (Bachmann *et al.*, 2002).

A DHT é primariamente produto periférico da conversão de testosterona e circula em baixas concentrações no soro (Abraham, 1974). Uma pequena quantidade desse hormônio é secretada diretamente pela zona fasciculada adrenal. Suas taxas de produção diária têm sido calculadas entre 4,3 e 12,5 mg/dia e suas concentrações circulantes ficam em torno de 0,02 ng/ml. Ao contrário da testosterona, que pode ser aromatizada em estradiol, a DHT é um androgênio não aromatisável (Burger, 2002).

Até o momento, não existem evidências de que reduzidos níveis séricos de androgênios causem elevação dos valores circulantes de gonadotrofinas (Burger, 2002). A pulsatilidade do LH e a responsividade do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) podem, no entanto, ser alteradas pela administração intravenosa de testosterona que resulte em concentrações séricas de testosterona elevadas (Serafini *et al.*, 1986).

2.2.2. Mecanismo de ação molecular e celular dos androgênios

A expressão do receptor androgênico (RA) é detectada em muitos tecidos e em vários graus. A entrada dos androgênios nas células ocorre por difusão passiva e, uma vez dentro da célula alvo, os androgênios ativos biologicamente – testosterona e

5 alfa-diidrotestosterona (5alfaDHT) – ligam-se a moléculas protéicas receptoras específicas, os RA, que estão localizadas no citoplasma ou no núcleo (Keller *et al.*, 1996). A energia de ligação do hormônio ao seu receptor resulta em mudanças físico-químicas no receptor, as quais o transformam da forma biologicamente inativa para um estado biologicamente ativo (Lamb *et al.*, 2001; Maclean *et al.*, 1997).

Essas reações iniciadas pela ligação hormonal levam à interação do complexo hormônio-receptor a uma região específica do DNA, chamada de elemento responsivo aos androgênios (AREs). A interação do complexo androgênio-receptor ativado com o AREs resulta no recrutamento e ligação de fatores transcricionais, co-ativadores ou co-repressores dentro do complexo de transcrição, e na regulação da transcrição de genes androgênios-dependentes (Lobaccaro *et al.*, 1996; McKenna *et al.*, 1999).

O RA é um fator de transativação nuclear ligante-dependente e um membro da superfamília de receptores nucleares dos hormônios esteróides e dos hormônios tireoideanos (Lamb *et al.*, 2001; Maclean *et al.*, 1997). A estrutura dos membros dessa família caracteriza-se por ser formada por uma única proteína que contém distintos domínios funcionais. No RA, esses domínios funcionais são: (1) domínio de ligação do hormônio, (2) domínio de ligação com o DNA, (3) domínio aminoterminal que tem, entre outras funções, a de transaminação, (4) domínio de localização nuclear e (5) domínio de dimerização (Maclean *et al.*, 1997). O RA é formado por 918 aminoácidos e tem um peso molecular estimado de 110 kDa (Brinkmann *et al.*, 1989).

Experimentos *in vivo* e *in vitro* têm demonstrado que a 5alfa-DHT se liga com maior avidez ao AR do que a testosterona e é mais potente na indução das

respostas biológicas (Wilson, French, 1976). A maior potência desse hormônio também é atribuída ao fato de dissociar-se mais lentamente do RA e pelo fato do complexo AR-5alfa-DHT ser mais estável (Zhou *et al.*, 1995).

Tem sido observado que diferentes genes podem ser ativados por diferentes ligantes e que os ajustes ocorrem devido à presença de fatores de transcrição e de fatores co-ativadores ou co-repressores. A expressão desses fatores nas células-alvos é específica de cada tecido e de cada célula e eles desempenham papel importante na expressão de genes específicos pelos androgênios (Traish *et al.*, 2002).

As mudanças na conformação do complexo hormônio-receptor são induzidas pela ligação com a testosterona ou com a 5alfa-DHT. A energia de ligação e as mudanças na conformação da proteína receptora são determinantes para a interação com fatores de transcrição, co-ativadores e co-repressores seletivos que se ligarão ao complexo de transcrição e determinarão quais genes serão regulados pelos androgênios (Traish *et al.*, 2002).

O domínio de ligação com o DNA do RA é formado por 68 aminoácidos. Essa região é altamente conservada entre todos os membros da superfamília de receptores nucleares dos hormônios esteróides e dos hormônios tireoideanos. O domínio de ligação com o DNA do RA e dos receptores de progesterona, glicocorticóides e mineralocorticóides apresenta considerável semelhança. Por esse motivo, a regulação da expressão gênica realizada por essas proteínas envolve mecanismo complexo que requer a interação do domínio de transativação com os fatores de transcrição (Lobaccaro *et al.*, 1996). Os domínios de transativação funcional TAF1 e TAF2 do RA estão localizados na região aminoterminal e na região de ligação do hormônio, respectivamente (Bevan *et al.*, 1999).

Dessa maneira, a resposta fisiológica aos androgênios observada nos tecidos-alvos pode ser modulada por um ou mais dos seguintes fatores: (1) ligação de um ligante específico (testosterona ou 5 α -DHT) ao RA, (2) expressão de RA que é específica de cada tecido, (3) ligação diferencial do RA ao AREs e (4) expressão específica de cada tecido e de cada célula dos fatores de transcrição acessórios (co-ativadores ou co-repressores), necessários para a interação com o domínio de transativação do RA (Traish *et al.*, 2002).

2.3. Androgênios e sexualidade

A relação entre os níveis circulantes de esteróides sexuais e alguns aspectos do comportamento sexual em mulheres na pós-menopausa tem sido objeto de pesquisa. Em estudo longitudinal com mulheres na perimenopausa, McCoy e Davidson (1985) verificaram associação positiva entre os níveis de testosterona plasmática e a frequência coital. Flöter *et al.* (1997) encontraram correlação positiva entre os níveis de testosterona e o desejo e a excitação sexual em mulheres com idade acima de quarenta anos, na pré-menopausa. Estudando um grupo de mulheres saudáveis na pós-menopausa, Penteado (2002) observou correlação significativa entre os valores mais elevados de testosterona total e a maior capacidade orgástica.

Outros autores, no entanto, não verificaram correlação entre os níveis de testosterona total e a função sexual (Cawood, Bancroft, 1996; Dennerstein *et al.*, 1997) nem entre os níveis de testosterona livre e as mudanças genitais que ocorrem na fase de excitação sexual (Laan, Van Lunsen, 1997).

Estudos de Sherwin *et al.* (1985); Davis (1999) e Davis e Tran (2001) sugerem que o tratamento androgênico desempenha importante papel na fase de excitação sexual feminina.

O papel fisiológico e bioquímico dos androgênios nos tecidos genitais femininos durante a fase de excitação permanece, entretanto, controverso e pouco conhecido. Traish *et al.* (2002) demonstraram que os tecidos vaginais expressam receptores androgênicos e que sua resposta fisiológica aos androgênios é mediada por receptores androgênicos específicos. Vários mecanismos regulatórios locais modulam o tônus do tecido erétil clitoridiano e do músculo liso vaginal, não vascular (Wagner, 1992; Levin, 1998).

Segundo Traish *et al.* (2002), os androgênios atuam na manutenção da estrutura e do funcionamento do músculo liso, não vascular, da vagina e do músculo liso vascular do clitóris. Os metabólitos androgênicos responsáveis por essas ações não são ainda conhecidos.

Os mecanismos fisiológicos e bioquímicos que regulam o relaxamento dos músculos lisos genitais durante a fase de excitação sexual envolvem múltiplas vias de sinalização, tendo sido implicados vários fatores bioquímicos, como o óxido nítrico, o polipeptídio intestinal vasoativo e a serotonina (Hoyle *et al.*, 1996).

Min *et al.* (2001) pesquisaram os efeitos dos estrogênios e androgênios sobre a expressão e a atividade da óxido nítrico sintetase sob várias manipulações hormonais. Observaram os autores que o tratamento de coelhas ooforectomizadas com androgênios aumentou a expressão e a atividade da óxido nítrico sintetase na vagina proximal. Tal ação bioquímica manifestou-se como uma acentuação do

relaxamento do músculo liso vaginal, após a estimulação do mesmo com polipeptídio intestinal vasoativo. Esse estudo sugere que os androgênios desempenham importante papel na fisiologia do tecido vaginal e que podem contribuir na modulação da resposta genital feminina durante a excitação sexual. Min *et al.* (2001) observaram também que a administração de estrogênios aos animais castrados diminuiu a atividade da óxido nítrico sintetase na vagina proximal, o que causou atenuação do relaxamento do tecido vaginal após a estimulação com o polipeptídio intestinal vasoativo. As implicações dessas observações ainda não foram determinadas.

2.3.1. - Insuficiência androgênica feminina

Apesar de existirem controvérsias quanto à existência de estados de deficiência androgênica feminina, observa-se crescente interesse pelo papel dos androgênios na saúde e no bem-estar das mulheres (Bachmann *et al.*, 2002). O consenso internacional sobre deficiência androgênica em mulheres propôs a expressão “insuficiência androgênica feminina” (IAF) para ser aplicada em circunstâncias específicas (Bachmann *et al.*, 2002).

A IAF não é consequência específica da menopausa natural, mas pode decorrer do declínio da produção androgênica adrenal e ovariana que ocorre com o envelhecimento (Bachmann *et al.*, 2002).

A definição de IAF proposta pelo consenso baseia-se em três critérios principais: (1) presença de sintomas clínicos de IAF, (2) adequado estado estrogênico

e (3) valores de testosterona livre menores ou iguais a um quarto da faixa da normalidade para a idade reprodutiva (Bachmann *et al.*, 2002).

Os sintomas mais freqüentemente associados à IAF são: diminuição da sensação de bem-estar, alterações do humor, fadiga persistente e inexplicável e mudanças no funcionamento sexual, tais como redução da libido, da receptividade sexual e da capacidade orgástica. Outros sinais ou sintomas potenciais são: perda de massa óssea, diminuição da força muscular e alterações na cognição ou na memória (Bachmann *et al.*, 2002).

Devido ao fato dos estrogênios estarem também fortemente ligados ao humor, ao bem-estar psicológico e ao funcionamento sexual feminino, o diagnóstico de IAF deve ser feito somente em mulheres na pós-menopausa e que estejam recebendo terapia estrogênica ou em mulheres na pré-menopausa e com ciclos menstruais normais (Bachmann *et al.*, 2002).

O diagnóstico diferencial de IAF deve ser feito com distúrbios tireoideanos (hipo ou hipertireoidismo), desordens metabólicas ou nutricionais (deficiência de ferro, vitamina D), desordens psiquiátricas (depressão, por exemplo). Deve-se investigar se existem conflitos no relacionamento ou outros fatores de estresse. Todas essas condições podem gerar os sintomas de IAF ou coexistir com ela (Bachmann *et al.*, 2002).

Cinco categorias etiológicas principais de IAF foram identificadas pelo consenso:

1. ovariana (falência ovariana, ooforectomia, químio e radioterapia);
2. adrenal (insuficiência adrenal, adrenalectomia);

3. hipotalâmica-pituitária (hipopituitarismo);
4. secundária a drogas (terapia estrogênica, corticosteróides, agentes antiandrogênicos, contraceptivos orais);
5. idiopática.

Outras condições etiológicas e fatores predisponentes têm sido sugeridos, como: anorexia nervosa, desordens imunológicas (artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico) e síndrome da imunodeficiência humana (AIDS). A fisiopatologia da deficiência androgênica nessas condições é ainda incerta, tendo sido proposta a causa adrenal. O papel da reposição androgênica no tratamento dessas condições ainda não foi estabelecido adequadamente (Bachmann *et al.*, 2002).

Tem sido sugerido, também, que a terapia androgênica pode ser benéfica na síndrome pré-menstrual e em outras desordens femininas. Faltam, no entanto, evidências significativas para tais hipóteses, pois estudos clínicos realizados nessa área não têm sido conclusivos (Bachmann *et al.*, 2002).

2.3.2. Terapia androgênica e sexualidade

Os estudos randomizados e controlados com mulheres menopausadas – tratadas com implantes subcutâneos de estrogênios e testosterona ou preparações com estrogênios e androgênios administradas pela via intramuscular ou ainda com uma associação de estrogênios equinos conjugados pela via oral e testosterona pela via oral ou transdérmica – mostram que o tratamento combinado com estrogênios e testosterona resulta em menores escores de sintomas somáticos e psicológicos, bem como melhora os aspectos motivacionais do comportamento sexual, quando

comparado com o uso de estrogênios isolados (Burger *et al.*, 1984; Sherwin, Gelfand, 1985; Sherwin *et al.*, 1985; Sherwin, Gelfand, 1987; Burger *et al.*, 1987; Davis *et al.*, 1995; Sarrel *et al.*, 1998; Shifren *et al.*, 2000; Lobo *et al.*, 2003).

Estudos clínicos estão sendo realizados em vários países com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia dos diferentes tipos de terapia androgênica em mulheres com disfunções sexuais. Muitos fatores devem ser considerados na seleção do tipo de tratamento específico, tais como os dados de segurança e eficácia relacionados com cada tipo de tratamento, as contra-indicações, as reações adversas, o custo, os fatores relacionados com o estilo de vida e as preferências da mulher (Bachmann *et al.*, 2002).

Na maioria dos países, o uso de androgênios para o tratamento de disfunções sexuais não está aprovado. O consenso sobre IAF recomendou que os médicos que prescrevem a terapia androgênica devem informar as mulheres de que essa terapia ainda não está aprovada para tratamento sexual e que a segurança e a eficácia do tratamento não estão comprovadas (Bachmann *et al.*, 2002).

Estudos randomizados e controlados têm avaliado a ação de implantes subcutâneos contendo estradiol isolado ou associado à testosterona na função sexual e nos sintomas climatéricos. Essa via de administração de esteróides sexuais proporciona a liberação lenta e constante de hormônios sexuais durante um período de pelo menos seis meses (Sherwin, 2002).

Burger *et al.* (1984) realizaram estudo com 17 mulheres com menopausa cirúrgica e natural e que se queixavam de perda da libido, a despeito de estarem sendo tratadas com estrogênios. Essas mulheres receberam implantes subcutâneos

contendo 40 mg de estradiol e 100 mg de testosterona; por volta do terceiro mês após a colocação do implante, relataram aumento significativo da libido, da frequência de orgasmos e da iniciativa para as atividades sexuais. Os autores observaram também melhora significativa dos sintomas de ondas de calor e sudorese.

Os valores médios de testosterona total ultrapassaram os valores fisiológicos para mulheres na menopausa, após três meses da colocação do implante. A melhora na função sexual experimentada pelas mulheres coincidiu com o aumento dos valores de testosterona total para níveis suprafisiológicos. Apenas uma mulher desenvolveu hirsutismo leve e uma outra apresentou mudança no tom de sua voz (Burger *et al.*, 1984).

Esses achados foram confirmados por um estudo randomizado com mulheres em tratamento com derivados estrogênicos e progestogênicos, as quais haviam apresentado melhora de sintomas, como ondas de calor e secura vaginal, porém mantinham a queixa de perda da libido (Burger *et al.*, 1987). As mulheres receberam implantes subcutâneos contendo estrogênios (40 mg) isolados ou associados à testosterona (50 mg). Após seis semanas de tratamento, o grupo com a associação estrogênios-testosterona mostrou melhora significativa da libido. A concentração média de testosterona nesse grupo excedeu o limite superior da faixa de normalidade para mulheres.

Em estudo prospectivo, randomizado, com duração de dois anos, 32 mulheres na pós-menopausa – que faziam uso de tratamento estrogênico e mantinham a queixa de perda de desejo sexual – receberam implantes subcutâneos contendo estradiol (50 mg) isolado ou associado à testosterona (50 mg) a cada três meses (Davis *et al.*, 1995). O comportamento sexual melhorou em ambos os grupos, porém as mulheres

que receberam a associação de testosterona relataram melhora significativamente maior na satisfação sexual e na capacidade orgástica, quando comparadas com o grupo que recebeu implantes com estrogênios isolados.

Sherwin *et al.* (1985) e Sherwin e Gelfand (1987) avaliaram os efeitos gerais e sexuais de preparados parenterais contendo estrogênios e androgênios em mulheres que haviam sido submetidas à histerectomia total com ooforectomia bilateral. Segundo esses autores, a privação da produção ovariana de androgênios, secundária a procedimento cirúrgico, constituiu excelente oportunidade para investigar o papel da testosterona de origem ovariana (Sherwin, 2002).

Sherwin *et al.* (1985) apontaram que as mulheres que receberam androgênios no pós-operatório relataram aumento do número de fantasias sexuais, quando comparadas com aquelas que receberam tratamento com estrogênios isolados ou placebo. Os índices que avaliaram o comportamento sexual das mulheres tratadas com androgênios não diferiram dos índices das mulheres do grupo de controle, as quais eram, em média, dez anos mais novas e, no momento da histerectomia, tiveram seus ovários preservados. A média dos valores de testosterona total no tempo zero, antes da cirurgia, foi de $81,1 \pm 5,3$ ng/dl e subiu para níveis suprafisiológicos entre o terceiro e o quinto dia após a administração do preparado contendo estrogênios e androgênios.

Sherwin e Gelfand (1987) compararam o comportamento sexual de três grupos de mulheres que haviam sido submetidas à histerectomia total com ooforectomia bilateral pelo menos dois anos antes do estudo. O primeiro grupo havia recebido o preparado combinado com estrogênios e androgênios, via intramuscular, desde a histerectomia; o segundo grupo era formado por mulheres que haviam sido

tratadas com estradiol isolado, via intramuscular, e o terceiro, por mulheres que permaneceram sem tratamento hormonal após a cirurgia. Os autores observaram que o tratamento com a droga combinada apresentou os resultados mais positivos sobre o comportamento sexual. A testosterona total sérica atingiu valores suprafisiológicos no oitavo dia após a injeção do preparado combinado ($2,85 \pm 0,04$ ng/ml) e apresentou lento declínio nas três semanas seguintes, devido à metabolização da droga.

Sarrel *et al.* (1998) avaliaram os efeitos, no âmbito psicológico e sexual, do tratamento com estrogênios e androgênios pela via oral. Vinte mulheres na pós-menopausa (12 delas com menopausa natural e oito com menopausa cirúrgica), que estavam insatisfeitas com a terapia estrogênica, foram monitorizadas durante duas semanas, enquanto ainda faziam uso de estrogênios isolados. Após essa avaliação inicial, todas as mulheres receberam placebo por duas semanas e, em seguida, foram randomizadas para tratamento com comprimidos contendo estrogênios esterificados (1,25 mg) isolados ou associados a metiltestosterona (1,25 mg) pela via oral, diariamente durante oito semanas.

Os índices de sensação sexual e desejo aumentaram, significativamente, no grupo tratado com a droga combinada após quatro e oito semanas de tratamento em relação aos índices obtidos durante a terapia estrogênica prévia. Houve aumento na frequência de relações sexuais na quarta semana de tratamento no grupo combinado, mas esse aumento não foi significativo na oitava semana. Não se observou mudança em qualquer aspecto do comportamento sexual no grupo tratado com estrogênios isolados (Sarrel *et al.*, 1998).

Shifren *et al.* (2000) utilizaram testosterona pela via transdérmica para tratamento de mulheres na pós-menopausa. Foram estudadas 57 mulheres saudáveis que haviam sido submetidas à histerectomia total com ooforectomia bilateral aproximadamente cinco anos antes do estudo, as quais estavam em uso de terapia estrogênica e relatavam piora da atividade sexual após a cirurgia. Todas as mulheres haviam recebido doses iguais ou superiores a 0,625 mg de estrogênios eqüinos conjugados durante dois meses, pelo menos, antes de entrar no estudo.

O comportamento sexual foi verificado após o uso de estrogênios eqüinos conjugados, por pelo menos dois meses (tempo zero) e após 12 semanas de cada um dos seguintes tratamentos: placebo, testosterona 150 µg ou testosterona 300 µg por dia, pela via transdérmica. Todas as mulheres continuaram recebendo estrogênios eqüinos conjugados em doses iguais ou maiores a 0,625 mg. A porcentagem de mulheres que tiveram fantasias sexuais ou que se engajaram em relação sexual pelo menos uma vez por semana aumentou de duas a três vezes em relação ao tempo zero, somente no grupo com 300 µg de testosterona transdérmica. Observou-se melhora significativa na sensação de bem-estar e no humor depressivo no grupo que recebeu a dose mais alta de testosterona quando comparado com aquele que recebeu o adesivo com placebo (Shifren *et al.*, 2000).

Os valores médios de testosterona biodisponível foram $2,0 \pm 1,4$ ng/dl antes do tratamento (faixa da normalidade para mulheres: 1,6-12,7 ng/dl) e subiram para $7,1 \pm 4,1$ ng/dl e para $11,4 \pm 9,5$ ng/dl nos grupos com 150 µg e 300 µg de testosterona, respectivamente. A melhora no desempenho sexual, relatada pelas mulheres que receberam tratamento com 300 µg de testosterona, foi observada

quando os valores de testosterona biodisponível se encontravam no limite superior da faixa da normalidade para mulheres (Shifren *et al.*, 2000).

2.3.3. Efeitos adversos da terapia androgênica

2.3.3.1. Manifestações androgênicas

A possibilidade da testosterona exógena induzir sintomas de virilização em mulheres constitui preocupação de longa data. Os efeitos colaterais potenciais da terapia androgênica incluem acne, ganho de peso, excesso de pêlos na face e no corpo, mudanças lipídicas e emocionais adversas, assim como alterações na voz. Os estudos clínicos disponíveis mostram que os efeitos colaterais de virilização são dose-dependentes e não são freqüentes quando as dosagens androgênicas se mantêm dentro dos valores fisiológicos para mulheres (Sherwin, 2002).

A administração de testosterona na forma de implante subcutâneo, no entanto, resulta em metabolização lenta do hormônio e, freqüentemente, são encontradas dosagens séricas suprafisiológicas de testosterona até quatro meses após a colocação do mesmo. Observa-se que a taxa de hirsutismo tem variado de 5% a 20% nos estudos que utilizam implante subcutâneo contendo estradiol e testosterona (Burger *et al.*, 1984; Burger *et al.*, 1987; Davis *et al.*, 1995).

Sherwin *et al.* (1985) e Sherwin e Gelfand (1987), utilizando estrogênios associados a androgênios, pela via intramuscular, verificaram que cerca de 20% das mulheres, que receberam 150 mg de enantato de testosterona associado a estradiol a cada 28 dias, desenvolveram hirsutismo leve, manifestado por aumento no crescimento dos pêlos sobre o queixo e/ou lábio superior. Os autores observaram que

esse efeito colateral é reversível após a suspensão da droga combinada e a introdução de estrogênios isolados.

Phillips e Bauman (1997) coletaram informações de eventos adversos de estudos clínicos, de médicos e de consumidoras da combinação de estrogênios esterificados nas doses de 1,25 e 0,625 mg associados a metiltestosterona 2,5 e 1,25 mg, respectivamente. Os autores obtiveram dados relativos a 568 mulheres e o hirsutismo foi observado em 4,7% e 4,2% das mulheres que utilizaram as doses mais altas e mais baixas, respectivamente.

Barret-Connor *et al.* (1996) compararam os efeitos colaterais do uso de estrogênios isolados ou associados a metiltestosterona. Analisaram quatro tratamentos distintos: estrogênios eqüinos conjugados 1,25 mg (n=74); estrogênios eqüinos conjugados 0,625 mg (n=72); estrogênios esterificados 1,25 mg associados a metiltestosterona 2,5 mg (n=69) e estrogênios esterificados 0,625 mg associados a metiltestosterona 1,25 mg (n= 76). Os autores observaram que a incidência de hirsutismo nos grupos que receberam a metiltestosterona não foi diferente daquela observada nos grupos que receberam somente estrogênios.

Shifren *et al.* (2000) verificaram que a taxa média de depilação facial aumentou discretamente durante o tratamento com adesivos que liberavam 300 µg de testosterona por dia, pela via transdérmica. Os autores observaram que, raramente, se relataram o surgimento de acne ou a ocorrência de mudanças na voz.

Esta revisão evidencia que as mulheres apresentam respostas variáveis aos androgênios em relação aos seus efeitos virilizantes e que a ocorrência dos sintomas depende da dose de hormônio utilizada (Sherwin, 2002).

2.3.3.2. Risco cardiovascular

Devido ao fato dos androgênios apresentarem efeitos desfavoráveis sobre o metabolismo lipídico, tem existido a preocupação de que a adição desses hormônios ao tratamento estrogênico possa comprometer os efeitos benéficos dos estrogênios.

Os estudos clínicos disponíveis têm demonstrado que as preparações combinadas com estrogênios e androgênios que são utilizadas pela via intramuscular (Sherwin, Gelfand, 1987), ou os implantes que contêm estrogênios e androgênios (Farish *et al.*, 1984), ou ainda os adesivos transdérmicos que liberam testosterona (Shifren *et al.*, 2000), não causam mudanças no perfil lipídico, quando comparados ao tratamento com estrogênios isolados, existindo algumas evidências de que as modificações no perfil lipídico ocorrem com a utilização de androgênios pela via oral (Watts *et al.*, 1995; Basaria *et al.*, 2002).

Watts *et al.* (1995) observaram que a associação da metiltestosterona a estrogênios causou redução da lipoproteína de alta densidade (HDL colesterol) em mais de 20% das mulheres estudadas.

Basaria *et al.* (2002) conduziram estudo randomizado, duplo-cego, com duração de 16 semanas, para avaliar os efeitos da suplementação com metiltestosterona sobre a viscosidade plasmática e sobre as dosagens de fibrinogênio em mulheres na pós-menopausa e que já estavam fazendo uso de terapia estrogênica. As mulheres foram randomizadas para dois grupos, sendo que um deles recebeu estrogênios isolados e o outro, a associação de estrogênios com metiltestosterona. No final do estudo, observou-se redução significativa na viscosidade plasmática somente no grupo tratado com metiltestosterona. Já em relação às dosagens de fibrinogênio,

verificou-se aumento nos dois grupos, o qual, porém, só foi significativo no grupo que recebeu a metiltestosterona.

Os autores detectaram redução significativa nas dosagens de colesterol total, de HDL colesterol e de triglicérides somente no grupo que recebeu a associação da metiltestosterona e especularam se a diminuição significativa da viscosidade plasmática, observada apenas no grupo com metiltestosterona, poderia ser resultante da redução das dosagens de lipoproteínas, especialmente dos triglicérides (Basaria *et al.*, 2002).

Hickok *et al.* (1993), comparando o uso de estrogênios esterificados isolados ou associados à metiltestosterona em mulheres na pós-menopausa, verificaram que a lipoproteína de baixa densidade (LDL colesterol) mostrou a mesma redução nos dois regimes hormonais.

Honoré *et al.* (1996) demonstraram que a testosterona não diminuiu a vasodilatação coronariana induzida pela terapia estrogênica em estudo com macacos cinomolgos; Yue *et al.* (1995) observaram que a administração de testosterona a coelhos causou dilatação das artérias coronarianas.

3. Proposição

Em mulheres na pós-menopausa, ativas sexualmente, com parceiro capacitado para o coito, e com queixas sexuais, propusemo-nos a:

1. Verificar os efeitos da terapia hormonal com derivados estrogênicos e progestogênicos, isolados ou associados à metiltestosterona, considerando os seguintes parâmetros:
 - desejo sexual, excitação e capacidade orgástica nas atividades desenvolvidas com o parceiro;
 - interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro;
 - dispareunia e secura vaginal;
 - frequência sexual;
 - sintomas climatéricos.
2. Comparar os efeitos dos dois tipos de terapia hormonal sobre os parâmetros acima, sobre os índices de Castelli I e II e sobre o índice de massa corpórea de Quetelet.

4. Casuística

Durante o período de maio de 2000 a novembro de 2001, no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram avaliadas 999 mulheres regularmente matriculadas no referido setor, com idade variando de 42 a sessenta anos. Realizaram-se anamnese, exame físico completo, exame ginecológico, ultra-sonografia pélvica, ultra-sonografia de abdome total, exames laboratoriais e hormonais e entrevista sobre a situação sexual.

Incluíram-se as mulheres saudáveis, com queixas sexuais, sexualmente ativas e com relacionamento estável com parceiro capacitado para o coito. Excluíram-se mulheres com doenças sistêmicas, doenças psiquiátricas, endócrinas, distopias genitais, tabagistas e usuárias de terapia hormonal ou de medicamentos que apresentavam interferência na sexualidade.

As principais características das 999 mulheres avaliadas estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Caracterização das 999 mulheres avaliadas

Características	n*	%
Sexualmente abstinentes ou com parceiro sexual incapacitado para o coito	358	35,9
Sexualmente ativas, com ciclos menstruais regulares	78	7,8
Ativas, com ciclos menstruais irregulares	49	4,9
Ativas, histerectomizadas	135	13,5
Ativas, não histerectomizadas, com um ano de amenorréia, usuárias de TH**	119	11,9
Ativas, não histerectomizadas, com um ano de amenorréia, sem TH, com doenças sistêmicas ou usuárias de medicamentos com interferência na sexualidade	131	13,1
Sem nenhum fator de exclusão, recusaram-se a participar do estudo	69	6,9
Sem nenhum fator de exclusão, aceitaram participar do estudo	60	6,0
Total	999	100,0

*número de pacientes; ** terapia hormonal

Ao final do processo selecionaram-se sessenta mulheres com idade variando de 42 a sessenta anos, média etária: $52,1 \pm 4$ anos (mediana 52 anos). O tempo de menopausa variou de um a 28 anos, média 5,6 anos . Quarenta mulheres (66,7%) eram da raça branca e vinte (33,3%), da negra (Anexo 1). Quarenta e três mulheres (71,7%) eram casadas; quatro, divorciadas; quatro, viúvas; quatro, solteiras (6,7% cada); três, desquitadas (5,0%) e duas eram separadas (3,3%).

A distribuição das mulheres, segundo o estado civil, é apresentada no Gráfico 1 e no Anexo 1.

Gráfico 1 – Estado civil de sessenta mulheres na pós-menopausa e sexualmente ativas.

Em relação ao grau de escolaridade, 47 mulheres (78,3%) não haviam iniciado o nível secundário (Gráfico 2 e Anexo 1). Quanto à religião, houve predomínio de mulheres católicas (60,0%) e evangélicas (26,7%) (Gráfico 3 e Anexo 1).

Em relação às profissões, destacaram-se as de empregada doméstica (35,0%), costureira (16,7%), prendas domésticas (13,3%), vendedora (6,7%), operária (5,0%) e manicura (5,0%) (Anexo 1).

Considerando-se o rendimento financeiro, as rendas pessoais variaram de zero a dez salários mínimos, com mediana 1,5 salários mínimos (Anexo 1).

Gráfico 2 – Grau de escolaridade de sessenta mulheres na pós-menopausa, ativas sexualmente **Gráfico 3** – Religiões referidas por sessenta mulheres na pós-menopausa, ativas sexualmente

As dosagens hormonais de FSH, LH e estradiol foram compatíveis com a pós-menopausa e as dosagens de prolactina, triiodotironina (T3), tiroxina (T4), tiroxina livre (T4 livre) e hormônio tireotrófico (TSH) mostraram-se dentro da faixa da normalidade (Anexo 2).

O projeto de estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido foram analisados e aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), em sessão de 10.05.2000, sob o Protocolo de Pesquisa n.º 174/00 (Anexo 3).

5. Metodologia

O tipo de estudo conduzido foi de coorte progressiva, com duração de 12 meses, sendo que os tratamentos foram aplicados às mulheres segundo a metodologia de estudo duplo-cego, randomizado. As mulheres foram divididas em dois grupos:

1. Grupo EP: as mulheres randomizadas para esse grupo receberam um comprimido contendo estrogênios conjugados 0,625 mg associados a acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg e 1 cápsula de placebo (n=29).
2. Grupo EP+A: neste grupo foram administrados 1 comprimido contendo estrogênios conjugados 0,625 mg associados a acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg e uma cápsula contendo metiltestosterona 2,0 mg (n=31).

Os medicamentos foram administrados pela via oral, um comprimido e uma cápsula por dia, de forma contínua. As cápsulas que continham metiltestosterona ou placebo eram idênticas e os frascos que as continham foram identificados com o número da paciente – de um a sessenta – de acordo com a ordem de randomização.

O controle foi feito por calendário em que se anotaram: uso do hormônio, frequência sexual, frequência de desejo, excitação e orgasmo nas relações com o parceiro (Anexo 4).

5.1. Local e condições das avaliações

A anamnese, o exame físico e a entrevista sobre a situação sexual, realizados no Ambulatório de Ginecologia Endócrina e Climatério do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram feitos por uma única pesquisadora e com total privacidade.

Todas as mulheres foram submetidas à avaliação clínica e sexual e à coleta de amostras de sangue nos seguintes tempos: inicial (tempo zero), três meses, seis meses e 12 meses após o início do estudo, possibilitando a avaliação dos parâmetros descritos na metodologia em cada uma das quatro etapas do tratamento hormonal.

O interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro foi verificado no décimo segundo mês.

Os exames laboratoriais e hormonais foram realizados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

5.2. Instrumento de avaliação

Questionário Sexual HC - trata-se de questionário elaborado, inicialmente, por Abdo *et al.* (2000) e ampliado no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério. O questionário possibilita a avaliação completa do exercício da sexualidade e inclui as fases de desejo, excitação, orgasmo e resolução (Anexo 5).

As entrevistas sexuais, realizadas em cada uma das quatro etapas do estudo, caracterizaram os hábitos sexuais do casal nos últimos trinta dias ou nas últimas dez

relações sexuais. Os parâmetros avaliados de acordo com o ocorrido nas últimas dez relações sexuais, foram classificados em uma, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou dez vezes, considerando-se os últimos dez encontros sexuais do casal.

5.3. Resposta sexual vinculada, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro

5.3.1. Desejo sexual

Considerando-se as dez últimas relações sexuais, questionou-se quantas delas a mulher havia iniciado sentindo desejo sexual e de quantas havia aceitado participar somente para satisfazer o desejo sexual do parceiro.

5.3.2. Excitação sexual

5.3.2.1. - Excitação sexual propriamente dita: considerando-se as dez últimas relações sexuais, perguntou-se em quantas delas a mulher excitou-se e participou efetivamente e em quantas ela não chegou a se sentir excitada.

5.3.2.2. - Secura vaginal - avaliou-se a presença ou não do sintoma durante as relações sexuais mantidas no último mês.

5.3.2.3. - Dispareunia - perguntou-se sobre a presença ou não do sintoma no último mês.

5.3.3 - Orgasmo

A capacidade de obter orgasmos nas atividades sexuais desenvolvidas junto com o parceiro sexual foi avaliada pelo Coeficiente Orgástico (CO). Esse coeficiente foi calculado a partir dos dados obtidos no Questionário Sexual HC e consistiu na razão entre o número de orgasmos obtidos, por mês, nos encontros sexuais com o parceiro e a frequência sexual mensal (Quadro 1). Na soma dos orgasmos, consideraram-se aqueles resultantes de diferentes formas de estimulação sexual, como penetração vaginal, estimulação manual realizada pelo parceiro ou por ela própria durante o encontro sexual, cunilíngua, relação anal e todas as possíveis associações desses estímulos. Considerou-se como frequência sexual mensal o número de encontros sexuais realizados, por mês, com o parceiro.

O Coeficiente Orgástico foi analisado de forma quantitativa e qualitativa. Os valores de referência para a análise qualitativa foram: zero; $> \text{zero}$ e < 1 ; 1 e > 1 , definindo-se portanto, quatro classes de mulheres:

- CO = zero: aquelas que nunca atingem o orgasmo nas atividades sexuais desenvolvidas com o parceiro;
- $0 < \text{CO} < 1$: mulheres que conseguem obter orgasmo em alguns, mas não em todos os encontros sexuais com o parceiro;
- CO = 1: aquelas que obtêm um orgasmo em todos os encontros sexuais com o parceiro;
- CO > 1 : caracteriza as mulheres que atingem, freqüentemente ou esporadicamente, mais de um orgasmo em um único encontro sexual com o parceiro.

Quadro 1: Cálculo do Coeficiente Orgástico (CO)

$$CO = \frac{OP}{FS}$$

OP= número de orgasmos obtidos junto com o parceiro, por mês

FS = frequência sexual mensal

5.3.4. Frequência sexual

Perguntou-se sobre o número de encontros sexuais realizados com o parceiro durante o último mês.

5.3.5. Interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro

Na visita realizada no décimo segundo mês de terapia hormonal solicitou-se que a mulher identificasse qual das seis frases descrevia melhor seu interesse sexual naquele momento, comparado com o mesmo antes do tratamento hormonal. As frases sugeridas foram as transcritas abaixo.

- i. Meu interesse sexual está *pior do que antes* do tratamento hormonal.
- ii. Não houve *nenhuma mudança* no meu interesse sexual comparado com antes do início do tratamento hormonal.
- iii. Houve um *pequeno aumento* no meu interesse sexual após o tratamento hormonal.

- iv. Houve um *aumento moderado* no meu interesse sexual após o tratamento hormonal.
- v. Houve *grande aumento* no meu interesse sexual após o tratamento hormonal.
- vi. Eu tive *alívio completo* de todos os problemas com meu interesse sexual após o tratamento hormonal.

5.4. Avaliação da testosterona biodisponível

Coletaram-se amostras de sangue para dosagens dos níveis de testosterona total e de SHBG e a avaliação da testosterona que se encontra disponível biologicamente foi feita pelo índice de testosterona livre (ITL) definido como:

$$\text{ITL} = \text{testosterona total (nmol/l)} \times 100 / \text{SHBG (nmol/l)}$$

As dosagens de testosterona total foram realizadas pelo método imunofluorométrico, baseado na competição entre a testosterona das amostras das pacientes e a testosterona marcada com europium por anticorpos antitestosterona policlonais, derivados de rato.

As dosagens hormonais de SHBG foram realizadas pelo método imunofluorométrico de dois sítios, baseado na técnica de sanduíche, utilizando-se dois anticorpos monoclonais anti-SHBG.

A avaliação do índice de testosterona livre foi realizada devido às evidências de aumento da concentração sérica de SHBG após a administração de estrogênios exógenos e de redução dessa globulina, quando da administração de androgênios.

5.5. Sintomas climatéricos

5.5.1. - **Ondas de calor:** consideraram-se os valores atribuídos ao sintoma "ondas de calor" de forma isolada.

5.5.2. - **Índice menopausal de Kupperman** (Kupperman *et al.*, 1959; Anexo 6): considerou-se a soma dos valores atribuídos à totalidade dos sintomas climatéricos.

5.6. Efeitos correlatos

5.6.1. - Índice de massa corpórea

Avaliaram-se a altura e o peso das pacientes e calculou-se o Índice de Quetelet, ou seja, a razão entre o peso (Kg) e a altura ao quadrado (m^2).

5.6.2. - Colesterol total e frações

Coletaram-se amostras de sangue para dosagens de colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol e foram calculados os índices de Castelli I (razão entre o colesterol total e o HDL colesterol) e de Castelli II (razão entre LDL colesterol e HDL colesterol).

As dosagens HDL colesterol foram realizadas pelo método enzimático e colorimétrico, sem pré-tratamento da amostra. A dosagem de colesterol total foi realizada pelo método enzimático, colorimétrico com colesterol esterase, colesterol oxidase e 4-aminoantipirina.

5.6.3. Hirsutismo - para essa avaliação, utilizou-se a Escala de Ferriman e Gallwey (Ferriman e Gallwey, 1961; Anexo 7).

5.6.4. Acne - a avaliação foi feita de acordo com a classificação de Sampaio e Rivitti (2000). Foram consideradas a acne não inflamatória (acne comedônica ou acne grau I) e a acne inflamatória. A segunda categoria incluiu (i) acne pápulo-pustulosa ou acne grau II, (ii) acne nódulo-abscedente ou acne grau III, (iii) acne conglobata ou acne grau IV e (iv) acne fulminante ou acne grau V.

5.6.5. Alopecia - avaliada durante a anamnese (queixa de queda de cabelos) e no exame físico.

5.7. Metodologia estatística

As comparações das médias das idades, dos tempos médios de menopausa e das médias dos índices de massa corpórea dos grupos, no tempo zero, foram feitas com base na técnica de Análise de Variância (ANOVA), utilizando-se a estatística de *F-Fischer*.

Para as variáveis qualitativas (estado civil, grau de escolaridade, faixas da renda pessoal, religião, faixas do Coeficiente Orgástico e interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades com o parceiro) foram utilizadas *Tabelas de contingência* para teste da influência dos tratamentos e a estatística *Qui-quadrado de Pearson*.

Para as variáveis quantitativas (desejo e excitação sexual vinculados, exclusivamente, às atividades com o parceiro, análise quantitativa do Coeficiente Orgástico, frequência sexual, ondas de calor, índice menopausal de Kupperman, índice de massa corpórea de Quetelet, índices de Castelli I e II e índice de testosterona livre), foram ajustados *Modelos Lineares Gerais para Medidas Repetidas* para o teste da influência dos tratamentos (Morrison, 1967). Nesse tipo de dado (medidas repetidas no tempo), dois testes precisam ser aplicados, um para comparar os perfis das médias obtidas nos quatro momentos de avaliação, nos dois grupos – comparação de perfil – e outro para comparar os níveis desses perfis – comparação de nível (O'Brien, Kaiser, 1985). Os *intervalos simultâneos de confiança* foram obtidos pelo *Método de Bonferroni* com *coeficiente de confiança*, γ , de 95%.

Modelos de Regressão Logística Multinomial (Kleinbaum, 1994) foram aplicados para a análise das variáveis dicotômicas indicativas de secura vaginal e de dispareunia. O tipo de tratamento e o tempo decorrido de tratamento foram considerados como fatores explicativos para o modelo; o primeiro como fator fixo e o segundo como fator aleatório.

O *nível de significância* adotado para todos os testes foi igual a 5% (α). Foi calculado e apresentado o *nível descritivo* para todas as estatísticas (p).

6. Resultados

Os testes estatísticos demonstraram não haver diferenças significativas entre os grupos EP e EP+A em relação aos parâmetros idade, tempo de menopausa, índice de massa corpórea, estado civil, grau de escolaridade, religião e renda pessoal (Anexos 8 e 9). Os dados indicam que os dois grupos podem ser considerados homogêneos no que diz respeito a essas variáveis, observando-se que elas não constituíram fatores de confusão nas análises estatísticas.

Das sessenta mulheres randomizadas, quatro interromperam o uso do tratamento hormonal e foram eliminadas. Outras cinco mulheres suspenderam a atividade sexual com o parceiro e foram excluídas apenas das análises estatísticas das seguintes variáveis: dispareunia, secura vaginal, Coeficiente Orgástico, desejo e excitação sexual nas atividades realizadas junto com o parceiro.

6.1. Parâmetros sexuais

6.1.1. Desejo sexual vinculado, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro

Na Tabela 2 estão expostos os valores das médias e desvios-padrão do escore de desejo sexual nas atividades desenvolvidas com o parceiro sexual, obtidos em cada um dos períodos de monitoramento; o Gráfico 4 apresenta o comportamento dos perfis dessas médias ao longo dos meses (Anexos 10 e 11).

Tabela 2 – Estatísticas descritivas dos escores de desejo sexual nas atividades desenvolvidas com o parceiro, nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento

Desejo sexual	Grupos	Médias	Desvios	n
Tempo zero	EP	4,37	4,30	24
	EP+A	3,70	3,72	27
	Total	4,02	3,98	51
3º mês	EP	6,46	4,39	24
	EP+A	7,89	3,56	27
	Total	7,22	4,00	51
6º mês	EP	6,79	4,08	24
	EP+A	8,33	3,35	27
	Total	7,61	3,75	51
12º mês	EP	7,13	3,67	24
	EP+A	9,04	2,70	27
	Total	8,14	3,30	51

Gráfico 4 – Perfis das médias dos escores de desejo sexual nas relações sexuais com o parceiro, nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento

Observa-se aumento significativo no escore de desejo sexual do início para o terceiro mês, em ambos os grupos, com estatística $F(3,47)=18,334$ com $p<0,001$.

A estatística de Wilks' para comparação dos perfis de médias dos dois grupos foi igual a $\lambda=0,892$ com $p=0,142$, não mostrando diferença significativa entre os

mesmos. Quanto aos níveis desses perfis (valor médio das curvas) o teste apontou estatística igual a $F(1;49)=1,426$ com $p=0,237$, indicando que não se evidenciou diferença significativa entre os mesmos.

Os testes estatísticos sugerem que os derivados estrogênicos e progestogênicos ministrados aos dois grupos foram os responsáveis pela melhora do desejo sexual e evidenciam que a associação de metiltestosterona ao tratamento hormonal não exerceu impacto significativo sobre o desejo sexual vinculado, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro.

6.1.2. Excitação sexual nas atividades com o parceiro

A Tabela 3 apresenta os valores das médias e desvios-padrão do escore de excitação sexual observados em cada um dos períodos de monitoramento (Anexos 10 e 11). O Gráfico 5 mostra o comportamento dos perfis dessas médias ao longo dos meses.

Tabela 3 – Estatísticas descritivas dos escores de excitação sexual nas atividades desenvolvidas com o parceiro, nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento

Excitação sexual	Grupos	Médias	Desvios	n
Tempo zero	EP	5,04	4,19	24
	EP+A	3,63	3,76	27
	Total	4,29	3,99	51
3º mês	EP	7,08	4,10	24
	EP+A	7,59	3,70	27
	Total	7,35	3,86	51
6º mês	EP	6,54	4,05	24
	EP+A	8,52	2,99	27
	Total	7,59	3,63	51
12º mês	EP	7,21	3,66	24
	EP+A	9,00	2,77	27
	Total	8,16	3,31	51

Gráfico 5 – Perfis das médias dos escores de excitação sexual nas relações sexuais com o parceiro, nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento

Observou-se, para ambos os grupos, aumento significativo no escore de excitação sexual do início para o terceiro mês, com estatística $F(3,47)=14,022$ com $p<0,001$.

A estatística de Wilks' para comparação dos perfis de médias dos dois grupos foi igual a $\lambda=0,854$ com $p=0,057$, não apontando diferença significativa entre os mesmos. Quanto aos níveis desses perfis (valor médio das curvas) o teste apontou estatística igual a $F(1;49)=0,740$ com $p=0,394$, indicando que não se evidenciou diferença significativa entre os mesmos.

Os testes mostram que não houve impacto significativo da associação de metiltestosterona ao tratamento hormonal sobre a excitação sexual das mulheres nas relações sexuais com o parceiro.

6.1.3. Secura vaginal

As distribuições conjuntas do tipo de tratamento e secura vaginal nos quatro períodos de avaliação encontram-se indicadas na Tabela 4 (Anexos 10 e 11).

Tabela 4 – Proporções de mulheres com queixa de secura vaginal, nos quatro momentos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento

Grupos	Variável	Tempo de avaliação						Total
		Tempo zero	3º mês	6º mês	12º mês			
EP	Secura vaginal	Não	n	8	17	18	19	62
			%	33,3%	70,8%	75,0%	79,2%	64,6%
		Sim	n	16	7	6	5	34
			%	66,7%	29,2%	25,0%	20,8%	35,4%
	Total	n	24	24	24	24	96	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
EP+A	Secura vaginal	Não	n	5	22	20	22	69
			%	18,5%	81,5%	74,1%	81,5%	63,9%
		Sim	n	22	5	7	5	39
			%	81,5%	18,5%	25,9%	18,5%	36,1%
	Total	n	27	27	27	27	108	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Os dados da Tabela 4 evidenciam que houve redução significativa na proporção de mulheres com queixa de secura vaginal em ambos os grupos. A redução entre as mulheres do grupo EP foi de 66,7% para 20,8% após 12 meses e a estatística observada foi $\chi^2 = 14,027$ com $p=0,003$. Com relação ao grupo EP+A, a redução foi de 81,5% para 18,5%, sendo a estatística observada $\chi^2 = 32,548$ com $p<0,001$.

O Modelo de Regressão Logística Multinomial, ajustado para a avaliação do efeito do tratamento e do tempo de tratamento sobre a secura vaginal, indicou não

haver diferença significativa entre os tratamentos EP e EP+A ($\chi^2=0,014$ com $p=0,907$).

Ambos os tratamentos apresentaram redução significativa na proporção de mulheres com secura vaginal, com estatística $\chi^2=44,153$ com $p<0,001$.

O Gráfico 6 ilustra as proporções de mulheres com queixa de secura vaginal ao longo do tratamento.

Gráfico 6 – Proporções de mulheres com queixa de secura vaginal, nos quatro tempos de avaliação, segundo o tratamento recebido

6.1.4. Dispareunia

As distribuições conjuntas do tipo de tratamento e da queixa de dispareunia para os diversos períodos de avaliação das pacientes são apresentadas na Tabela 5 (Anexos 10 e 11).

Tabela 5 – Proporções de mulheres com queixa de dispareunia, nos quatro momentos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento

Grupos	Variável	Tempo de avaliação				Total		
		Tempo zero	3º mês	6º mês	12º mês			
EP	Dispareunia	Não	n	12	20	20	21	73
			%	50,0%	83,3%	83,3%	87,5%	76,0%
		Sim	n	12	4	4	3	23
			%	50,0%	16,7%	16,7%	12,5%	24,0%
	Total	n	24	24	24	24	96	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
EP+A	Dispareunia	Não	n	10	24	22	24	80
			%	37,0%	88,9%	81,5%	88,9%	74,1%
		Sim	n	17	3	5	3	28
			%	63,0%	11,1%	18,5%	11,1%	25,9%
	Total	n	27	27	27	27	108	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

A Tabela 5 mostra que houve redução significativa na proporção de mulheres com dispareunia nos dois grupos. Entre as mulheres do grupo EP, essa redução foi de 50,0% para 12,5% após 12 meses ($\chi^2=12,064$ com $p=0,007$), e entre as mulheres do grupo EP+A, foi de 63% para 11,1% ($\chi^2=26,229$ com $p<0,001$).

O Modelo de Regressão Logística Multinomial ajustado indicou não haver diferença significativa quanto à dispareunia, entre os tratamentos EP e EP+A ($\chi^2=0,129$ com $p=0,720$).

Ambos os tratamentos apresentaram redução significativa na proporção de mulheres com queixa de dispareunia ($\chi^2=34,447$ com $p<0,001$).

O Gráfico 7 apresenta as proporções de mulheres dos grupos EP e EP+A com queixa de dispareunia, ao longo do período de observação.

Gráfico 7 – Proporções de mulheres com queixa de dispareunia, nos quatro momentos de avaliação, segundo os tratamentos

6.1.5. Orgasmos obtidos nas atividades desenvolvidas com o parceiro

Análise qualitativa do Coeficiente Orgástico

As distribuições dos níveis do Coeficiente Orgástico em função do tipo de tratamento aplicado, nos quatro tempos de avaliação, encontram-se nas Tabelas de 6 a 9 (Anexos 10 e 11).

Tabela 6 – Distribuições dos níveis do Coeficiente Orgástico (CO) nos dois grupos estudados, no tempo zero

		Grupos		Total
		EP	EP+A	
Faixas do CO no tempo zero	0	n 7 29,2%	n 10 37,0%	17 33,3%
	0<CO<1	n 14 58,3%	n 14 51,9%	28 54,9%
	1	n 2 8,3%	n 1 3,7%	3 5,9%
	> 1	n 1 4,2%	n 2 7,4%	3 5,9%
	Total	n 24 100,0%	n 27 100,0%	51 100,0%

As distribuições do Coeficiente Orgástico no início do estudo podem ser consideradas equivalentes para os dois grupos. A estatística Qui-quadrado indicou independência da distribuição do Coeficiente Orgástico com o grupo ($\chi^2=1,023$ com $p=0,796$), observando-se que o Coeficiente Orgástico apresentou o mesmo comportamento nos dois grupos.

Os resultados verificados no terceiro mês de tratamento estão na Tabela 7.

Tabela 7 – Distribuições dos níveis do Coeficiente Orgástico (CO) nos dois grupos estudados, no terceiro mês de tratamento hormonal

		Grupos		Total
		EP	EP+A	
Faixas do CO no 3º mês	0	n 5 20,8%	n 4 14,8%	9 17,6%
	0<CO<1	n 10 41,7%	n 10 37,0%	20 39,2%
	1	n 6 25,0%	n 8 29,6%	14 27,5%
	> 1	n 3 12,5%	n 5 18,5%	8 15,7%
	Total	n 24 100,0%	n 27 100,0%	51 100,0%

O valor observado para a estatística foi igual a $\chi^2=0,723$ com $p=0,868$ apontando independência entre Coeficiente Orgástico e Grupo, ou seja, não se verificou impacto da associação da metiltestosterona ao tratamento hormonal no Coeficiente Orgástico, no terceiro mês de tratamento. Os dois grupos apresentaram o mesmo comportamento quanto ao Coeficiente Orgástico.

Os resultados observados no sexto mês encontram-se representados na Tabela 8.

Tabela 8 – Distribuições dos níveis do Coeficiente Orgástico (CO) nos dois grupos estudados, no sexto mês de tratamento hormonal

		Grupos		Total
		EP	EP+A	
Faixas do CO no 6º mês	0	n	4	5
		%	16,7%	18,5%
	0<CO<1	n	10	5
		%	41,7%	18,5%
	1	n	7	11
		%	29,2%	40,7%
	> 1	n	3	6
		%	12,5%	22,2%
Total		n	24	27
		%	100,0%	100,0%

Não se verificou impacto significativo da associação de metiltestosterona ao tratamento hormonal no Coeficiente Orgástico, no 6º mês de tratamento. O valor observado para a estatística foi igual a $\chi^2=3,502$ com $p=0,320$.

Os resultados verificados no décimo segundo mês de tratamento estão na Tabela 9.

Tabela 9 – Distribuições dos níveis do Coeficiente Orgástico (CO) nos dois grupos estudados, no décimo segundo mês de tratamento hormonal

		Grupos		Total
		EP	EP+A	
Faixas do CO no 12º mês	0	n %	3 12,5%	5 18,5%
				8 15,7%
	0<CO<1	n %	12 50,0%	4 14,8%
				16 31,4%
	1	n %	6 25,0%	12 44,4%
				18 35,3%
	> 1	n %	3 12,5%	6 22,2%
				9 17,6%
Total		n %	24 100,0%	27 100,0%
				51 100,0%

O valor observado para a estatística foi igual a $\chi^2=7,349$ com $p=0,062$ apontando fortes indícios de associação significativa entre Coeficiente Orgástico e Grupo, ou seja, há indicação de impacto significativo da associação da metiltestosterona ao tratamento hormonal no Coeficiente Orgástico, no décimo segundo mês de tratamento. Observa-se que o nível descritivo mostrou-se acima do nível de significância adotado (5%).

Análise quantitativa do Coeficiente Orgástico

A Tabela 10 apresenta as médias e respectivos desvios-padrão obtidos para o Coeficiente Orgástico nos quatro tempos de avaliação (Anexos 10 e 11). As curvas associadas aos perfis formados por essas médias encontram-se representadas no Gráfico 8.

Tabela 10 – Médias e desvios-padrão dos Coeficientes Orgásticos (CO) nos quatro instantes de monitoramento, de acordo com o tipo de tratamento

CO	GRUPO	Média	Desvio	n
Tempo zero	EP	0,42	0,42	24
	EP+A	0,31	0,39	27
	Total	0,36	0,40	51
3º mês	EP	0,62	0,54	24
	EP+A	0,71	0,45	27
	Total	0,66	0,49	51
6º mês	EP	0,69	0,51	24
	EP+A	0,78	0,43	27
	Total	0,74	0,47	51
12º mês	EP	0,71	0,61	24
	EP+A	0,84	0,45	27
	Total	0,78	0,53	51

Gráfico 8 – Perfis das médias do Coeficiente Orgástico segundo o tipo de tratamento, nos quatro momentos de avaliação

Quanto ao aumento nos valores do Coeficiente Orgástico após o início dos tratamentos, verificou-se estatística igual a $F(1,49)=34,650$ com $p<0,001$, indicando aumento significativo no Coeficiente Orgástico, em ambos os grupos, a partir do terceiro mês de tratamento (Gráfico 8).

O teste de comparação dos perfis teve estatística de Wilk's igual a $\lambda = 0,918$ com $p = 0,256$, indicando que o comportamento do Coeficiente Orgástico para os dois tratamentos foi similar, ocorrendo melhora do mesmo em ambos os grupos estudados.

O teste comparativo dos níveis associados aos perfis indicou $F(1,49) = 0,192$ com $p = 0,663$, não apontando, portanto, diferença significativa entre os níveis, ou seja, os dois tratamentos apresentaram comportamento similar quanto ao Coeficiente Orgástico.

6.1.6. Frequência sexual

Na Tabela 11, estão expostos os valores das médias e desvios-padrão da frequência sexual observados em cada um dos períodos de monitoramento para os dois grupos de estudo. O Gráfico 9 ilustra o comportamento dos perfis dessas médias ao longo dos meses (Anexos 10 e 11).

Tabela 11 – Médias e desvios-padrão da frequência sexual nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento

Frequência sexual	Grupos	Médias	Desvios	n
Tempo zero	EP	5,22	3,92	27
	EP+A	5,97	4,24	29
	Total	5,61	4,07	56
3º mês	EP	5,70	4,17	27
	EP+A	7,76	6,39	29
	Total	6,77	5,48	56
6º mês	EP	8,07	6,82	27
	EP+A	7,31	5,51	29
	Total	7,68	6,13	56
12º mês	EP	7,23	6,85	27
	EP+A	8,38	7,49	29
	Total	7,83	7,14	56

Gráfico 9 – Perfis das médias da frequência sexual nos quatro momentos de avaliação, segundo o tratamento recebido

A média dos perfis dos tratamentos EP e EP+A mostrou aumento significativo na frequência sexual nos dois grupos, a partir da avaliação feita no sexto mês: $F(1;54)=7,687$ com $p=0,008$. Na avaliação realizada no décimo segundo mês, a frequência sexual manteve-se no mesmo patamar (Gráfico 9).

A estatística de Wilks' para comparação dos perfis de médias dos dois grupos foi igual a $\lambda=0,938$ com $p=0,340$, não mostrando diferença significativa entre os mesmos.

Quanto aos níveis dos perfis (valor médio das curvas), o teste apontou estatística igual a $F(1;54)=0,416$ com $p=0,522$, indicando que não se evidenciou diferença significativa entre os mesmos. O teste indica que não se verificou impacto significativo da associação de metiltestosterona ao tratamento hormonal sobre a frequência sexual referida pelas mulheres.

6.1.7. Interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades com o parceiro

Na Tabela 12 e nos Gráficos 10 e 11, são apresentadas as distribuições dos níveis percebidos pelas mulheres em relação ao aumento do interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro, no décimo segundo mês de tratamento (Anexos 10 e 11).

Tabela 12 – Distribuições dos níveis de percepção do efeito do tratamento hormonal sobre o interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro no décimo segundo mês de tratamento, nos dois grupos estudados

Percepção do resultado do tratamento hormonal			Grupos		Total
			EP	EP+A	
Interesse sexual	Nenhuma mudança	n	9	6	15
		%	33,3%	20,7%	26,8%
	Pequeno aumento	n	6	2	8
		%	22,2%	6,9%	14,3%
	Aumento moderado	n	5	1	6
		%	18,5%	3,4%	10,7%
	Grande aumento	n	4	10	14
		%	14,8%	34,5%	25,0%
	Alívio completo	n	3	10	13
		%	11,1%	34,5%	23,2%
Total	n	27	29	56	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

O valor observado para a estatística foi igual a $\chi^2=11,551$ com $p=0,021$, indicando associação significativa entre a melhora percebida no interesse sexual e a associação de metiltestosterona ao tratamento hormonal. Dentre as mulheres que receberam tratamento hormonal associado à metiltestosterona, 69% delas reportaram “grande aumento do interesse sexual” ou “alívio completo de todos os problemas com o interesse sexual”, contra 25,9% das mulheres pertencentes ao grupo que recebeu tratamento hormonal associado a placebo.

Diferenças significativas foram observadas nas respostas "grande aumento" ($\chi^2=4,317$ com $p=0,038$) e "alívio completo" ($\chi^2=4,820$ com $p=0,028$).

Gráfico 10 – Percepção qualitativa do efeito do tratamento hormonal sobre o interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades com o parceiro, no décimo segundo mês de tratamento, no grupo EP

Gráfico 11 – Percepção qualitativa do efeito do tratamento hormonal sobre o interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades com o parceiro, no décimo segundo mês de tratamento, no grupo EP+A

6.2. Parâmetros climáticos

6.2.1. Ondas de calor

A Tabela 13 apresenta os valores das médias e desvios-padrão dos escores associados às ondas de calor, observados em cada um dos períodos de monitoramento, para os dois grupos de estudo. O Gráfico 12 mostra o comportamento dos perfis dessas médias ao longo dos meses (Anexos 12 e 13).

Tabela 13 – Estatísticas descritivas dos escores relativos às ondas de calor nos quatro momentos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento

Ondas de calor	Grupos	Médias	Desvios	n
Tempo zero	EP	6,81	4,55	27
	EP+A	7,31	5,02	29
	Total	7,07	4,76	56
3º mês	EP	1,19	2,68	27
	EP+A	0,55	1,40	29
	Total	0,86	2,12	56
6º mês	EP	1,19	2,68	27
	EP+A	0,28	1,49	29
	Total	0,71	2,17	56
12º mês	EP	0,59	1,45	27
	EP+A	0,28	1,03	29
	Total	0,43	1,25	56

Gráfico 12 – Perfis das médias dos escores associados às ondas de calor nos quatro momentos de avaliação, segundo o tipo de tratamento

Observou-se decréscimo significativo no escore associado às ondas de calor em ambos os grupos, do início para o terceiro mês de tratamento, com estatística $F(1;54)=37,597$ com $p<0,001$.

A estatística de Wilks' para comparação dos perfis de médias dos dois grupos foi igual a $\lambda=0,960$ com $p=0,545$, não apontando diferença significativa entre os mesmos. Quanto aos níveis desses perfis, o teste mostrou estatística igual a $F(1;54)=0,454$ com $p=0,503$, indicando que não houve diferença significativa entre os mesmos.

Os testes demonstram que não houve impacto significativo decorrente da associação de metiltestosterona ao tratamento hormonal sobre o sintoma "ondas de calor".

6.2.2. Índice menopausal de Kupperman

Os índices médios para os dois grupos nos quatro tempos de avaliação estão apresentados na Tabela 14, juntamente com os desvios-padrão e o número de mulheres avaliadas (Anexos 12 e 13). Os perfis formados pelas médias dos índices menopausais de Kupperman de cada um dos grupos de mulheres encontram-se representados no Gráfico 13.

Tabela 14 – Estatísticas descritivas dos escores do índice menopausal de Kupperman (IK) nos quatro instantes de monitoramento, de acordo com o tipo de tratamento

IK	Grupos	Médias	Desvios	n
Tempo zero	EP	20,52	8,41	27
	EP+A	21,93	11,17	29
	Total	21,25	9,87	56
3 meses	EP	7,30	6,32	27
	EP+A	6,21	4,87	29
	Total	6,73	5,59	56
6 meses	EP	7,48	7,06	27
	EP+A	6,52	5,57	29
	Total	6,98	6,29	56
12 meses	EP	6,30	5,23	27
	EP+A	7,10	6,91	29
	Total	6,70	6,12	56

Gráfico 13 – Perfis das médias dos escores do índice menopausal de Kupperman nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento

Constatou-se decréscimo significativo no índice menopausal de Kupperman do início para o terceiro mês de tratamento, em ambos os grupos, com estatística igual a $F(1;54)=158,460$ com $p<0,001$.

A estatística de Wilks' para comparação dos perfis das médias dos dois grupos foi igual a $\lambda=0,955$ com $p=0,495$, não mostrando diferença significativa entre os mesmos. Quanto aos níveis desses perfis o teste apontou estatística igual a $F(1;54)=0,001$ com $p=0,974$, indicando que não se verificou diferença significativa entre eles.

Esses testes indicam que não houve impacto significativo da associação de metiltestosterona ao tratamento estro-progestacional sobre o resultado do índice menopausal de Kupperman.

6.2.3. Índice de massa corpórea

As médias e desvios do índice de massa corpórea para os dois tipos de tratamento nos quatro momentos de avaliação do estudo encontram-se na Tabela 15 (Anexos 12 e 13). O Gráfico 14 ilustra os perfis associados às médias da Tabela 14.

Tabela 15 - Médias e desvios-padrão dos índices de massa corpórea (IMC) nos quatro momentos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento

IMC	Grupo	Média	Desvio	N
Tempo zero	EP	27,259	4,016	27
	EP+A	27,241	4,347	29
	Total	27,250	4,152	56
Após 3 meses	EP	27,059	3,936	27
	EP+A	27,545	4,413	29
	Total	27,310	4,160	56
Após 6 meses	EP	26,985	3,914	27
	EP+A	27,417	4,421	29
	Total	27,209	4,152	56
Após 12 meses	EP	26,952	3,795	27
	EP+A	27,569	4,542	29
	Total	27,271	4,172	56

Gráfico 14 – Perfis das médias dos índices de massa corpórea nos quatro tempos de avaliação, segundo o tipo de tratamento

Em ambos os grupos, não se evidenciou impacto significativo sobre o índice de massa corpórea, com estatística igual a $F(1;54)=0,116$, com $p=0,901$.

A análise dos perfis indicou que os mesmos são equivalentes. A estatística associada a esse teste apontou valor $\lambda=0,967$ com $p=0,623$.

A comparação das médias nos períodos analisados não apontou diferença significativa: $F(3;52)=2,101$ com $p=0,111$.

Observa-se que o tratamento hormonal, associado ou não à metiltestosterona, não apresentou impacto significativo no índice de massa corpórea.

6.2.4. Índice de Castelli I

As médias e os respectivos desvios-padrão obtidos para o índice de Castelli I estão indicados na Tabela 16 (Anexos 14 e 15). O Gráfico 15 apresenta os perfis obtidos com base nessas médias.

Tabela 16 – Médias e desvios-padrão dos índices de Castelli I nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento

Índice de Castelli I	Grupo	Média	Desvio	n
Tempo zero	EP	4,433	1,191	27
	EP+A	4,810	1,393	29
	Total	4,629	1,302	56
3º mês	EP	3,978	1,255	27
	EP+A	5,369	1,597	29
	Total	4,698	1,592	56
6º mês	EP	3,644	1,102	27
	EP+A	5,031	1,431	29
	Total	4,36	1,45	56
12º mês	EP	3,863	1,252	27
	EP+A	5,345	1,621	29
	Total	4,630	1,624	56

Gráfico 15 – Perfis das médias dos índices de Castelli I nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento

A análise dos perfis indicou que os mesmos são distintos. A estatística associada a esse teste apontou valor $\lambda=0,834$ com $p=0,023$. A diferença situa-se na resposta inicial aos tratamentos; após o terceiro mês, os perfis são equivalentes, ou seja, apresentam o mesmo comportamento.

A comparação das médias nos períodos analisados apontou diferenças significativas: $F(3;52)=8,542$ com $p<0,001$. O teste de comparação de níveis médios das duas curvas também apontou diferença significativa: $F(1;54)=11,941$ com $p=0,001$.

Observamos, portanto, que a associação de metiltestosterona à terapia hormonal apresentou impacto significativo no índice de Castelli I. A introdução da metiltestosterona provocou aumento significativo na relação entre o colesterol total e o HDL.

6.2.5. Índice de Castelli II

A Tabela 17 apresenta as estatísticas descritivas (médias e desvios-padrão) do índice de Castelli II (Anexos 14 e 15). Os perfis associados a essas médias encontram-se representados no Gráfico 16.

Tabela 17 – Médias e desvios-padrão dos índices de Castelli II nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento

Índice de Castelli II	Grupo	Média	Desvio	n
Tempo zero	EP	2,960	1,000	27
	EP+A	3,280	1,220	29
	Total	3,130	1,120	56
3º mês	EP	2,544	1,144	27
	EP+A	3,855	1,377	29
	Total	3,223	1,422	56
6º mês	EP	2,204	0,952	27
	EP+A	3,614	1,323	29
	Total	2,934	1,351	56
12º mês	EP	2,393	1,176	27
	EP+A	3,845	1,403	29
	Total	3,145	1,481	56

Gráfico 16 – Perfis das médias dos índices de Castelli II nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento

A estatística de Wilk's para comparação dos perfis dos índices médios de Castelli II dos dois grupos foi igual a $\lambda=0,863$ com $p=0,051$, não evidenciando diferença significativa entre os mesmos. A comparação das médias nos períodos

analisados apontou diferenças significativas: $F(3;52)=11,500$ com $p<0,001$. O teste de comparação de níveis médios das duas curvas mostrou diferença significativa: $F(1;54)=14,550$ com $p<0,001$.

Os testes indicam que a associação da metiltestosterona ao tratamento estro-progestacional provocou aumento significativo na relação entre o LDL e o HDL.

6.2.6. Índice de testosterona livre

Na Tabela 18, estão indicadas as médias e os respectivos desvios-padrão obtidos para o índice de testosterona livre (Anexos 14 e 15). O Gráfico 17 ilustra os perfis associados a essas médias.

Tabela 18 – Médias e desvios-padrão dos índices de testosterona livre (ITL) nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento

ITL	Grupo	Média	Desvio	N
Tempo zero	EP	2,4533	0,9436	6
	EP+A	2,0440	0,7189	10
	Total	2,1975	0,8055	16
Após 3 meses	EP	0,7650	0,3226	6
	EP+A	4,1370	2,2414	10
	Total	2,8725	2,4272	16
Após 6 meses	EP	0,7700	0,3702	6
	EP+A	5,3600	2,2256	10
	Total	3,6388	2,8783	16
Após 12 meses	EP	0,7617	0,2963	6
	EP+A	5,9160	3,5968	10
	Total	3,9831	3,7991	16

Gráfico 17 – Perfis das médias dos índices de testosterona livre nos quatro tempos de avaliação, de acordo com o tipo de tratamento

Com base no número disponível de mulheres com índice calculado, não foi possível evidenciar diferença significativa entre os perfis. A estatística associada a esse teste apontou valor $\lambda=0,723$, com $p=0,256$. O número de mulheres para as quais foi possível calcular o índice de testosterona livre foi pequeno (16 mulheres no total).

A comparação das médias nos períodos analisados apontou diferenças significativas: $F(3;12)=8,304$ com $p=0,003$. O teste de comparação de níveis médios das duas curvas também mostrou diferença significativa: $F(1;14)=17,844$ com $p=0,001$.

Esses testes evidenciam que a associação da metiltestosterona à terapia hormonal apresentou impacto significativo no índice de testosterona livre. A introdução da metiltestosterona provocou aumento significativo nesse índice.

6.2.7. Hirsutismo

A totalidade das mulheres estudadas apresentou escores menores que oito, de acordo com a Escala de Ferriman e Gallwey, nas quatro etapas do estudo.

6.2.8. Acne

O surgimento de acne grau I foi observado em duas mulheres (7,4%) no grupo EP e em 13 mulheres (44,8%), no grupo EP+A.

6.2.9. Alopecia

Não se constatou nenhum caso, considerando-se ambos os grupos estudados.

7. Discussão

Os efeitos do tratamento estrogênico em mulheres na pós-menopausa têm sido amplamente avaliados e, embora também ocorra redução da produção androgênica a partir da década dos quarenta anos (Burger *et al.*, 2000), os efeitos biológicos e o potencial da terapia androgênica para melhorar a qualidade de vida das mulheres durante o envelhecimento não são ainda bem conhecidos (Sherwin, 2002).

Os participantes do consenso internacional sobre insuficiência androgênica feminina, realizado em 2001 (Bachmann *et al.*, 2002), apontaram que a terapia androgênica deve ser indicada em circunstâncias particulares e ressaltaram a ausência de estudos com casuística e metodologia adequadas até aquele momento. As falhas metodológicas assinaladas nos estudos que avaliam a terapia androgênica incluem o fato de serem estudos não duplo-cegos (Burger *et al.*, 1984 e 1987; Davis *et al.*, 1995), realizados em curto período de tempo (Burger *et al.*, 1987; Hickok *et al.*, 1993; Sarrel *et al.*, 1998; Shifren *et al.*, 2000; Dobbs *et al.*, 2002; Basaria *et al.*, 2002; Lobo *et al.*, 2003) e não controlados por placebo (Burger *et al.*, 1987; Davis *et al.*, 1995). O presente estudo foi conduzido segundo a metodologia de estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e com duração de um ano.

A ação do tratamento androgênico tem sido freqüentemente estudada em mulheres histerectomizadas (Sherwin, Gelfand, 1985; Sherwin *et al.*, 1985; Sherwin, Gelfand, 1987; Watts *et al.*, 1995; Barret-Connor *et al.*, 1996 e 1999; Shifren *et al.*, 2000) ou em grupos mistos de mulheres com menopausa natural e com menopausa cirúrgica (Burger *et al.*, 1984; Burger *et al.*, 1987; Davis *et al.*, 1995; Sarrel *et al.*, 1998; Basaria *et al.*, 2002; Dobbs *et al.*, 2002; Lobo *et al.*, 2003). Segundo Gelfand (2000), a histerectomia constitui a condição que mais notavelmente altera a sexualidade. Fraiman (1999) acredita que a alteração da resposta sexual após a

histerectomia possa estar relacionada ao significado simbólico do útero. No presente estudo, foram excluídas da casuística as mulheres histerectomizadas, tendo-se restringido a amostra somente a mulheres que apresentaram menopausa natural.

Em mulheres com útero, a terapia hormonal deve associar os progestógenos e a revisão da literatura evidenciou que, nos estudos clínicos que mesclaram mulheres com e sem útero, a administração dos progestógenos para as mulheres com útero foi realizada somente ao final do estudo ou que se administraram diferentes tipos de progestógenos e em diferentes doses somente para as mulheres com útero.

Sarrel *et al.* (1998), Dobbs *et al.* (2002), Basaria *et al.* (2002) e Lobo *et al.* (2003) administraram terapia estrogênica isolada ou associada a metiltestosterona a casuísticas formadas por mulheres com menopausa natural e cirúrgica e administraram os progestógenos, para as mulheres com útero, somente ao final do estudo. Todos esses estudos foram de curta-duração (de dois a quatro meses) e os primeiros autores detectaram dois casos de hiperplasia endometrial após quatro meses de terapia hormonal.

Davis *et al.* (1995) administraram implantes subcutâneos com estrogênios isolados ou associados a androgênios a um grupo misto de mulheres com menopausa natural e cirúrgica e adicionaram diferentes derivados progestogênicos (androgênicos e não androgênicos) de forma cíclica, pela via oral, para as mulheres com menopausa natural. No presente estudo avaliamos, com metodologia adequada, os benefícios e os riscos do tratamento estro-progestacional isolado ou associado a androgênios.

Os efeitos do tratamento androgênico sobre o desejo e a resposta sexual vinculados, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro sexual não

têm sido verificados pela maioria dos estudos que abordam essa terapia hormonal (Burger *et al.*, 1984; Sherwin, Gelfand, 1985; Burger *et al.*, 1987; Davis *et al.*, 1995; Sarrel *et al.*, 1998; Barret-Connor *et al.*, 1999; Shifren *et al.*, 2000; Lobo *et al.*, 2003). Alexander *et al.* (1990) citam a maior complexidade da atividade sexual desenvolvida a dois, quando comparada com a atividade solitária e a maior influência de fatores psicológicos e interpessoais na atividade a dois do que na solitária. Neste estudo, foram analisadas, de forma específica e detalhada, algumas variáveis vinculadas, exclusivamente, às atividades sexuais desenvolvidas com o parceiro, como o desejo sexual, a excitação e a capacidade orgástica nas relações com o parceiro, além da frequência sexual.

Devido à multiplicidade de fatores que influenciam a função sexual, críticas têm sido feitas também aos estudos que avaliam a sexualidade de grupos mistos de mulheres portadoras e não portadoras de doenças crônicas, usuárias e não usuárias de medicamentos (Sarrel *et al.*, 1998). Existem evidências de que as doenças (Schreiner-Engel *et al.*, 1987; Kaiser, 1992; Fonseca *et al.*, 1998; Penteado *et al.*, 2000a), o uso de medicamentos (Fonseca *et al.*, 2001; Penteado *et al.*, 2001) e os procedimentos cirúrgicos (Gelfand, 2000) constituem importantes causas de disfunção sexual em mulheres devido ao impacto que produzem sobre os sistemas neuroendócrino e vascular, sobre a fisiologia da resposta sexual e também sobre a auto-imagem da mulher (Gelfand, 2000). Segundo Kaiser (1992), o comportamento e a resposta sexual do parceiro também podem ser influenciados de forma negativa por esses acontecimentos. A casuística utilizada no presente estudo constituiu-se de seletos grupo de mulheres saudáveis que se encontravam na pós-menopausa.

Considerando-se o importante papel desempenhado pelos hormônios esteróides na manutenção da integridade das estruturas envolvidas na resposta sexual feminina, bem como as variações das concentrações desses hormônios nas fases da pré-menopausa, da perimenopausa e da pós-menopausa, os estudos que examinam os efeitos das terapias hormonais na sexualidade devem, idealmente, restringir suas casuísticas a mulheres que se encontrem na mesma fase evolutiva em relação à menopausa. Propusemo-nos a avaliar exclusivamente as mulheres que se encontravam na pós-menopausa.

O consenso internacional sobre insuficiência androgênica feminina considerou que as evidências existentes não dão suporte para se recomendar qualquer uma das formas ou vias de terapia androgênica (Bachmann *et al.* 2002). Considerando-se as diferentes substâncias e vias de administração disponíveis para a realização da terapia androgênica, na seleção do tipo de tratamento a ser utilizado, além dos dados de segurança, contra-indicações, reações adversas e eficácia, outros fatores devem ser levados em conta, tais como custo, fatores de estilo de vida e as preferências da paciente (Bachmann *et al.*, 2002). Ao idealizar o presente estudo, optamos pela via oral, uma vez que essa forma de administração do tratamento hormonal apresenta maior praticidade e, portanto, maior aceitação por parte das pacientes.

Desejo sexual vinculado, exclusivamente, às atividades com o parceiro

Os escores de desejo sexual nas relações com o parceiro aumentaram significativamente em ambos os grupos; a associação de metiltestosterona ao tratamento estro-progestacional não exerceu impacto significativo sobre essa variável.

Resultados concordantes com os do presente estudo foram verificados por Davis *et al.* (1995), que compararam o efeito, sobre o desejo sexual, do tratamento com implantes subcutâneos contendo estradiol isolado ou associado à testosterona. Observou-se melhora desse parâmetro sexual em ambos os grupos, não tendo sido detectada diferença significativa entre eles.

Barret-Connor *et al.* (1999) também encontraram resultados similares aos nossos ao administrarem quatro esquemas terapêuticos distintos a 311 mulheres menopausadas: estrogênios equinos conjugados 1,25 mg (n=78) ou 0,625 mg (n=79); estrogênios esterificados 1,25 mg associados a metiltestosterona 2,5 mg (n=73) e estrogênios esterificados 0,625 mg associados a metiltestosterona 1,25 mg (n=81). Os autores verificaram que, após 24 meses de tratamento, o desejo sexual aumentou em todos os grupos, sem diferença significativa entre eles.

Sarrel *et al.* (1998) e Lobo *et al.* (2003) avaliaram esquemas hormonais similares aos esquemas utilizados por Barret-Connor *et al.* (1999), em casuísticas mistas de mulheres com menopausa natural e cirúrgica. Os primeiros autores utilizaram a dose mais alta por um período de dois meses e os segundos, as doses mais baixas por um período de quatro meses. Nos dois estudos, foi detectado

aumento significativo do desejo sexual nos grupos que receberam a terapia estrogênica associada à metiltestosterona.

Sherwin *et al.* (1985), Sherwin e Gelfand (1987) e Sarrel *et al.* (1998) detectaram aumento significativo do desejo sexual em mulheres que receberam estrogênios associados a androgênios, quando comparadas com aquelas que receberam estrogênios isolados pela via intramuscular. Nos dois primeiros estudos, os tratamentos foram administrados a mulheres que haviam sido submetidas à histerectomia e à ooforectomia bilateral e no terceiro, a um grupo misto de mulheres com menopausa natural e cirúrgica.

Burger *et al.* (1984 e 1987) administraram implantes subcutâneos com estrogênios isolados ou associados a androgênios a grupos mistos de mulheres com menopausa natural e cirúrgica, tendo constatado aumento significativo do desejo sexual nos grupos que receberam os androgênios.

A ausência de impacto significativo da associação de metiltestosterona sobre o desejo sexual, observada no presente estudo, pode estar relacionada com o maior rigor na seleção da casuística – que reduziu o número de fatores de confusão nas análises estatísticas dos resultados – e com o fato de termos focado, de forma exclusiva, o desejo sexual nas atividades desenvolvidas com o parceiro.

A associação do derivado progestogênico à terapia hormonal, em regime contínuo combinado, também pode estar relacionada com a falta de impacto da associação do androgênio. Sherwin (1991) apontou que os progestógenos podem ter efeitos diretos sobre o sistema nervoso central, os quais refletem de forma negativa na sexualidade. Dennerstein *et al.* (1980) e Sarrel (1990) demonstraram,

adicionalmente, que os progestógenos podem reverter os efeitos benéficos dos estrogênios sobre o desejo sexual na mulher menopausada.

Excitação sexual

Dentre as quatro fases da resposta sexual, a da excitação é a que mais apresenta modificações orgânicas e, provavelmente por esse motivo, a maioria dos estudos sobre sexualidade na menopausa investiga a dispareunia, a secura vaginal e o fluxo sangüíneo vaginal e não inclui a avaliação da excitação sexual, realizada no presente estudo e caracterizada como a "efetiva participação da mulher no ato sexual". Observou-se aumento da excitação sexual nas relações com o parceiro em ambos os grupos estudados; a associação da metiltestosterona não causou impacto, estatisticamente significativo, sobre essa variável.

O papel fisiológico dos androgênios nos genitais femininos, durante a fase de excitação sexual, permanece controverso e pouco conhecido. Receptores androgênicos têm sido detectados em tecidos vaginais por técnicas de imunoistoquímica (Hodgins *et al.*, 1998). Davis (1999) e Davis e Tran (2001) ressaltaram que os androgênios desempenham importante papel na fase de excitação sexual feminina e que a insuficiência androgênica em mulheres pode comprometer a resposta sexual. Sherwin e Gelfand (1985 e 1987) detectaram aumento da excitação sexual em mulheres com menopausa cirúrgica e que receberam estrogênios associados a androgênios, quando comparadas com aquelas que receberam estrogênios isolados.

A ausência de impacto significativo da associação de metiltestosterona sobre a excitação sexual, verificada no presente estudo, pode estar relacionada com o fato

de ter sido administrado simultaneamente, e de forma contínua, o derivado progestogênico. Sherwin (1991), Dennerstein *et al.* (1980) e Sarrel (1990) têm demonstrado a ação deletéria desses esteróides sexuais sobre a sexualidade. Outros fatores que podem ter contribuído para a falta de impacto da associação da metiltestosterona são o tamanho da casuística e o tempo de acompanhamento, uma vez que se observou maior aumento da excitação no grupo que recebeu a metiltestosterona e que o teste estatístico, que comparou os perfis das médias de excitação sexual dos dois grupos, mostrou nível descritivo ($p=0,057$) próximo do nível de significância adotado (5%).

Secura vaginal e dispareunia

Esses dois sintomas estão fortemente associados à falência ovariana (Laan e Van Lunsen, 1997) e os efeitos da terapia estrogênica em aumentar o fluxo sanguíneo pélvico, reduzir a atrofia vaginal e manter a lubrificação vaginal em mulheres na pós-menopausa já estão bem documentados (Sarrel, 2000). Esses dados são confirmados pelos resultados deste estudo, visto que observamos redução acentuada da secura vaginal e da dispareunia, a partir do terceiro mês de tratamento, nos dois grupos avaliados.

A associação de metiltestosterona ao tratamento hormonal não apresentou impacto significativo sobre a proporção de mulheres com secura vaginal e dispareunia em nossa casuística. Sarrel (1998) apontou que os eventos hemodinâmicos genitais que ocorrem durante a excitação sexual são regulados pelos estrogênios e são intensificados pela suplementação androgênica.

Min *et al.* (2001) evidenciaram que os androgênios desempenham importante papel na fisiologia do tecido vaginal, administrando androgênios a coelhas ooforectomizadas. Os autores observaram aumento da expressão e da atividade da óxido nítrico sintetase na vagina proximal, o que causou acentuação do relaxamento do músculo liso vaginal após a estimulação do mesmo com o polipeptídio intestinal vasoativo.

Sarrel e Wiita (1997) examinaram os efeitos dos estrogênios esterificados, com e sem a associação de metiltestosterona, sobre o fluxo sangüíneo vaginal em mulheres na pós-menopausa e constataram maior fluxo sangüíneo no grupo que recebeu a metiltestosterona.

Hickok *et al.* (1993); Watts *et al.* (1995) e Sarrel *et al.* (1998) obtiveram, no entanto, resultados similares aos nossos. Nos três estudos, foram utilizados estrogênios esterificados isolados ou associados a metiltestosterona. A casuística do primeiro estudo foi composta por 26 mulheres com menopausa natural; a do segundo, por 66 mulheres com menopausa cirúrgica e a do terceiro, por grupo misto de vinte mulheres com menopausa natural e cirúrgica. Verificou-se redução significativa da secura vaginal nos três estudos, não sendo detectada diferença quanto à melhora do sintoma entre os grupos que receberam estrogênios isolados ou associados a metiltestosterona.

Sarrel (1990) constatou que a associação de acetato de medroxiprogesterona ao tratamento estrogênico causou redução do fluxo sangüíneo genital e aumento da queixa de dispareunia. A falta de impacto da metiltestosterona sobre as queixas de secura vaginal e dispareunia observada neste estudo pode estar relacionada, portanto, com o fato de ter sido associado o derivado progestogênico.

Coeficiente Orgástico

Os dois tipos de tratamentos hormonais avaliados causaram aumento, estatisticamente significativo, da capacidade orgástica das mulheres. A associação de metiltestosterona ao tratamento hormonal não mostrou impacto significativo sobre o Coeficiente Orgástico até o sexto mês de tratamento; porém, no décimo segundo mês, as análises estatísticas apontaram uma tendência de associação significativa entre os maiores valores do Coeficiente Orgástico e a adição da metiltestosterona. O nível descritivo observado (0,062) mostrou-se, no entanto, acima do nível de significância adotado (5%).

Schreiner-Engel *et al.* (1981) e Bancroft *et al.* (1983) apresentaram a hipótese de que, em mulheres, os androgênios atuam primariamente no interesse sexual e não na frequência sexual ou na resposta orgástica. Sherwin *et al.* (1985), Sherwin e Gelfand (1987) e Davis *et al.* (1995) sugeriram também que a ação da testosterona sobre a sexualidade feminina ocorre predominantemente sobre o interesse sexual, mas não sobre a lubrificação vaginal ou sobre o orgasmo.

Alguns autores verificaram, entretanto, aumento significativo da capacidade orgástica com o uso de androgênios. Burger *et al.* (1984) administraram implantes subcutâneos com estradiol associado à testosterona a mulheres que faziam uso de tratamento estrogênico e mantinham queixas sexuais, tendo evidenciado aumento significativo da frequência de orgasmos. Bagnoli *et al.* (2003) utilizaram estrogênios, isolados ou associados a androgênios, pela via intramuscular, e verificaram redução significativa da disfunção orgástica, após 12 semanas de tratamento, apenas no grupo que recebeu os androgênios.

Shifren *et al.* (2000) constataram que a administração de estrogênios, pela via oral, com testosterona transdérmica, 300ug/dia, aumentou significativamente a capacidade orgástica de mulheres hysterectomizadas, quando comparadas com as que receberam estrogênios, pela via oral e placebo, pela via transdérmica.

A falta de impacto estatisticamente significativo da associação da metiltestosterona sobre a capacidade orgástica nas relações com o parceiro, observada neste estudo, pode estar correlacionada com o uso do derivado progestogênico. Dennerstein *et al.* (1980), comparando o uso de estrogênios isolados, progestógenos isolados, estrogênios combinados com progestógenos e placebo, constataram que o efeito mais benéfico sobre a frequência orgástica ocorreu no grupo com estrogênios isolados.

Frequência sexual

Observou-se aumento significativo da frequência sexual nos dois grupos estudados, a partir do sexto mês de tratamento; a associação de metiltestosterona não causou impacto sobre essa variável, no presente estudo.

Sherwin e Gelfand (1987) e Shifren *et al.* (2000) constataram aumento na frequência sexual com a associação de androgênios ao tratamento estrogênico. Sarrel *et al.* (1998) examinaram os efeitos da administração de estrogênios isolados ou associados a metiltestosterona durante um período de oito semanas. Os autores detectaram aumento na frequência sexual na quarta semana de tratamento, no grupo com tratamento combinado; porém, esse aumento não foi significativo na oitava semana.

Alexander *et al.* (1990) apontam a importância de se investigar a relação entre hormônios e a função sexual controlando fatores interpessoais, como a satisfação do parceiro sexual e a estabilidade da relação antes e durante o período de tratamento devido ao fato de os parâmetros sexuais, principalmente a frequência sexual, serem altamente determinados por fatores interpessoais.

Interesse sexual não vinculado exclusivamente às atividades com o parceiro

As análises estatísticas mostraram associação significativa entre a melhora percebida no interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades sexuais desenvolvidas com o parceiro e a combinação do tratamento estro-progestacional com a metiltestosterona.

Nesse quesito, o resultado do presente estudo é concordante com os obtidos por Burger *et al.* (1984 e 1987), Sherwin e Gelfand (1985), Sherwin *et al.* (1985), Sherwin e Gelfand (1987), Davis *et al.* (1995) e Lobo *et al.* (2003), os quais detectaram aumento do desejo sexual com a associação de androgênios ao tratamento estrogênico; as metodologias utilizadas nesses estudos não restringiram o desejo sexual apenas às atividades desenvolvidas com o parceiro.

O fato da associação de metiltestosterona ao tratamento hormonal apresentar impacto significativo sobre uma variável não vinculada, exclusivamente, às atividades com o parceiro e não apresentar esse mesmo impacto sobre as variáveis vinculadas, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro pode estar relacionado com a maior complexidade da atividade sexual desenvolvida a dois.

Nessa circunstância (ou seja, na relação a dois), fatores psicossociais e interpessoais parecem agir, sobre a sexualidade, com prioridade quanto aos fatores hormonais.

A dissociação entre os padrões das variáveis vinculadas ou não vinculadas, exclusivamente, às atividades sexuais desenvolvidas com o parceiro, observada no grupo que recebeu a associação da metiltestosterona, reforça a necessidade de se refinar o entendimento sobre os vários aspectos do comportamento sexual e sobre a contribuição dos múltiplos fatores que interferem em suas manifestações. A dificuldade de controlar todas as influências – hormonais e não hormonais – é indubitável e é por essa razão que os achados sobre a terapia hormonal e o comportamento sexual feminino precisam ser revistos.

Sherwin *et al.* (1985) também verificaram essa dissociação administrando androgênios isolados ou associados a estrogênios, pela via intramuscular. Ressaltaram que a falta de efeito do androgênio sobre as variáveis envolvidas com a "atividade sexual a dois" pode ser decorrente de fatores relacionados com o parceiro sexual e que não foram examinados naquele estudo, exceto pela informação de que ele gozava de boa saúde geral.

Bancroft *et al.* (1983) estudaram as flutuações do comportamento sexual e dos níveis hormonais durante o ciclo menstrual. Verificaram que os mais altos níveis de testosterona observados no meio do ciclo se correlacionaram, positiva e significativamente, com a frequência masturbatória, mas que não houve aumento de frequência da atividade sexual com o parceiro naquela fase do ciclo.

Todas essas evidências sugerem que a ação primária da testosterona na sexualidade se dá sobre o interesse sexual e não sobre as atividades interpessoais.

São necessários, no entanto, estudos adicionais, controlados e conduzidos com rigorosa metodologia e que possam confirmar essa hipótese antes dela ser aceita inequivocamente. Devido à maior influência dos fatores psicossociais e interpessoais sobre a atividade sexual desenvolvida com um parceiro, seria interessante que a investigação da relação entre os hormônios e o comportamento sexual controlasse o maior número possível de fatores psicossociais e interpessoais durante todo o período de observação do estudo, incluindo a satisfação sexual do parceiro, seu estado de saúde geral e sexual, a estabilidade do relacionamento, o grau de envolvimento amoroso do casal, a privacidade do casal para manter atividade sexual, os eventuais atos de infidelidade, a estabilidade financeira do casal, entre outros.

Sintomas climatéricos

Observou-se decréscimo significativo do escore do sintoma isolado "ondas de calor" e também do índice menopausal de Kupperman nas mulheres pertencentes a ambos os grupos. Não se constatou, no entanto, impacto significativo da associação de metiltestosterona ao tratamento estro-progestacional sobre essas duas variáveis.

Hickok *et al.* (1993) e Watts *et al.* (1995) utilizaram estrogênios isolados ou associados a metiltestosterona e obtiveram resultados similares aos deste estudo. Porém, Sherwin e Gelfand (1985) e Ariê *et al.* (2003) – administrando preparados pela via intramuscular – e Burger *et al.* (1984) – utilizando implantes subcutâneos – verificaram maior eficácia do tratamento estrogênico associado a androgênios no controle da sintomatologia climatérica.

Índice de massa corpórea

No presente estudo, o tratamento hormonal associado ou não à metiltestosterona não apresentou impacto significativo sobre o índice de massa corpórea. Resultados concordantes foram obtidos por Barret-Connor *et al.* (1996) e Hickok *et al.* (1993), os quais detectaram ganho de peso médio similar em mulheres com tratamento estrogênico isolado ou associado à metiltestosterona. Os primeiros autores utilizaram as doses de 1,25 mg e 2,5 mg de testosterona e os segundos, a dose de 1,25 mg. Phillips e Bauman (1997) verificaram que 8,9% das 863 mulheres que fizeram uso de estrogênios esterificados associados à metiltestosterona (nas doses de 2,5 e 1,25 mg) apresentaram ganho de peso.

Dobbs *et al.* (2002) detectaram, no entanto, maior aumento de peso com o tratamento estrogênico associado a metiltestosterona 2,5 mg do que com o tratamento estrogênico isolado.

Perfil lipídico

Devido ao fato dos androgênios atuarem de forma negativa sobre o metabolismo lipídico, tem existido a preocupação de que a adição desses esteróides sexuais ao tratamento estrogênico possa comprometer os efeitos benéficos dos estrogênios sobre o mesmo. As análises estatísticas dos resultados deste estudo indicaram que a associação de metiltestosterona à terapia hormonal causou aumento significativo na relação entre o colesterol total e o HDL-colesterol, assim como na relação entre o LDL-colesterol e o HDL-colesterol.

Resultados concordantes com os do presente estudo foram observados por Hickok *et al.* (1993), Watts *et al.* (1995), Basaria *et al.* (2002) e Lobo *et al.* (2003), que associaram a metiltestosterona ao tratamento estrogênico.

Burger *et al.* (1987) e Davis *et al.* (1995), utilizando implantes com estrogênios isolados ou associados a testosterona, e Shifren *et al.* (2000), administrando estrogênios pela via oral, isolados ou associados à testosterona pela via transdérmica - não verificaram diferença significativa nas concentrações de colesterol ou de suas frações entre os tratamentos. Essas evidências sugerem que o tipo de androgênio e a via de administração utilizados para a realização da terapia hormonal podem determinar, ou não, o surgimento desse efeito deletério.

Índice de testosterona livre

As análises estatísticas evidenciaram que a associação da metiltestosterona à terapia hormonal provocou aumento significativo do índice de testosterona livre.

Encontramos, na literatura, outros estudos que detectaram aumento significativo da testosterona livre em mulheres que receberam o tratamento estrogênico associado a androgênios, quando comparadas com aquelas que receberam estrogênios isolados (Sarrel *et al.*, 1998; Simon *et al.*, 1999; Basaria *et al.*, 2002; Lobo *et al.*, 2003).

Os participantes do consenso internacional sobre deficiência androgênica feminina determinaram que o índice de testosterona livre (testosterona total/ SHBG x 100) pode substituir a dosagem de testosterona livre, uma vez que esse índice se correlaciona bem com a testosterona biodisponível. Ressaltaram que a principal

deficiência dos exames laboratoriais de androgênios disponíveis corresponde à falta de sensibilidade ou de confiabilidade nas dosagens mais baixas da faixa da normalidade para mulheres (Bachmann *et al.*, 2002).

No presente estudo, avaliou-se o índice de testosterona livre; porém, seu cálculo foi possível apenas para 16 mulheres devido à limitação dos exames laboratoriais nos valores mais baixos da faixa de normalidade para o sexo feminino. Nos Anexos 14 e 15, observamos que, somente para seis mulheres do grupo EP e para dez mulheres do grupo EP+A, as dosagens de testosterona total obtidas nos quatro tempos de avaliação do estudo foram maiores ou iguais a 14 ng/dl. Não foi possível calcular o índice de testosterona livre quando a dosagem de testosterona total resultou <14 ng/dl.

Manifestações androgênicas

Os resultados do presente estudo mostraram que a incidência de acne grau I foi de 7,4% no grupo que recebeu a terapia estro-progestacional isolada e de 44,8% naquele que recebeu a associação da metiltestosterona 2,0 mg por dia, após 12 meses de tratamento. Hirsutismo e alopecia não foram observados neste estudo.

Porcentagens mais baixas de acne foram verificadas por Lobo *et al.* (2003); porém, esses autores utilizaram dose mais baixa de metiltestosterona (1,25 mg por dia) e por um período de observação mais curto (quatro meses). Os referidos autores detectaram o surgimento de acne em 2,7% e 5,6% das mulheres que utilizaram estrogênios isolados ou associados a metiltestosterona, respectivamente. Quanto ao hirsutismo, também não se verificou diferença significativa entre os dois tratamentos.

Basaria *et al.* (2002) observaram que duas mulheres (10%) desenvolveram hirsutismo leve após o tratamento, por 16 semanas, com estrogênios esterificados 1,25 mg associados à metiltestosterona 2,5 mg. Barret-Connor *et al.* (1999) não encontraram diferença estatisticamente significativa quanto à incidência de hirsutismo entre os grupos de mulheres que utilizaram estrogênios isolados ou associados à metiltestosterona, nas duas dosagens de 2,5 e 1,25 mg por dia.

As manifestações androgênicas têm sido mais freqüentes e mais acentuadas nos estudos que utilizam implantes subcutâneos ou preparados administrados pela via intramuscular, os quais induzem níveis séricos suprafisiológicos de testosterona total (Burger *et al.*, 1984; Sherwin *et al.*, 1985; Burger *et al.*, 1987; Davis *et al.*, 1995; Ariê *et al.*, 2003).

Os resultados do presente estudo mostram que o tratamento estro-progestacional isolado ou associado à metiltestosterona apresentou melhora significativa em importantes parâmetros sexuais e na sintomatologia climatérica, bem como não alterou o índice de massa corpórea.

A associação de metiltestosterona 2,0 mg por dia à terapia estro-progestacional aumentou, de forma significativa, o interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro; porém, não apresentou impacto significativo nos parâmetros sexuais vinculados, exclusivamente, às atividades com o parceiro. O aumento dos índices de Castelli I e II foi, no entanto, importante efeito deletério da associação da metiltestosterona.

Esses resultados mostram que, em mulheres com menopausa natural e com perda do interesse sexual, a associação de metiltestosterona ao tratamento estro-

progestacional deverá acompanhar-se de monitorização periódica do perfil lipídico, assim como de rigorosas orientações dietéticas e de estilo de vida que favoreçam o mesmo.

8. Conclusões

Em mulheres na pós-menopausa, ativas sexualmente, com parceiro capacitado para o coito e que apresentam queixas sexuais, concluímos que:

1. As terapias hormonais com derivados estrogênicos e progestogênicos isolados ou associados à metiltestosterona:

- exerceram impacto positivo e significativo sobre o desejo sexual, a excitação e a capacidade de obter orgasmos nas atividades desenvolvidas junto com o parceiro, a partir do terceiro mês de tratamento;
- apresentaram diferentes impactos sobre o interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades desenvolvidas com o parceiro sexual, no décimo segundo mês de tratamento;
- reduziram as queixas de dispareunia e secura vaginal a partir do terceiro mês de tratamento;
- aumentaram a frequência sexual a partir do sexto mês de tratamento;
- reduziram os sintomas climatéricos a partir do terceiro mês de tratamento.

2. A comparação entre os dois tipos de terapia hormonal evidenciou:

- aumento do interesse sexual não vinculado, exclusivamente, às atividades com o parceiro e dos índices de Castelli I e II no grupo com associação da metiltestosterona;
- nos demais parâmetros estudados, não houve diferença entre os dois grupos.

9. Anexos

Anexo 1 - Dados relevantes da anamnese.

n.º rando- miza- ção	Registro	Ida- de	Raça	Estado civil	Escolaridade	Religião	Profissões	Tempo meno- pausa (anos)	Renda pessoal (salários mínimos)
1	2430786A	50	branca	casada	primário completo	evangélica	vendedora	11	3
2	2175121I	46	negra	casada	primário completo	católica	empregada doméstica	3	0
3	3331139I	51	branca	casada	primário completo	católica	costureira	10	0
4	2513426J	44	negra	casada	secundário incompleto	evangélica	empregada doméstica	6	2
5	3354224H	52	branca	casada	secundário completo	católica	vendedora	4	3
6	2602822B	51	branca	casada	analfabeta	evangélica	empregada doméstica	1	2
7	3340595K	49	branca	casada	superior completo	espiritualista	professora	1	0
8	3303534F	59	branca	desquitada	secundário completo	católica	telefonista	8	7
9	2174578I	58	negra	casada	secundário incompleto	católica	prendas domésticas	1	2
10	3228612B	51	branca	divorciada	primário incompleto	católica	prendas domésticas	1	0
11	2383376D	51	negra	viúva	primário completo	católica	telefonista	3	3
12	3306081J	52	negra	casada	secundário incompleto	budista	cabeleireira	4	1
13	3534473F	51	negra	casada	primário completo	evangélica	empregada doméstica	1	0
14	3297056F	57	branca	viúva	primário completo	católica	prendas domésticas	7	1,5
15	3345263I	56	branca	separada	primário incompleto	católica	costureira	5	1
16	3256019K	51	branca	casada	primário completo	católica	costureira	7	4
17	2535090K	44	negra	casada	analfabeta	católica	empregada doméstica	2	0
18	2159705A	51	negra	casada	primário incompleto	católica	prendas domésticas	1,5	0
19	2774683I	55	branca	viúva	primário completo	evangélica	vendedora	5	1
20	3189059F	53	branca	casada	analfabeta	evangélica	empregada doméstica	8	3
21	2737433H	59	branca	casada	secundário completo	católica	atendente nutrição	9	2
22	3084567F	60	branca	casada	primário completo	católica	operária	28	2
23	3309688H	42	branca	casada	primário incompleto	evangélica	empregada doméstica	2,5	0
24	2761079G	49	branca	casada	primário completo	católica	empregada doméstica	4	0
25	2999040J	58	branca	casada	primário incompleto	católica	prendas domésticas	5	0
26	3300885D	51	negra	casada	primário completo	espiritualista	empregada doméstica	2	3,5
27	2011261A	49	negra	casada	secundário completo	evangélica	esteticista	4	3
28	2062621F	51	branca	solteira	primário completo	espiritualista	prendas domésticas	1	0
29	3243488G	50	branca	casada	primário incompleto	evangélica	empregada doméstica	1	3
30	2724131J	58	negra	casada	primário incompleto	católica	manicura	10	6
31	2377260C	56	branca	casada	primário completo	católica	costureira	11	1
32	2490467D	54	negra	casada	primário incompleto	católica	vendedora	5	1
33	3347798I	54	branca	casada	primário incompleto	católica	empregada doméstica	8	1,5
34	2429835G	47	branca	desquitada	primário completo	católica	cozinheira	9	0
35	3193520F	54	branca	casada	primário completo	católica	operária	1,5	3
36	2275916A	49	negra	casada	secundário completo	católica	costureira	3	0
37	3222749A	45	branca	casada	primário incompleto	evangélica	empregada doméstica	2	6
38	2512120K	52	branca	casada	primário incompleto	evangélica	prendas domésticas	5	0
39	3312075A	52	branca	casada	secundário incompleto	católica	empregada doméstica	1	0
40	2216281K	54	negra	casada	primário incompleto	católica	empregada doméstica	6	3,5
41	3264189A	49	branca	desquitada	secundário incompleto	católica	operária	3	0,5
42	3371648G	50	branca	casada	primário completo	católica	manicura	3	4
43	2125169H	55	branca	separada	primário completo	católica	cozinheira	5	3,5
44	2779955A	53	branca	casada	primário completo	evangélica	encarregada limpeza	7	3
45	3271113D	46	negra	casada	primário incompleto	evangélica	política	3	0
46	2129799J	54	branca	solteira	superior completo	católica	advogada	3	10
47	3218440I	56	negra	casada	primário incompleto	evangélica	empregada doméstica	2	0
48	3318381D	46	branca	solteira	primário completo	católica	costureira	1	1,5
49	3554031B	56	branca	casada	secundário incompleto	budista	empregada doméstica	10	1,5
50	3362943A	52	branca	casada	primário completo	católica	prendas domésticas	2	0
51	3059672H	55	branca	divorciada	primário completo	espiritualista	costureira	7	3
52	3289363A	53	negra	casada	primário incompleto	sem religião	manicura	2	0,5
53	2152035K	51	branca	divorciada	primário incompleto	católica	empregada doméstica	1,5	0
54	2994623A	53	branca	viúva	primário completo	espiritualista	empregada doméstica	4	3
55	2934689B	52	branca	casada	primário completo	católica	empregada doméstica	3	3
56	3278683E	51	negra	divorciada	primário completo	evangélica	empregada doméstica	14	0
57	3156033G	52	negra	solteira	primário incompleto	evangélica	costureira	6	0,5
58	2938971C	60	branca	casada	primário completo	católica	costureira	4	3,5
59	3187715D	54	branca	casada	primário completo	católica	costureira	1	0
60	2864291A	53	negra	casada	primário completo	católica	empregada doméstica	13	3,5

Anexo 2 - Dosagens hormonais pré-tratamento hormonal.

N.º randomização	FSH (UI/L)	LH (UI/L)	E2 (pg/ml)	Prolactina (ng/ml)	T3 (ng/dl)	T4 (ng/dl)	T4 livre (ng/dl)	TSH (uU/ml)
1	91,1	42,6	<13	3,4	96	7,3	0,8	2,12
2	64,8	27,5	<13	2,6	108	7,9	1,2	1,75
3	129,0	48,6	<13	3,5	137	8,6	0,8	0,93
4	89,2	32,3	<13	3,8	145	9,9	1,1	1,23
5	42,3	20,0	<13	3,2	132	10,4	1,1	1,27
6	43,2	24,2	21,1	3,8	138	10,0	0,9	2,79
7	87,0	38,6	<13	2,7	105	6,4	0,8	2,17
8	102,0	42,8	<13	4,3	141	8,8	0,7	3,19
9	38,4	19,4	<13	3,3	121	10,8	1,1	0,73
10	46,6	36,3	13,7	4,6	103	7,2	0,8	4,10
11	63,1	26,6	<13	3,4	137	9,4	0,9	1,88
12	74,4	29,0	<13	2,5	93	11,4	1,2	3,53
13	38,0	32,0	<13	3,4	135	8,6	0,9	1,73
14	55,4	35,8	<13	3,1	142	8,2	0,8	1,90
15	26,9	12,1	18,4	5,7	140	9,6	0,9	0,89
16	158,0	60,7	<13	5,1	130	9,7	0,9	0,96
17	131,7	15,0	<13	2,8	148	10,4	1,0	3,24
18	50,3	31,5	<13	8,7	144	10,2	1,2	4,04
19	84,0	39,7	<13	5,3	130	8,6	0,9	3,64
20	60,5	24,7	<13	3,5	119	9,4	1,0	2,18
21	134,0	51,0	<13	4,6	125	10,2	0,8	1,96
22	45,8	20,2	<13	2,7	102	8,6	0,8	1,34
23	108,0	66,4	<13	3,0	117	8,0	0,8	1,97
24	114,0	46,4	<13	2,1	112	9,3	0,9	1,76
25	63,9	35,3	13,2	2,9	154	10,9	1,1	0,75
26	46,6	13,4	<13	5,3	118	9,1	1,1	1,18
27	62,2	19,4	<13	4,6	171	9,7	0,9	1,88
28	105,0	60,4	<13	4,4	131	10,1	1,1	0,90
29	24,1	11,3	<13	1,8	183	7,5	0,7	3,12
30	70,2	26,1	<13	2,9	139	11,1	1,1	0,64
31	62,5	24,0	<13	3,9	150	9,8	1,0	0,75
32	78,5	29,0	<13	2,7	133	10,3	1,0	2,05
33	44,1	22,8	<13	4,6	144	10,9	1,0	0,86
34	59,4	28,9	<13	3,6	151	9,9	0,8	4,05
35	88,5	34,0	<13	5,4	107	10,1	1,1	3,02
36	84,6	39,4	<13	5,4	140	11,9	0,9	1,50
37	61,8	31,2	<13	3,2	126	8,6	0,9	0,85
38	83,6	40,1	<13	2,5	96	5,6	0,8	9,36
39	50,4	29,8	<13	7,5	125	7,3	0,8	2,73
40	60,5	28,0	<13	12,6	122	10,3	0,8	0,63
41	34,9	23,9	29,1	7,8	138	11,3	1,0	2,56
42	57,9	22,9	<13	5,9	122	7,5	0,8	1,37
43	44,3	29,6	<13	2,9	134	11,5	1,0	1,26
44	71,6	35,7	<13	4,5	124	9,5	1,0	1,28
45	81,1	45,8	<13	1,7	161	10,6	1,0	4,14
46	90,7	37,3	<13	7,6	100	9,3	1,2	1,68
47	88,0	39,1	<13	8,0	115	9,6	1,0	1,25
48	89,5	39,0	<13	6,5	108	7,7	1,0	1,89
49	34,1	7,8	<13	2,8	98	9,0	1,0	2,17
50	43,7	33,3	21,5	3,9	122	7,3	0,9	1,31
51	78,6	61,8	<13	3,3	100	6,7	0,7	2,75
52	65,3	29,8	<13	2,2	112	9,2	0,9	1,39
53	100,0	34,7	<13	4,2	118	9,2	1,1	1,88
54	83,5	34,3	<13	3,8	104	7,8	0,9	1,32
55	76,1	32,3	<13	3,0	113	8,7	0,9	1,16
56	59,0	29,2	<13	3,5	137	12,3	1,0	2,08
57	99,0	46,1	<13	6,0	128	10,0	0,7	5,24
58	79,3	29,2	16,1	2,9	100	10,8	1,2	3,79
59	45,9	21,8	<13	5,3	99	9,0	0,9	0,95
60	43,7	40,0	14,1	11,7	116	8,2	0,9	3,07

Obs.: Valores de referência: FSH: 24-166; LH: 12- 88; E2: até 35; T3: 70-200; T4: 4,5-12; T4 livre: 0,60-1,54; TSH: 0,5-4,2; Prolactina: 2,5- 14,5.

Anexo 3 - Aprovação da CAPPESQ e termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
D A
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091
SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 10.05.2000, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 174/00, intitulado: "Efeito da terapia androgênica na sexualidade de mulheres em reposição hormonal", apresentado pelo(a) pesquisador(a) Dra. *Sonia Regina Lenharo Penteado*, do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

CAPPesq, 12 de Maio de 2000.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, Inciso IX.2, letra "c")

Termo de Consentimento livre e esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS -INFORMAÇÃO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....

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

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

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

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

2. RESPONSÁVEL LEGAL ...

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

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

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

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

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

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA “Efeito da terapia androgênica na sexualidade de mulheres em reposição hormonal”.

PESQUISADOR: ...Sônia Regina Lenharo Penteadó

CARGO/FUNÇÃO: ..Pós-graduanda INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº51.489

UNIDADE DO HCFMUSP: Ginecologia.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIOXXXX

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : ...1 ano.....

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

- 1- Vamos avaliar se você virá a apresentar melhora de sua(s) queixa(s) sexual (is), usando cápsulas de um hormônio chamado androgênio. O objetivo deste estudo será de estudar a ação deste hormônio sobre o desejo sexual e prazer sexual.
- 2- Para isto você fará uso ou de placebo (droga sem princípio ativo) ou de Metil testosterona, droga que tem ação de melhorar o desejo e prazer sexual. O ensaio será duplo-cego, isto é, nem você nem eu saberemos qual a droga que você estará usando. Antes, e nos 3º, 6º, 9º e 12º meses, você será submetida a entrevista com questionário sobre a sexualidade, exame ginecológico, exames de sangue. Será feito ultra-sonografia transvaginal e ultra-sonografia de todo o abdome no início e no 12º mês.
- 3- Os desconfortos, serão dos exames a serem realizados, e de eventuais sintomas causados pela metil testosterona como: aparecimento de pelos, voz mais rouca. Mas estaremos observando atentamente esses sintomas e, caso eles comecem ocorrer, o medicamento será suspenso imediatamente.
- 4- Não existem tratamentos medicamentosos alternativos para os problemas sexuais que você está apresentando no momento. Somente tratamentos como terapias sexuais breves ou psicoterapias podem ser indicados, porém com resultados a longo prazo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Sônia R. L. Penteado: Fone res.: 30645659; com: 2856034; Bip:5397722 cód. 1115499; Celular: 91173056.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 19 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

Anexo 5 - Questionário Sexual do Hospital das Clínicas (Abdo *et al.*, 2000 - ampliado no setor de Ginecologia Endócrina e Climatério).

Caso n.º: ____ Data: ____/____/____ Reg. HC: ____

Nome: ____; idade: ____; endereço: ____; CEP: ____; Fone(s): ____

Escolaridade; data nascimento; raça; procedência; estado civil; religião atual; religião criação; profissão; está trabalhando no momento? S/N; que tipo de trabalho? ____; renda pessoal: ____

Marido: escolaridade; profissão; ele está empregado no momento? S/N; se desempregado, há quanto tempo?; se aposentado, há quanto tempo?; se trabalha, tipo de trabalho atual; renda: ____

Com quem você mora? ____ (idade/ estado civil dos filhos). Renda familiar total: ____; Casa própria/ alugada/ cedida; luz: S/N; água encanada: S/N; esgoto: encanado/céu aberto; coleta de lixo: S/N

Hábitos: drogas: Já usou?; usa?; qual?; frequência: ____; cigarro: S/N; quantos?; há quanto tempo? ____; álcool: S/N; tempo: ____; o que bebe?; quanto bebe?; frequência: ____; atividade física? S/N; tipo; frequência; laser: o que gosta de fazer nas horas vagas? ____; frequência: ____

Nível de estresse: (comentar cada item)

- Cuida ou está preocupada com alguém doente? S/N; há quanto tempo? ____; está preocupada com problemas pessoais de saúde? S/N; tempo? ____; ocorreu óbito de pessoas próximas recentemente? S/N, quem? ____, tempo ____; algum familiar alcoólatra S/N, usuário drogas? S/N, quem? ____, tempo: ____

Atrito com familiar/ amigo? S/N. Comente: ____ Tempo: ____; você está tranquila no momento? S/N. Porque não? Há quanto tempo? ____

- Como era/é seu relacionamento com sua mãe: ____; ela a agredia fisicamente? S/N/pouco/muito; era alcoólatra? S/N. E com seu pai: ____; ele a agredia fisicamente? S/N/pouco/muito. Alcoólatra: S/N. E com seus irmãos: ____

Menarca: ____ Ciclos: ____/____/____. UM: ____ Menopausa: ____ anos, espontânea/cirúrgica: ____

Irregularidade menstrual: S/N, início: há ____ anos/meses.

G ____ P ____ A ____ (espontâneos: ____; provocados: ____); parto normal: ____; fórceps: ____, cesárea: ____

Idade filho mais novo: ____, mais velho: ____ Métodos anticoncepcionais anteriores: ____ Tempo uso: ____

Sua vida sexual mudou após o parto? S/N. E após o aborto? S/N. Após a laqueadura: S/N

Após a menopausa: S/N. Comente as mudanças: ____

Antecedentes sexuais:

- Idade primeira relação sexual: ____ Idade parceiro na época: ____ Qual o relacionamento com esse parceiro?

Amigo/conhecido/desconhecido/namorado/noivo/marido/parente/estupro/outro: ____

- Teve prazer na 1ª relação? S/N. Quanto tempo demorou para ter orgasmo no coito? ____

- A primeira relação foi contra sua vontade? S/N

- Comente sobre a 1ª RS: ____ Local: ____ Consentimento: ____

Outros comentários: ____ Comportamento parceiro: ____ Como se sentiu após a 1ª RS? ____

Teve sangramento: S/N. Dor: S/N. Caracterizar: ____

- Idade do primeiro orgasmo: ____ Como obteve o primeiro orgasmo: masturbação sozinha () ; masturbação com outra pessoa () com quem? ____; no coito () com quem? ____

- Atividade heterossexual/homossexual/bissexual

- Total de parceiros sexuais: ____

Comente sobre os parceiros anteriores: 1) Ótimo () Bom () Regular () Ruim () Péssimo ()

Por quê? ____ Tempo de relacionamento: ____

2) Ótimo () Bom () Regular () Ruim () Péssimo ()

Por quê? ____ Tempo de relacionamento: ____

3) Ótimo () Bom () Regular () Ruim () Péssimo ()

Por quê? ____ Tempo de relacionamento: ____

Parceiro atual: Ótimo () Bom () Regular () Ruim () Péssimo ()

Por quê? ____

Atividade sexual atual:

Vida conjugal atual: S/N. Privacidade: S/N. Tipo de relacionamento atual: ____ Tempo relacionamento: ____

Frequência sexual: 1x/sem () 2x/sem () 3x/sem () >3x/sem () ; quinzenal () ; mensal () ;

Menor que mensal () Qual era a frequência sexual anteriormente? ____; motivo redução: ____

A atividade atual lhe traz satisfação? S/N. Há quanto tempo é satisfatória ou insatisfatória? ____

Sua vida sexual mudou após a menopausa? S/N; falta vontade? () ; parceiro não ajuda? () ; dor na relação? () ; vagina seca? () ; vergonha do corpo? () ; sente-se larga? () . Ficou menos frequente () ; mais rápido () ; sem graça () ; mais difícil atingir orgasmo () ; melhorou () . Se melhorou: tem mais desejo sexual () ; passou a ter orgasmo () ; marido mais carinhoso () ; a relação sexual dura mais tempo

() ; outras mudanças: ____ Conhece os pontos do corpo de seu parceiro que quando tocados lhe dão prazer: S/N. Quais? ____

Quais os pontos de seu corpo que mais lhe causam prazer ao serem tocados? ____

Frequência carícias preferidas: Recebidas: ____ Proporciona: ____ Conversa sobre sexo com seu parceiro? S/N/Nunca. Por quê?;

Conversa abertamente com ele? S/N. Por quê?; Você gosta de acariciar seu parceiro? S / N. Gosta de ser acariciada por ele?

S/N. Comente: ____

Desejo sexual? S/N (____x em 10 relações); redução/ perda? S/N; há quanto tempo?: ____anos/meses; fatos ou fatores correlacionados: (psicossociais/interpessoais/hormonais): ____

- Iniciativa coito: S/N /nunca/antes sim, agora não ____x em 10; há quanto tempo não toma mais iniciativa? por quê?; como é (ou era) sua iniciativa? () verbal (como o convida? ____); () sinal sutil (como? ____); () acaricia alguma parte do corpo dele (qual? ____); () outra forma de iniciativa (qual? ____)

- Como é a iniciativa do parceiro? ____ - Correlaciona uso de algum medicamento com redução do desejo? S/N. Qual? ____ - Sente desejo em alguma outra situação diferente da habitual? S/N. Comente ____

- Você sente aversão a sexo? S/N; há quanto tempo? __; em que circunstâncias? (com quem?) __; fatos ou fatores correlacionados à aversão: __

Fantasia sexual? S / N/ Nunca / Antes sim, agora não (__ x em 10 relações); Redução S / N. Perda S/N, tempo: __, aumentou? S/N; fatos ou fatores correlacionados com redução/ perda: __ Qual (is) fantasia(s) predileta(s)? __; - A falta de desejo/ fantasias sexuais causa acentuado sofrimento para você S/N, causa dificuldade interpessoal S/N

Excitação sexual: S/N (__ x em 10 relações). Houve redução? S / N; perda? S / N, tempo?; fatos ou fatores correlacionados. - Sente dor na relação? S/N/Às vezes; na penetração? S/N; profundidade? S/N.; há quanto tempo? - Tem sangramento na relação? S/N; há quanto tempo?

Orgasmo com o coito? S/N (__ x em 10). Redução da frequência? S/N; há quanto tempo? __; frequência orgástica antes da redução: __ x em 10; fatores correlacionados com redução: __

- Multiorgástica: S/N/antes sim, agora não/nunca; idade início: __; período: __; em que circunstâncias? __. n.º orgasmos: __; sequenciais: __; qual intervalo entre os orgasmos? __. Detalhar: __

Fase de resolução: Como se sente? __

Masturbação: S/N/nunca/antes sim, agora não; idade iniciou masturbação: __; frequência atual: __; obtém orgasmo: S/N; idade 1º orgasmo com masturbação: __; parou de masturbar-se? S/N; por quê: __

Masturbação com o parceiro: S/N/nunca/antes sim, agora não; obtém orgasmo: S/N; só como preâmbulo, sem orgasmo S/N; frequência: __; (se suspendeu masturbação com o parceiro, motivo: __)

N.º total de orgasmos por semana/ mês:

Coito: __; Masturbação com parceiro: __; Masturbação sozinha: __, Outros: __

Auto-estima: O que acha a seu respeito? comente: __; como se sente em relação a seu corpo? __

Evita ficar nua? S/N. Evita ficar nua na frente de outras pessoas? S/N; e na frente do parceiro? S/N; olha seu corpo com frequência? S/N; gosta de olhar? S/N; fica nua diante do espelho? S/N; sente-se atraente sexualmente? S/N; acha que atrai seu marido sexualmente? S/N; sente-se desejada? S/N; gosta de si mesma? S/N; ama seu marido? __

Parceiro:

- Idade, cor, procedência. Tabagista: S/N. Quantos? __ Há quanto tempo? __. Doença física: __ Ele usa medicamento(s)? S/N; qual (is): __; Viagra: S __ N __. DST: S/N: __; d. psíquica S/N; alcoólatra: S/N; fale sobre ele: __; fale sobre o relacionamento: __; ressentimentos: __

- Você finge que tem prazer? S/N /nunca/ antes sim, agora não. __x/ 10; há quanto tempo finge? __

Por que finge?: Para acabar logo a relação () ; para agradá-lo () ; para não perdê-lo () ;

Outro motivo: Qual?: __ Como finge orgasmo?: () geme; () movimentos, qual (is) __; () abraça mais forte o parceiro; () outro, qual? __

- Seu parceiro tem conhecimento de sua insatisfação sexual? S/N; fala com ele sobre sua insatisfação? S/N; como percebe que ele tem (ou não) conhecimento de sua insatisfação?

- Incompatibilidade com o parceiro S/N. Comente: __

Infidelidade:

Marido infiel: S/N; infidelidade suspeita / comprovada / há quanto tempo? __; comente: __

Mulher infiel: S/N; está traindo-o no momento? S/N; há quanto tempo? __; comente: __

Performance sexual do parceiro:

Boa ereção?: S/N; ele consegue controlar a ejaculação? S/N; há quanto tempo? __; Ejacula rápido? S/N. Há quanto tempo? __; quanto tempo (após a penetração vaginal) ele ejacula? __ (minutos); - Geralmente, quem tem orgasmo antes? __; __x / 10;

têm orgasmo juntos? S / N; __ x em 10; ele espera você ter orgasmo para ejacular após? S/N /nunca/ antes sim, agora não;

comente: __; mudança na posição após um dos dois ter orgasmo? S/N; comente: __; a relação acaba com ejaculação? S/N; __x/ 10. Como acaba a relação? __; **Posição(ões)** mais frequente(s)? Fazem variações? S / N. Quais? __x/10; __x/10, __x/10; -

Coito com luz acesa / apagada/ meia luz; - Horário(s) mais frequente(s) das relações sexuais? __

Outras práticas sexuais:

Felação: S/N, orgasmo: S/N; Cunilíngua: S/N, orgasmo: S/N; Anal: S/N, orgasmo: S/N. Outras: __

Se não tem sexo anal, por quê? tentou e doeu () ; motivos religiosos () ; acha feio () ; tem nojo () ;

vergonha do marido () ; acha sujo () ; acha que pode se machucar () , outro: __

Se não tem felação, por quê? motivos religiosos () ; acha feio () ; tem nojo () ; vergonha marido () ;

acha sujo () , outro: __

Se não tem cunilíngua, por quê? Motivo religioso () ; acha feio () ; ele tem nojo () ; vergonha marido () ; ele acha sujo () , outro: __

Parafilias:

1) Você só sente prazer sexual se fantasiar que está exibindo (ou se exhibir) seu genital a um estranho insuspeito: S/N. 2) Se fantasiar que está usando (ou usando) objetos inanimados: S/N. 3) Se fantasiar (ou com ato real) que está tocando ou esfregando-se em alguém sem seu consentimento: S/N. 4) Se fantasiar (ou com ato real) que está tendo atividade sexual com criança pré-púbere: S/N. Qual o sexo da criança? __. Incesto: S / N. Atração exclusiva por crianças: S/N. 5) Se fantasiar (ou com o ato real) que está sendo humilhada, espancada: S/N. 6) Se fantasiar (ou com ato real) que está causando sofrimento psicológico, físico ou humilhação à alguém: S/N. 7) Se fantasiar (ou com ato real) que está observando alguém nu ou em atividade sexual e que não suspeita estar sendo observado: S/N. 8) Acha que nasceu em corpo errado? Deveria ter nascido em corpo de homem: S / N. Atração sexual por: homem () ; mulher () ; ambos sexos () , ausência de atração sexual por quaisquer sexos () . (Aplicar em todos os itens com resposta afirmativa: as fantasias, impulsos sexuais ou comportamentos sexuais causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo ao funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes de sua vida: S/N; tempo decorrido desde o início da parafilia: __)

O que você deseja mudar na sua vida sexual? _____

Anexo 6 - Índice menopausal de Kupperman.

Sintomas	Intensidade		
	Leve*	Moderado*	Acentuado*
Fogachos	4	8	12
Parestesia	2	4	6
Insônia	2	4	6
Nervosismo	2	4	6
Melancolia	1	2	3
Vertigem	1	2	3
Fraqueza	1	2	3
Artralgia ou mialgia	1	2	3
Cefaléia	1	2	3
Palpitação	1	2	3
Formigamento	1	2	3

*Leve: até 19; Moderado: 20 a 35; Acentuado: maior que 35

Anexo 7 - Escala de Ferriman e Gallwey.

Localização	Nota	Definição
Lábio superior	1	alguns pêlos nas comissuras
	2	vários pêlos nas comissuras
	3	vários pêlos das comissuras à metade da linha média
	4	pêlos cobrindo todo o lábio superior
Mento	1	alguns pêlos difusos
	2	pêlos difusos com algumas zonas de concentração
	3	cobertura completa leve
	4	cobertura completa densa
Tórax	1	pêlos periareolares
	2	pêlos sobre a linha média, além dos periareolares
	3	fusão das duas zonas com cobertura de 3/4 do tórax
	4	cobertura completa
Dorso	1	alguns pêlos difusos
	2	vários pêlos, sempre difusos
	3	cobertura completa leve
	4	cobertura completa espessa
Região lombar	1	tufo de pêlos na região sacral
	2	com extensão lateral
	3	cobertura de 3/4 da região
	4	cobertura total
Abdome superior	1	alguns pelos sobre a linha média
	2	vários pêlos sobre a linha média
	3	cobertura de 50% da região
	4	cobertura total
Abdome inferior	1	alguns pêlos sobre a linha média
	2	vários pêlos sobre a linha média
	3	banda de pêlos sobre a linha média
	4	pilosidade em forma de triângulo invertido
Braços	1	pêlos esparsos atingindo 1/4 da superfície do membro
	2	pilosidade mais extensa, mas sem cobertura completa
	3	cobertura completa leve
	4	cobertura completa densa
Coxas	1	pêlos esparsos atingindo 1/4 da superfície do membro
	2	pilosidade mais extensa, mas sem cobertura completa
	3	cobertura completa leve
	4	cobertura completa densa

Anexo 8: Idade, tempo de menopausa, índice de massa corpórea nos grupos EP e EP+A no tempo zero.

Variáveis	Grupos	n	Média	Desvio	I.C. 95%		F(1,54)	p
					LI	LS		
Idade*	EP	27	51,8	3,6	50,4	53,2	0,369	0,546
	EP+A	29	52,4	4,2	50,8	54,0		
Tempo de Menopausa*	EP	27	4,6	3,9	3,1	6,2	0,580	0,449
	EP+A	29	5,6	5,2	3,6	7,5		
Índice massa corpórea**	EP	27	27,26	4,02	25,67	28,85	0,000	0,987
	EP+A	29	27,26	4,35	25,59	28,89		

*Idade e tempo de menopausa em anos; **índice de massa corpórea em Kg/m²

Anexo 9: Estado civil, grau de escolaridade, religião e renda pessoal nos grupos EP e EP+A no tempo zero.

		Grupos		Total
		EP	EP+A	
Estado Civil (n=56) Pearson Chi-Square: $\chi^2 = 2,646$; p = 0,449	casada	n 22 % 81,5%	20 69,0%	42 75,0%
	desquitada/ divorciada/separada	n 2 % 7,4%	5 17,2%	7 12,5%
	solteira	n 1 % 3,7%	3 10,3%	4 7,1%
	viúva	n 2 % 7,4%	1 3,4%	3 5,4%
	analfabeta	n 1 % 3,7%	1 3,4%	2 3,6%
	primeiro grau incompleto	n 6 % 22,2%	10 34,5%	16 28,6%
Escolaridade (n=56) Pearson Chi-Square $\chi^2 = 3,754$; p = 0,440	primeiro grau completo	n 12 % 44,4%	14 48,3%	26 46,4%
	segundo grau incompleto	n 5 % 18,5%	1 3,4%	6 10,7%
	segundo grau completo ou superior	n 3 % 11,1%	3 10,3%	6 10,7%
	budista	n 1 % 3,7%	1 3,6%	2 3,6%
Religião (n=55)* Pearson Chi-Square $\chi^2 = 3,722$; p = 0,293	católica	n 15 % 55,6%	18 64,3%	33 60,0%
	espiritualista	n 1 % 3,7%	4 14,3%	5 9,1%
	evangélica	n 10 % 37,0%	5 17,9%	15 27,3%
	até 1,5 salários mínimos**	n 13 % 48,1%	17 58,6%	30 53,6%
Renda pessoal (n=56) Pearson Chi-Square $\chi^2 = 0,267$; p = 0,605	≥ 1,5 salários mínimos	n 14 % 51,9%	12 41,4%	26 46,4%

* uma mulher sem religião; **mediana das rendas pessoais = 1,5 salários mínimos.

Anexo 10: Resposta sexual, secura vaginal e dispareunia no grupo EP.

Grupo EP																				
N.º randomização	Desejo sexual *				Excitação sexual *				Secura vaginal**				Dispareunia**				Frequência orgástica mensal			
	Inicial	3m	6m	12m	Inicial	3m	6m	12m	Inicial	3m	6m	12m	Inicial	3m	6m	12m	Inicial	3m	6m	12m
1	2	2	2	5	2	2	2	5	+	+	+	—	+	—	—	—	0,4	3,2	1,6	2,0
4	2	10	10	8	2	10	10	8	—	—	—	—	+	—	—	—	0,8	8,0	5,6	4,8
5	0	10	10	10	0	10	10	10	+	+	+	—	+	+	+	—	0	0	9,0	4,0
6	3	2	3	2	3	2	3	1	+	+	—	+	—	—	—	—	1,2	1,6	3,0	0,9
9	0	0	10	10	0	0	10	10	+	+	—	—	—	—	—	—	0	0	1,0	20,0
11	10	5	10	10	10	10	10	10	+	—	+	—	—	—	—	—	3,6	4,0	2,0	1,8
12	10	10	10	10	10	10	10	10	+	—	—	—	—	+	—	—	1,0	10,0	2,0	0,3
14	0	10	5	0	0	10	0	0	+	—	+	+	+	—	—	—	0	0	0	0
18	10	10	10	10	10	10	10	10	+	—	—	—	+	—	—	—	18,0	6,0	60,0	75,0
21	10	10	10	10	0	10	10	10	+	—	—	—	—	—	—	—	0	10,0	15,4	17,6
26	0	10	10	10	2	10	10	10	—	—	—	+	—	—	—	—	1,0	14,0	12,0	8,0
27	3	10	10	10	5	10	9	10	+	—	—	—	—	—	—	—	4,0	8,0	10,8	8,0
29	0	0	0	3	0	0	0	5	—	—	—	—	+	—	—	+	0	0	0	1,6
31	10	10	10	10	8	7	5	5	+	—	—	—	+	—	—	—	3,2	4,2	4,0	3,0
32	5	10	10	10	5	10	10	10	—	—	—	—	+	+	+	—	0,5	8,0	24,0	6,0
37	2	2	0	2	10	2	0	1	—	—	—	—	—	—	+	—	0,8	0,4	0	0,1
38	10	10	10	10	10	10	10	10	+	+	+	+	+	—	—	—	2,4	3,2	3,2	2,0
41	10	10	10	10	10	10	10	10	+	+	+	—	—	—	—	—	7,2	7,2	8,0	8,0
42	10	10	10	5	10	10	10	10	—	—	—	—	—	—	—	—	6,0	1,0	10,0	16,0
47	0	0	0	3	0	0	0	0	+	—	—	—	—	—	—	—	0	0	0	0
48	5	10	5	10	7	10	6	10	+	—	—	—	+	+	+	+	4,8	3,2	4,0	4,0
50	0	2	1	0	10	10	4	5	—	—	—	—	—	—	—	—	0	0,48	1,8	0
56	2	2	3	8	2	2	3	8	—	—	—	—	+	—	—	+	1,6	0,4	3,6	5,5
59	1	0	4	5	5	5	5	5	+	+	—	+	+	—	—	—	5,0	4,0	4,0	0,8

*: presença de desejo ou excitação sexual nas últimas 10 relações sexuais;

**:(+): sintoma presente; (-): sintoma ausente.

Anexo 11: Resposta sexual, secura vaginal e dispareunia no grupo EP+A.

Grupo EP+A																				
N.º randomização	Desejo sexual*				Excitação sexual*				Secura vaginal**				Dispareunia**				Frequência orgástica mensal			
	Inicial	3m	6m	12m	Inicial	3m	6m	12m	Inicial	3m	6m	12m	Inicial	3m	6m	12m	Inicial	3m	6m	12m
2	8	10	10	10	8	10	10	10	+	–	–	–	–	–	–	–	1,6	14,0	4,4	12,0
3	2	10	10	10	2	10	10	10	+	+	–	–	+	–	–	–	0,15	1,0	1,0	1,0
7	8	10	10	10	5	10	10	10	+	–	–	+	+	–	–	–	2,0	8,0	13,2	4,4
10	0	0	0	0	0	0	0	0	+	–	+	+	+	–	+	+	0	0	0	0
13	0	10	6	10	0	10	6	10	+	–	+	–	–	–	–	–	0	4,4	1,2	12,0
15	1	3	5	10	1	3	5	10	+	–	+	–	–	–	–	–	0,2	0,6	0,5	12,0
16	1	6	10	10	1	6	10	10	+	–	–	–	+	–	–	–	0,3	1,8	8,0	6,0
20	0	10	10	10	0	10	10	10	–	–	–	–	–	–	–	–	0	33,0	22,0	30,0
22	5	9	10	9	2	9	10	9	+	–	–	+	–	–	–	–	2,4	12,6	14,0	15,2
24	4	10	10	10	4	10	10	10	+	–	–	–	+	–	–	–	2,4	7,2	12,0	4,0
25	5	7	10	10	5	7	10	10	+	–	+	–	+	–	+	–	2,0	5,1	3,0	3,0
28	0	5	0	7	0	2	5	5	+	+	+	–	+	+	+	–	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	–	–	–	–	–	–	0	0	0	0
33	1	10	10	10	2	10	10	10	–	–	–	–	+	–	–	–	0	4,0	10,0	8,0
34	1	3	5	8	1	3	5	9	+	+	–	–	+	+	+	–	0,4	3,0	9,0	8,0
35	0	0	10	10	0	0	10	10	+	–	–	–	+	–	–	–	0	0	0	0
36	7	10	10	10	10	10	10	10	–	–	–	–	+	–	–	+	0,8	5,6	5,0	6,0
40	1	10	10	10	1	10	10	10	–	–	–	–	–	–	–	–	0	0,32	0	0
45	10	10	10	10	10	10	10	10	+	–	–	–	+	–	–	–	4,8	8,8	14,4	8,8
46	10	10	10	10	10	10	10	10	+	–	–	–	+	–	–	–	4,0	6,0	4,0	8,0
49	5	10	10	10	5	10	10	10	+	–	–	–	–	–	+	+	4,0	16,0	12,0	16,0
51	8	10	10	10	8	10	10	10	+	–	+	+	+	–	–	–	2,4	11,2	4,0	6,4
52	8	10	10	10	8	10	10	10	+	–	–	–	+	–	–	–	1,6	2,0	2,0	3,0
54	5	10	10	10	5	10	10	10	–	–	–	–	–	–	–	–	2,0	12,0	1,0	8,0
55	10	10	10	10	10	10	10	10	+	–	+	–	+	–	–	–	2,4	5,2	2,8	4,2
57	0	10	10	10	0	5	10	10	+	+	–	+	+	+	–	–	0	0,8	9,6	3,0
58	0	10	9	10	0	10	9	10	+	–	–	–	–	–	–	–	0	0,7	7,2	4,0

*: presença de desejo ou excitação sexual nas últimas 10 relações sexuais;

**: (+): sintoma presente; (-): sintoma ausente.

Anexo 12: Frequência e interesse sexual nos grupos EP e EP+A.

Grupo EP					
N.º randomização	Frequência sexual *				Interesse sexual
	Inicial	3m	6m	12m	12m
1	4	16	8	4	pequeno aumento
4	4	8	8	6	pequeno aumento
5	1	1	6	4	aumento moderado
6	4	8	10	6	nenhuma mudança
9	1	1	1	10	grande aumento
11	4	4	2	2	aumento moderado
12	1	8	2	0,3	alívio completo
14	2	1	2	1	aumento moderado
18	12	3	30	30	alívio completo
21	1	8	14	16	alívio completo
26	4	14	12	8	grande aumento
27	8	8	12	8	grande aumento
29	4	4	4	4	pequeno aumento
31	4	6	8	6	pequeno aumento
32	1	8	24	6	aumento moderado
37	4	2	2	1	pequeno aumento
38	3	4	4	4	nenhuma mudança
39	6	6	4	0	nenhuma mudança
41	12	12	8	16	nenhuma mudança
42	6	1	10	16	pequeno aumento
44	4	0	0	0	grande aumento
47	16	8	12	16	aumento moderado
48	8	4	8	8	nenhuma mudança
50	8	8	6	4	nenhuma mudança
56	8	2	12	11	nenhuma mudança
59	10	8	8	8	nenhuma mudança
60	1	1	1	0	nenhuma mudança

*Frequência sexual mensal

Grupo EP +A					
N.º randomização	Frequência sexual *				Interesse sexual
	Inicial	3m	6m	12m	12m
2	2	14	4	10	alívio completo
3	1	1	1	1	alívio completo
7	4	8	12	4	grande aumento
10	1	1	4	1	Nenhuma mudança
13	8	4	2	12	grande aumento
15	2	2	1	12	grande aumento
16	1	3	8	6	grande aumento
20	12	30	20	30	alívio completo
22	12	14	14	16	alívio completo
23	2	1	0	0	alívio completo
24	6	8	12	4	alívio completo
25	4	6	3	3	Aumento moderado
28	4	6	12	4	Pequeno aumento
30	12	12	10	8	Nenhuma mudança
33	4	4	10	8	grande aumento
34	8	10	18	10	Pequeno aumento
35	12	14	12	12	grande aumento
36	16	14	10	12	Nenhuma mudança
40	12	8	6	30	Nenhuma mudança
43	4	0	0	0	alívio completo
45	4	8	12	8	grande aumento
46	4	6	4	8	grande aumento
49	8	16	12	16	alívio completo
51	8	8	4	8	grande aumento
52	2	2	2	3	Nenhuma mudança
54	4	12	1	8	grande aumento
55	2	4	2	3	Nenhuma mudança
57	10	8	8	2	alívio completo
58	4	1	8	4	alívio completo

Anexo 13: Índice menopausal de Kupperman e peso (em quilogramas), nos 4 tempos de avaliação; altura (em metros) do grupo EP.

Grupo EP														
N.º rando- mização	Índice menopausal Kupperman								Peso				Altura	
	Ondas de calor				Total									
	Inicial	3m	6m	12m	inicial	3m	6m	12m	Inicial	3m	6m	12m		
1	0	0	0	0	11	2	4	12	69,40	70,20	68,00	67,30	1,46	
4	12	0	0	4	18	1	1	4	54,30	54,55	53,50	55,80	1,50	
5	8	0	0	0	17	5	4	10	63,50	62,80	61,00	61,60	1,50	
6	4	0	0	0	28	16	9	12	73,15	68,00	71,30	72,60	1,53	
9	0	0	0	0	12	9	11	8	51,30	51,65	52,15	52,20	1,43	
11	0	0	0	0	12	9	7	6	68,63	64,95	65,20	65,70	1,63	
12	12	4	4	0	29	10	14	6	80,75	83,55	80,50	80,00	1,63	
14	12	0	0	0	34	14	21	15	55,40	56,00	56,75	56,500	1,51	
18	8	0	0	0	20	13	8	3	69,40	67,65	65,80	66,30	1,63	
21	4	0	0	0	11	0	0	0	65,20	64,79	65,30	64,16	1,54	
26	12	0	4	0	26	6	9	2	70,60	70,80	69,45	68,15	1,60	
27	12	0	0	4	32	7	1	8	90,35	90,60	92,00	88,85	1,53	
29	4	0	4	0	17	3	8	5	52,70	52,20	53,30	49,75	1,45	
31	4	0	0	0	13	6	1	3	45,60	46,60	47,00	49,15	1,51	
32	8	0	0	0	21	2	0	3	64,60	62,65	60,70	59,40	1,58	
37	4	0	0	0	16	0	20	1	77,80	75,80	75,70	74,60	1,62	
38	12	4	0	0	30	10	11	4	66,60	67,20	66,60	66,05	1,55	
39	12	4	4	0	32	5	5	15	69,75	65,50	66,30	67,10	1,55	
41	12	12	12	4	24	20	19	4	77,05	76,55	76,50	75,25	1,57	
42	4	0	0	0	8	0	0	0	68,45	67,50	67,70	68,30	1,65	
44	0	0	0	0	10	2	1	2	60,00	57,55	60,40	62,00	1,52	
47	12	0	0	0	28	6	8	3	62,00	61,77	62,90	63,29	1,64	
48	4	4	4	4	33	15	24	19	45,25	45,70	44,90	44,00	1,40	
50	12	0	0	0	16	3	1	1	48,35	50,40	50,15	49,80	1,50	
56	4	4	0	0	21	23	10	13	58,30	60,35	60,85	62,45	1,40	
59	4	0	0	0	27	10	5	9	61,80	62,00	60,20	60,65	1,60	
60	4	0	0	0	8	0	0	2	87,70	84,20	81,40	83,95	1,64	

Anexo 14: Índice menopausal de Kupperman e peso (em quilogramas), nos 4 tempos de avaliação; altura (em metros) do grupo EP+A.

Grupo EP+A													
N.º randomização	Índice menopausal Kupperman								Peso				Altura
	Ondas de calor				Total								
	Inicial	3m	6m	12m	inicial	3m	6m	12m	Inicial	3m	6m	12m	
2	0	0	0	0	8	0	2	0	55,60	55,10	55,50	55,40	1,50
3	12	0	0	0	21	1	3	3	57,75	61,50	60,15	65,55	1,63
7	12	0	0	4	31	12	11	12	83,25	81,20	81,55	82,40	1,60
10	12	4	8	4	42	18	20	24	93,39	97,95	100,15	103,15	1,59
13	12	0	0	0	42	8	17	10	62,75	63,05	61,70	61,65	1,50
15	8	0	0	0	19	5	2	0	80,80	81,35	77,20	76,40	1,47
16	12	0	0	0	43	10	16	17	50,85	53,00	54,85	55,10	1,47
20	0	0	0	0	11	5	10	7	80,35	80,45	80,40	79,90	1,50
22	4	0	0	0	11	1	0	0	68,60	69,55	69,10	64,00	1,65
23	12	0	0	0	30	4	2	12	60,96	61,80	62,10	64,30	1,45
24	12	0	0	0	32	3	3	8	55,00	56,15	55,29	57,15	1,52
25	8	0	0	0	22	11	6	20	63,50	64,35	64,75	62,25	1,53
28	8	4	0	0	19	12	14	13	57,05	56,70	58,55	58,65	1,51
30	12	0	0	0	16	0	0	0	65,35	66,10	64,90	64,50	1,60
33	0	0	0	0	15	7	10	3	83,05	82,80	83,30	89,45	1,63
34	12	0	0	0	31	10	6	13	62,45	59,60	59,80	59,30	1,57
35	12	0	0	0	23	1	0	0	60,45	59,65	60,25	56,15	1,50
36	0	0	0	0	14	9	6	6	59,45	60,40	60,20	61,40	1,53
40	8	0	0	0	28	9	7	11	69,65	68,70	69,40	67,20	1,61
43	0	0	0	0	9	8	2	3	65,90	68,10	67,85	67,05	1,53
45	12	0	0	0	23	3	8	2	52,90	54,85	54,69	56,15	1,50
46	4	0	0	0	15	0	2	0	54,40	54,80	53,00	54,25	1,60
49	4	4	0	0	19	15	10	6	58,85	57,20	55,60	57,25	1,59
51	12	0	0	0	38	5	3	9	56,25	57,85	57,40	58,25	1,52
52	8	0	0	0	22	6	7	5	69,65	73,85	72,50	73,90	1,63
54	12	0	0	0	30	10	14	19	69,70	68,65	67,95	67,80	1,53
55	0	0	0	0	3	0	4	0	59,95	62,30	61,00	61,10	1,50
57	4	4	0	0	15	6	2	2	58,05	58,35	57,85	59,25	1,60
58	0	0	0	0	4	1	2	1	80,00	81,80	81,10	81,30	1,57

Anexo 15: Dosagens laboratoriais no grupo EP, nos quatro tempos de avaliação.

N.º randomização	Grupo EP																			
	Testosterona total (ng/dl)				SHBG (nmol/l)				Coolesterol total (mg/dl)				HDL-colesterol (mg/dl)				LDL-colesterol (mg/dl)			
	0	3m	6m	12m	0	3m	6m	12m	0	3m	6m	12m	0	3m	6m	12m	0	3m	6m	12m
1	39	40	46	20	46,3	122,6	181,8	88,5	187	187	163	191	41	43	41	51	124	114	98	109
4	22	33	21	22	72,6	196,2	210,6	165,0	170	177	182	209	41	52	51	63	114	107	113	119
5	<14	<14	14	<14	77,7	128,1	132,4	123,0	228	231	204	225	76	71	83	81	145	150	112	136
6	35	21	14	<14	90,0	150,0	141,6	143,2	252	253	234	247	60	64	86	71	170	164	121	145
9	43	27	20	<14	69,0	338,1	157,3	241,1	231	238	219	257	37	38	37	50	177	182	162	179
11	35	21	<14	16	77,1	62,6	299,2	162,6	198	208	197	182	57	74	61	85	122	113	109	81
12	34	33	26	15	33,6	163,7	107,0	68,6	251	221	229	275	42	51	42	50	183	148	158	195
14	<14	<14	<14	<14	77,7	164,8	135,4	93,4	279	308	328	359	40	44	53	46	207	205	222	279
18	34	38	17	<14	81,6	141,2	151,1	133,1	221	205	236	227	49	63	76	69	142	91	106	90
21	17	14	<14	<14	102,2	169,3	123,3	137,3	260	212	233	237	43	51	60	52	199	145	152	165
26	18	<14	<14	<14	25,3	85,1	72,4	92,0	226	166	194	165	42	53	60	63	146	73	91	67
27	<14	<14	18	<14	51,0	153,3	64,2	38,1	186	234	231	218	53	51	74	53	114	162	130	136
29	<14	<14	<14	<14	47,0	257,0	189,0	136,4	189	207	194	202	51	62	65	64	121	115	91	115
31	<14	<14	<14	<14	47,4	104,5	89,1	82,5	128	133	154	153	43	46	73	64	75	73	66	75
32	30	52	31	21	34,6	180,5	116,6	150,7	213	175	189	173	45	42	51	56	149	110	118	98
37	<14	<14	<14	<14	51,3	253,2	175,7	232,0	231	231	235	230	55	58	83	73	161	148	135	131
38	36	18	23	23	50,9	71,7	63,2	62,7	238	270	228	254	51	44	51	51	163	189	148	184
39	18	14	<14	15	32,0	112,0	103,5	73,0	178	179	209	226	32	49	58	46	128	116	132	168
41	44	<14	18	14	37,4	49,8	90,7	92,0	165	160	193	180	43	44	49	50	106	104	113	109
42	17	15	<14	<14	75,8	57,9	72,6	67,4	156	173	185	175	50	58	73	57	90	101	99	101
44	29	15	<14	22	41,9	44,7	41,3	35	272	317	326	275	56	80	58	51	189	218	227	193
47	<14	<14	<14	<14	33,3	83,8	71,0	58,9	161	169	159	164	45	60	49	58	101	91	101	94
48	36	21	18	18	78,1	296,3	199,2	83,7	178	174	169	156	73	85	76	66	98	77	78	82
50	<14	17	<14	16	61,6	171,9	157,2	122,6	170	175	187	175	44	63	58	37	109	93	112	103
56	<14	<14	<14	15	54,9	83,8	71,0	58,9	220	252	260	276	48	62	60	60	150	170	177	196
59	46	27	<14	15	27,6	64,3	110,4	87,6	204	214	221	201	32	54	53	49	116	130	122	93
60	<14	<14	<14	<14	21,1	40,3	68,5	70,9	204	368	191	189	65	54	66	54	122	302	109	114

Valores de referência: Testosterona total: <14-80; SHBG: 19-131; Coolesterol total: <200;
HDL-colesterol: >48; LDL-colesterol: até 130.

Anexo 16: Dosagens laboratoriais no grupo EP+A, nos quatro tempos de avaliação.

Grupo EP+A																				
N.º randomização	Testosterona total (ng/dl)				SHBG (nmol/l)				Colesterol total (mg/dl)				HDL-colesterol (mg/dl)				LDL-colesterol (mg/dl)			
	0	3m	6m	12m	0	3m	6m	12m	0	3m	6m	12m	0	3m	6m	12m	0	3m	6m	12m
2	49	52	61	63	66,7	37,1	41,7	37,9	140	136	151	130	52	46	36	49	70	72	101	67
3	15	<14	<14	25	69,7	59,0	41,8	33,4	221	224	226	233	42	38	34	40	153	172	174	173
7	27	22	37	31	43,9	28,8	57,3	38,8	172	183	223	251	55	47	67	54	105	117	142	183
10	26	<14	16	25	52,8	17,1	29,5	27,4	206	134	131	168	61	45	40	53	130	82	81	99
13	<14	17	18	29	18,5	11,6	16,6	9,2	282	218	248	267	57	39	41	47	182	154	184	196
15	18	27	30	18	24,5	43,0	21,4	25,3	242	233	224	222	51	41	45	43	152	163	151	149
16	44	51	69	57	93,9	32,3	31,4	34,2	291	265	288	265	66	53	48	56	197	196	217	186
20	19	23	19	29	51,2	32,8	26,9	37,2	203	197	211	233	43	34	38	38	122	132	140	162
22	<14	<14	<14	<14	33,2	20,6	20,6	20,5	232	210	235	204	42	32	38	41	167	155	170	134
23	20	<14	<14	20	92,4	33,2	28,6	33,8	243	213	216	217	37	27	35	25	169	164	162	168
24	31	26	63	43	40,7	33,8	28,9	17,8	167	191	213	203	41	36	41	32	106	137	151	143
25	21	14	40	19	58,5	40,4	24,3	32,2	239	191	235	200	63	44	47	44	160	132	170	139
28	<14	<14	14	<14	60,4	24,2	19,9	31,6	251	176	171	206	74	47	50	56	165	119	111	138
30	<14	23	46	17	100,6	33,2	24,4	49,6	284	225	224	201	38	30	32	31	228	180	178	154
33	16	21	<14	20	129,1	74,0	57,1	40,5	215	205	192	185	52	39	54	46	150	152	126	129
34	<14	<14	<14	<14	29,7	65,0	33,3	31,4	293	278	284	257	45	38	49	39	207	196	196	173
35	<14	<14	17	<14	114,8	40,2	35,4	50,6	251	214	191	209	37	30	37	33	183	161	136	155
36	<14	<14	18	<14	50,1	34,3	46,9	37,8	194	179	167	168	40	40	51	35	120	125	104	115
40	42	41	41	55	44,4	28,2	27,9	31,0	225	222	197	219	39	31	35	35	146	169	145	167
43	<14	45	52	46	49,6	23,7	23,8	21,2	265	191	181	194	47	37	39	41	202	141	129	143
45	<14	26	31	78	102,4	40,8	45,2	37,7	250	246	233	219	43	31	30	30	195	203	193	181
46	<14	16	<14	25	120,5	67,8	115,0	53,3	274	225	272	227	100	84	116	97	164	132	147	124
49	35	37	36	51	98,0	21,5	35,1	18,5	165	151	163	162	86	48	70	58	66	95	80	90
51	20	47	51	70	41,4	19,5	20,2	19,0	201	170	168	138	46	38	35	30	128	116	119	97
52	21	<14	34	54	54,1	17,0	19,8	17,6	269	200	187	219	43	39	34	39	194	143	137	158
54	<14	16	<14	<14	56,7	47,3	36,0	19,8	197	210	175	194	55	48	44	36	127	147	121	146
55	<14	14	<14	20	21,9	8,3	16,7	14,2	279	339	261	265	43	44	38	33	201	239	216	198
57	<14	84	33	63	49,0	52,0	69,7	59,8	248	187	197	198	50	47	42	37	181	132	146	152
58	<14	25	20	29	27,7	24,2	19,1	9,2	218	194	181	209	38	29	27	25	156	139	137	160

Valores de referência: Testosterona total: <14-80; SHBG: 19-131; Colesterol total: <200;
HDL-colesterol: >48; LDL-colesterol: até 130.

10. Referências

1. Abdo CHN, Fonseca AM, Bagnoli VR, Canaes KR, Vitória SM, Antunes Neto FR, Halbe HW. Perfil sexual da mulher no climatério. *Rev Ginecol Obstet.* 1997;8:37-9.
2. Abdo CHN, Moreira JR, Fittipaldi JAS. Estudo do comportamento sexual no Brasil - ECOS. *Rev Bras Med.* 2000;57:1329-35.
3. Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39:340-3.
4. Alexander GM, Sherwin BB, Bancroft J, Davidson DW. Testosterone and sexual behavior in oral contraceptive users and nonusers: a prospective study. *Horm Behav.* 1990;24:388-402.
5. Ariê RS, Rodrigues JAV, Fonseca AM, Assis JS. Avaliação clínica na terapia de reposição estrogênica ou estro-androgênica em mulheres hysterectomizadas. *Rev Ginecol Obstet.* 2003;14:145-52.
6. Babalola AA, Ellis G. Serum dehydroepiandrosterone sulfate in a normal pediatric population. *Clin Biochem.* 1988;18:182-9.
7. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, Goldstein I, Guay A, Leiblum S, Lobo R, Notelovitz M, Rosen R, Sarrel P, Sherwin B, Simon J, Simpson E, Shifren J, Spark R, Traish A. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril.* 2002;77(4):660-5.
8. Bachmann GA, Leiblum SR. Sexuality in sexagenarian women. *Maturitas.* 1991;13:43-50.
9. Bagnoli VR, Ariê MK, Rodrigues MD, Fonseca AM, Penteado SRL, Ariê MHA, Assis JS. Sexuality evaluation of climacteric hysterectomized women using estrogenic or estro-androgenic replacement therapy. In: NAMS 2003 - 14th Annual Meeting, The North American Menopause Society. "Prevention of disease through menopause and beyond"; 2003 Sept. 17-20; Miami Beach. *Abstracts.* Miami Beach: NAMS; 2003. p. 90, NR63.
10. Bagnoli VR, Fonseca AM, Abdo CHN, Penteado SRL, Pereira KUS, Halbe HW, Pinotti JA. Perfil sexual da mulher na senilidade. *Rev Ginecol Obstet.* 1999;10:17-20.
11. Bagnoli VR, Fonseca AM. Etiopatogenia do climatério. In: Sampaio NAP, Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA, editores. *Síndromes climatéricas. Série pós-graduação em Ginecologia 2.* São Paulo: Atheneu; 1999. v.2, p.9-14.
12. Bancroft J, Sanders D, Davidson D, Warner P. Mood, sexuality, hormones and the menstrual cycle. *Psychosom Med.* 1983;45:509-16.

13. Barret-Connor E, Timmons C, Young R, Wiita B. Estratest Working Group. Interim safety of a two-year study comparing oral estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women. *J Women's Health*. 1996;5:593-602.
14. Barret-Connor E, Young R, Notelovitz M, Sullivan J, Wiita B, Yang HM, Nolan J. A two-year, double-blind comparison of estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women. *J Reprod Med*. 1999;44:1012-20.
15. Basaria S, Nguyen T, Rosenson RS, Dobs AS. Effect of methyltestosterone administration on plasma viscosity in postmenopausal women. *Clin Endocrinol*. 2002;57:209-14.
16. Bevan CL, Hoare S, Claessens F, Heery D, Parker MG. The AF1 and AF2 domains of the androgen receptor interact with distinct regions of SRC1. *Mol Cell Biol*. 1999;19:8383-92.
17. Borissova AM, Kovatcheva R, Shinkov A, Vukov M. A study of the psychological status and sexuality in middle-aged Bulgarian women: significance of the hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2001;39:177-83.
18. Brinkmann AO, Faber PW, Van Rooij CJ, Kuiper JM, Ris C, Klaassens P. The human androgen receptor; domain structure, genomic organization and regulation expression. *J Steroid Biochem*. 1989;34:307-19.
19. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone dehydroepiandrosterone sulphate and sex hormone binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2832-938.
20. Burger HG, Hailes J, Nelson J, Menelaus M. Effects of combined implants of estradiol and testosterone on libido in postmenopausal women. *Br Med J*. 1987;294:936-7.
21. Burger HG, Hailles J, Menelaus M, Nelson J, Hudson B, Balasz N. The management of persistent menopausal symptoms with oestradiol testosterone implants: clinical, lipid and hormonal results. *Maturitas*. 1984;6:351-8.
22. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*. 2002;77(4):3-5.
23. Casson PR, Elkind-Hirsch KE, Buster JE, Hornsby PJ, Carson AS, Snakes MC. Effect of postmenopausal estrogen replacement on circulating androgens. *Obstet Gynecol*. 1997;90:995-8.
24. Cavalcanti AL, Abdo CHN, Penteado SRL, Fonseca AM, Bagnoli VR, Pinotti JA. Satisfação sexual versus iniciação sexual. In: II Congresso Latino Americano de Climatério e Menopausa; 25-28 Out. 1998; São Paulo. *Anais*. São Paulo; 1998. p. 59. NR47.

25. Cawood EHH, Bancroft J. Steroid hormones. The menopause, sexuality and well-being of women. *Psychol Med*. 1996;26:925-36.
26. Chiechi LM, Guarnieri M, Labascio A, Ferreri R, Lozzi P. Sexuality in the climacteric. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1997;24:158-9.
27. Coope J, Thompson JM, Poller L. Effects of "natural oestrogen" replacement therapy on menopausal symptoms and blood clotting. *Br Med J*. 1975;4:139-40.
28. Davis SR, McClaud P, Strauss BJG, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas*. 1995;21:227-36.
29. Davis SR, Tran J. Testosterone influences libido and well being in women. *Trends Endocrinol Metab*. 2001;12:33-7.
30. Davis SR. Androgen treatment in women. *Med J Aust*. 1999;170:545-9.
31. Dennerstein L, Burrows GD, Hyman GJ, Sharpe K. Hormone therapy and affect. *Maturitas*. 1979;1:247.
32. Dennerstein L, Burrows GD, Wood C, Hyman G. Hormones and sexuality: effects of estrogen and progestogen. *Obstet Gynecol*. 1980;56:316-22.
33. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Burger H. Sexuality, hormones and the menopausal transition. *Maturitas*. 1997;26:83-93.
34. Dobs AS, Nguyen T, Pace C, Roberts C. Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1509-16.
35. Endoh A, Kristiansen SB, Casson RP, Buster JE, Hornsby PJ. The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex, resulting from its low expression of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;78:113-8.
36. Farish E, Fletcher CD, Hart DM. The effects of hormone implants on serum lipoproteins and steroid hormones in bilateral oophorectomized women. *Acta Endocrinol*. 1984;106:116-20.
37. Ferriman DG, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21:1440-8.
38. Flöter A, Nathorst-Boos J, Carstrom K, Von Schoultz B. Androgen status and sexual life in perimenopausal women. *Menopause*. 1997;8:95-100.

39. Fonseca AM, Abdo CHN, Bagnoli VR, Penteado SRL, Pereira KUS, Halbe HW, Pinotti JA. Fatores biopsicossociais que interferem na sexualidade da mulher no climatério. *Rev Ginecol Obstet.* 1998;9:130-4.
40. Fonseca AM, Cardoso EB, Bagnoli VR, Pinotti JA, Gennari MB, Penteado SRL. Avaliação da impressão pessoal de mulheres sobre o tratamento cirúrgico e hormonal ao qual foram submetidas, bem como ao ulterior desempenho sexual e bem-estar geral. In: *Simpósio Internacional de Ginecologia Endócrina e Climatério*. I Tutorial de Ultra-sonografia na Mulher Climatérica; 2003; São Paulo. *Anais.* São Paulo: 2003a. p. 5, NR2.
41. Fonseca AM, Cavalcanti AL, Paixão JS, Penteado SRL, Bagnoli VR, Chnee LH. Cyclic Combination hormonal replacement therapy (TRH) and sexuality. *Int J Gynecol Obstet.* 2003b;83:92. (Presented at XVII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics; 2003 Nov. 2-7; Santiago, Chile. Abstracts).
42. Fonseca AM, Penteado SRL, Bagnoli VR, Assis JS, Pinotti JA. Evaluation of orgasm in menopausal women. In: *NAMS 2003 - 14th Annual Meeting*, The North American Menopause Society. "Prevention of disease through menopause and beyond"; 2003 Sept. 17-20; Miami Beach. *Abstracts.* Miami Beach: NAMS; 2003c. p. 89, NR61.
43. Fonseca AM, Penteado SRL, Bagnoli VR, Cavalcanti AL, Pereira PAA, Ariê WMY, Ariê MHA, Halbe HW. Sexual response (behavior) in climacteric women taking different drugs for hypertension. In: *NAMS 2001 - 12th Annual Meeting*, The North American Menopause Society. 2001 October 4-6; New Orleans. *Abstracts.* New Orleans: NAMS; 2001. p. 89, NR98.
44. Fonseca AM, Penteado SRL, Bagnoli VR, Halbe HW, Cardoso EB, Ariê WMY. Sexual profile of health Brazilian menopausal women. *Int J Gynecol Obstet.* 2003d;83:93. (Presented at XVII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics; 2003 Nov. 2-7; Santiago, Chile. Abstracts).
45. Fonseca AM, Penteado SRL, Bagnoli VR, Paixão J, Cavalcanti AL, Vieira WLM, Alegre AHS. Estudo comparativo de mulheres pós-menopausadas orgásticas e anorgásticas. *Reprod Clim.* 2003e;17:24. (Apresentado no V Congresso Brasileiro de Climatério e Menopausa, III Congresso Brasileiro de Ginecologia Endócrina; 5-7 Jun. 2003e; São Paulo, Brasil. Resumo).
46. Fonseca AM, Penteado SRL, Pereira KUS, Guerra DMM. Avaliação dos fatores relevantes no desempenho sexual de mulheres no climatério. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1997;19:153.
47. Fraiman AP. A sexualidade da mulher no climatério- História de Mariana - caso clínico. In: Sampaio NAP, Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA, editores. *Síndromes climatéricas. Série pós-graduação em ginecologia 2.* São Paulo: Atheneu; 1999. p.19-27.

48. Fundação IBGE. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Indicadores sociais mínimos. *Aspectos demográficos. "Projeção da população das Grandes Regiões por sexo e idade 1991 - 2020"* [online]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>, 2001.
49. Gelfand MM, Ferenczy A, Bergeron C. Endometrial response to estrogen-androgen stimulation. In: Hamond CB, Haseltine FB, Seniff I, editores. *Menopause evaluation, treatment and health concerns*. New York: Alan R. Liss; 1989. p. 29-40.
50. Gelfand MM. Sexuality among older women. *J Wom Health Gend Based Med*. 2000;9:15-20.
51. Halbe HW, Fonseca AM, Assis JS, Vitoria SM, Ariê MHA, Elias DS, Melo NR, Bagnoli VR. Aspectos epidemiológicos e clínicos em 1319 pacientes climatéricas. *Rev Ginecol Obstet*. 1990;1:182-93.
52. Hållstrom T. Sexuality in the climacteric. *Clin Obstet Gynecol*. 1977;4:227-39.
53. Hawton K, Gath D, Day A. Sexual function in a community sample of middle-age women with partners: effects of age, marital, social- economic, psychiatric, gynecological and menopausal factors. *Arch Sex Behav*. 1994;23:375-95.
54. Hickok LR, Toomey C, Speroff L. A comparison of esterified estrogens with and without methyltestosterone: effects on endometrial histology and serum lipoproteins in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 1993;82:919-24.
55. Hodgins M, Spike R, Meckie R, Maclean A. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105:216-22.
56. Honoré EH, Williams JK, Adams MR, Ackeman DM, Wager JD. Methyltestosterone does not diminish the beneficial effects of estrogen replacement therapy on coronary artery reactivity in cynomolgus monkeys. *Menopause*. 1996;3:20-6.
57. Hoyle CH, Tones RW, Robson T, Witley K, Burnstock G. Innervation of vasculature and microvasculature of the human vagina by NOS and neuropeptide-containing nerves. *J Anat*. 1996;188:633-44.
58. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SSC. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentrations of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974a;39:1020-4.
59. Judd HL, Lucas WE, Yen SCC. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1974b;118:793-8.
60. Kaiser FE. Sexual function and the older cancer patient. *Oncology*. 1992;6:112.

61. Keller E, Ershler W, Chang C. The androgen receptor: a mediator of diverse responses. *Front Biosci.* 1996;1:59-71.
62. Kleinbaum DG. *Statistics in the health sciences: logistic regression.* New York: Springer- Verlag; 1994.
63. Koster A, Garde K. Sexual desire and menopausal development. A prospective study of Danish women born in 1936. *Maturitas.* 1993;16:49-60.
64. Kupperman HS, Wetchler SB, Blatt MHG. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *J Am Med Assoc.* 1959;171:1627.
65. Laan E, Van Lunsen RH. Hormones and sexuality in postmenopausal women: a psychophysiological study. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 1997;18:126-33.
66. Lamb D, Weigel N, Marcelli M. Androgen receptors and their biology. *Vitam Horm.* 2001;62:199-230.
67. Lawrance K, Byers ES. Sexual satisfaction in heterosexual long-term relationships the interpersonal exchange model of sexual satisfaction. *Personal Relationships.* 1995;2:267-85.
68. Leitenberg H, Detzer MH, Srebnik D. Gender differences in masturbation and the relation of masturbation experience in preadolescence and/or early adolescence to sexual behavior and sexual adjustment in young adulthood. *Arch Sex Behav.* 1993;22:87-98.
69. Levin RJ. Sex and the human female reproductive tract - what really happens during and after coitus. *Int J Impot Res.* 1998;10:14-21.
70. Lobaccaro JM, Poujol N, Chiche L, Lumbroso S, Brown T, Sultan C. Molecular modeling and in vitro investigations of the human androgen receptor DNA-binding domain: application for the study of two mutations. *Mol Cell Endocrinol.* 1996;116:137-47.
71. Lobo RA, Rosen CR, Yang HM, Block BA, Van Der Hoop RG. Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. *Fertil Steril.* 2003;79:1341-52.
72. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;15:213-28.
73. Longcope C. Hormone dynamics at the menopause. *Ann NY Acad Sci.* 1990;592:21-30.
74. MacKenna N, Lanz R, O'Malley B. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocr Rev.* 1999;20:321-44.

75. Maclean HE, Warne GL, Zajac JD. Localization of functional domains in the androgen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1997;62:233-42.
76. McCoy N, Davidson J. A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. *Maturitas*. 1985;7:203-10.
77. Min K, Munarris R, Huang Y, Kim N, Goldstein I, Traish A. Effects of sex steroid hormones on nitric oxide synthase and arginase activity in the vagina. *Int J Impot Res*. 2001;13:34.
78. Morrison DF. *Multivariate statistical methods*. New York: McGraw-Hill; 1967.
79. Nathorst-Boos J, Hammar M. Effect on sexual life - a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas*. 1997;26:15-20.
80. O'Brien RG, Kaiser MK. MANOVA method for analyzing repeated measures design: an extensive primer. *Psychol Bull*. 1985;97:316-33.
81. Oggins J, Veroff J, Leber D. Perceptions of marital interaction among black and white newlyweds. *J Pers Soc Psychol*. 1993;65:494-511.
82. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmen JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1173-8.
83. Penteado SRL, Cavalcanti AL, Abdo CHN, Ribeiro Neto F, Halbe HW, Bagnoli VR, Fonseca AM. Influência dos antecedentes obstétricos na satisfação sexual. *Reprod Clim*. 1998a;13:63. (Apresentado no 18º Congresso Brasileiro de Reprodução Humana; 7-10 Nov. 1998; Porto Alegre, Brasil. Anais)
84. Penteado SRL, Fonseca AM, Abdo CHN, Cavalcanti AL, Bagnoli VR, Junqueira PAA. Satisfação sexual versus atividade física e número de parceiros sexuais. In: II Congresso Latino Americano de Climatério e Menopausa; 25-28 Out. 1998; São Paulo. *Anais*. São Paulo: 1998b. p. 61. NR49.
85. Penteado SRL, Fonseca AM, Assis JS, Bagnoli VR, Cardoso EB. Sexualidade na menopausa. *Rev Ginecol Obstet*. 2002;13:215-25.
86. Penteado SRL, Fonseca AM, Bagnoli VR, Abdo CHN. Sexualidade no climatério e na senilidade. *Rev Ginecol Obstet*. 2000a;11:188-192.
87. Penteado SRL, Fonseca AM, Bagnoli VR, Assis JS, Pinotti JA. Sexuality in healthy postmenopausal women. *Climacteric*. 2003a;6:321-9.
88. Penteado SRL, Fonseca AM, Bagnoli VR, Fegies LC, Chnee LH, Junqueira PAA, Ueno J. Sexuality and hypertension in menopausal women. In: NAMS 2001 - 12th Annual Meeting, The North American Menopause Society. 2001

- October 4-6; New Orleans. *Abstracts*. New Orleans: NAMS; 2001. p. 89, NR97.
89. Penteado SRL, Fonseca AM, Bagnoli VR, Paixão JS, Junqueira PAA, Rodrigues JAV, Halbe HW, editores. Preferências sexuais e satisfação sexual em mulheres na menopausa [CD-ROM]. In: *17ª Jornada de Obstetrícia e Ginecologia*; 8-10 Maio. 2003; São Paulo, Brasil: Frôntis Editorial - Collectanea Symposium - CD- Book 010; 2003b, pôster n.º 14.
90. Penteado SRL, Fonseca AM, Bagnoli VR, Ueno J, Pinotti JA. Prática sexual em mulheres menopausadas. *Rev Ginecol Obstet*. 2003c;14:6-10.
91. Penteado SRL, Fonseca AM, Cavalcanti AL, Bagnoli VR, Ariê WMY, Abdo CHN, Cardoso EB, Pinotti JA. Correlação entre as características do parceiro e do relacionamento do casal com a satisfação sexual de mulheres climatéricas. In: *14ª Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Prêmio em Ginecologia "Sylla O. Mattos"*. 11-13 Maio. 2000; São Paulo. *Anais*. São Paulo: 2000b. p. 10.
92. Penteado SRL, Pereira K, Abdo C, Fonseca AM, Bagnoli VR, Pinotti JA. Perfil sexual da mulher na senilidade. *Reprod Clim*. 1998c;13:63-4. (Apresentado no 18º Congresso Brasileiro de Reprodução Humana; 7-10 Nov. 1998; Porto Alegre, Brasil. *Anais*)
93. Penteado SRL. *Avaliação da sexualidade em mulheres na pós-menopausa* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002.
94. Pereira KUS, Abdo CHN, Penteado SRL, Fonseca AM, Azevedo GE, Guerra DM. Sexualidade na menopausa. In: *SOGESP 1997 - IV Jornada Paulista de Obstetrícia e Ginecologia*. Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia de São Paulo. 27-29 Nov. 1997; Guarujá, *Anais*. Guarujá: SOGESP. p. 48.
95. Philips E, Bauman C. Safety surveillance of esterified estrogens-methyltestosterone (Estratest and Estratest HS) replacement therapy in the United States. *Clin Ther*. 1997;19:1070-84.
96. Ribeiro Neto FA. *Anorgasmia no climatério: características psicopatológicas e sua relação com outros transtornos perimenopáusicos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1999.
97. Roughan PA, Kaisen FE, Morley JE. Sexuality and the older woman. *Clin Geriatr Med*. 1993;9:87-106.
98. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 2ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2000. Cap. 28, p.291-308: Foliculoses.
99. Sarrel P, Dobay B, Wiita B. Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-alone therapy. *J Reprod Med*. 1998;43:847-56.

100. Sarrel P, Rousseau M, Mazure C, Glazer WO. Ovarian steroids and the capacity to function at home and in the workplace. *Ann NY Acad Sci.* 1990;592:156-61.
101. Sarrel P, Wiita B. Vasodilator effects of estrogens are not diminished by androgen in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 1997;68:1125-6.
102. Sarrel P. Androgen deficiency: menopause and estrogen-related factors. *Fertil Steril.* 2002;77:63-7.
103. Sarrel P. Cardiovascular aspects of androgens in women. *Semin Reprod Endocrinol.* 1998;16:121-8.
104. Sarrel P. Effects of hormone replacement therapy on sexual psychophysiology and behavior in postmenopause. 2000;9:25-32.
105. Sarrel P. Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol.* 1990;75:26-30.
106. Schreiner-Engel P, Schiavi RC, Vietorisz D, Smith H. The differential impact of diabetes type on female sexuality. *J Psychosom Res.* 1987;31:23-33.
107. Schreiner-Engel P, Schiavi RC, Smith H, White D. Sexual arousability and the menstrual cycle. *Psychosom Med.* 1981;43:199-214.
108. Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA.* 1982;248:445-8.
109. Serafini P, Silva PD, Paulson RJ, Elkind-Hirsch K, Hernandez M, Lobo RA. Acute modulation of the hypothalamic-pituitary axis by intravenous testosterone in normal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155:1288-92.
110. Sherwin BB, Gelfand MD. Differential symptom response to parenteral estrogen and/or androgen administration in the surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:153-60.
111. Sherwin BB, Gelfand MM, Brender W. Androgen enhances sexual motivation in females. A prospective, cross over study of sex steroid administration in surgical menopause. *Psychosom Med.* 1985;7:339-51.
112. Sherwin BB, Gelfand MM. The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. *Psychosom Med.* 1987;49:397-409.
113. Sherwin BB. Randomized clinical trials of combined estrogen-androgen preparations: effects on sexual functioning. *Fertil Steril.* 2002;77:49-54.
114. Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;172:336-43.

115. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med*. 2000;343:682-8.
116. Simon J, Klaiber E, Wiita B, Bowen A, Yang HM. Differential effects of estrogen-androgen and estrogen-only therapy on vasomotor symptoms, gonadotrophin secretion, and endogenous androgen bioavailability in postmenopausal women. *Menopause*. 1999;6:138-46.
117. Traish AM, Kim N, Min K, Munarriz R, Goldstein I. Role of androgens in female genital sexual arousal: receptor expression, structure, and function. *Fertil Steril*. 2002;77:11-8.
118. Utian WH. The true clinical features of postmenopause and oophorectomy and their response to oestrogen therapy. *S Afr Med J*. 1972;46:732.
119. Wagner G. Aspects of genital physiology and pathology. *Semin Neurol*. 1992;12:87-97.
120. Waterman CK, Chauzzi EJ. The role of orgasm in male and female sexual enjoyment *J Sex Res*. 1982;18:146-59.
121. Watts NB, Notelovitz M, Timmons MC, Addison WA, Wiita B, Downey LJ. Comparison of oral estrogens and estrogen plus androgen on bone mineral density, menopausal symptoms and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopausal women. *Obstet Gynecol*. 1995;85:529-37.
122. WHI – Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
123. Wilson EM, French FS. Binding properties of androgen receptors. Evidence for identical receptors in rat testis, epididymis, and prostate. *J Biol Chem*. 1976;251:5620-9.
124. Young T, Luquis R. Sexual satisfaction among married women age 50 and older. *Psychol Rep*. 2000;86:1107-22.
125. Yue P, Chatterjee K, Beale C. Testosterone relaxes rabbit coronary arteries and aorta. *Circulation*. 1995;91:1154-60.
126. Zhou M. A survey of sexual states of married, healthy reproductive age women. *J Psychol Hum Sex*. 1993;6:5-28.
127. Zhou ZX, Lane MV, Kemppainen JA, French FS, Wilson EM. Specificity of ligand-dependent androgen receptor stabilization: receptor domain interactions influence ligand dissociation and receptor stability. *Mol Endocrinol*. 1995;9:208-18.