Cecília Del Giorno

***Efeitos do Trifolium pratense nos
sintomas menopausais e na satisfação
sexual em mulheres climatéricas***

Dissertação apresentada à Faculdade de medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia
Orientador: Profa. Dra. Angela Maggio da Fonseca

**São Paulo
2009**

Cecília Del Giorno

***Efeitos do Trifolium pratense nos
sintomas menopausais e na satisfação
sexual em mulheres climatéricas***

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

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia
Orientadora: Profa. Dra. Ângela Maggio da Fonseca

São Paulo

2009

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus filhos Aline e Fábio pelo carinho compreensão e paciência e por estarem sempre presente na minha vida.

A minha neta Júlia que me faz praticar o amor incondicional todos os dias.

A minha mãe Arnalda Armoua pelo seu carinho e suas incansáveis orações.

As minhas irmãs Rosângela, Rosely e Fernanda pelo carinho e incentivo.

As minha cunhadas Wanda, Vilma e Valéria pelo incentivo e por toda ajuda recebida nos momentos mais difíceis.

Aos queridos sobrinhos Érica, Paola, Bruno, Guilherme, Pedro, Carol e Manuela.

A Minha amiga Mirian Akamine Nuñez por ter estado sempre presente apoiando, orando e incentivando.

A Cristiane Rodrigues do Amaral amiga e colaboradora deste trabalho.

A Julie Antelo Hojos pelo apoio e carinho a mim ofertado em todos os momentos difíceis.

A Profa. Angela Maggio da Fonseca, pela oportunidade da realização deste trabalho, pela dedicação, generosidade, solidariedade e apoio nesta trajetória e todos os ensinamentos que jamais serão esquecidos. Muito obrigada.

Ao Prof. Dr. Vicente Renato Bagnoli por estar sempre presente e solícito e grande incentivador deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Jose Maria Soares Junior minha eterna gratidão respeito e admiração por sua sabedoria e paciência, e pela realização de toda estatística elaborada neste trabalho e que deixa para mim uma grande lição quando dizia que; “a simplicidade é o caminho da felicidade”

Agradecimento

Agradeço a todas as mulheres que participaram do estudo, nada seria possível sem a colaboração de cada uma.

Agradeço ao Prof. Dr. Edmundo Chada Baracat pela confiança e incentivo para que este estudo fosse realizado.

A Dra. Josefina Massabki esteve comigo desde o início e me ensinou a dar os primeiros passos para a realização deste estudo.

Agradeço a todas as minhas amigas (os) da ginecologia Endócrina e Climatério pelo incentivo e carinho sempre demonstrado nos momentos de desânimo sempre me presenteavam com palavras de otimismo e força. Todas vocês foram muito importantes durante esta longa jornada.

Claudia Vieira, responsável pelo meu ingresso na pós-graduação.

Dra. Eliana Guimarães Labbes

Dra. Joserita Serrano de Assis

Dr. Pêrsio Yvon Adri Cezarino

Dr. Efraim Poveda Terceros

Dr. Wilson Maça Ariê

Dra. Maria Hermínia Alegre Ariê

Dr. Paulo Augusto Almeida Junqueira

Dra. Sílvia Hiamashita

Dra. Elsa Gay

Dra. Jucilene Sales da Paixão Silva

Dra. Ana Lúcia Cavalcanti

Célia Moraes Martins

Sônia Regina Rodrigues

Mônica Pereira Gaiotti

Sílvia Regina Mancini

Eunice Del Galgio
Mara Núbia Caetano
Francisca Amélia Alves de Oliveira
Maria José Silva Carvalho Porto
Priscila Santi'lli Machado
Amparo Sukarie
Sônia Maria de Lima
Celineusa Souza Viana
Jose Sobral de Souza
Leslie Gomes dos Santos
Moacir Eduardo da Silva Lopes

Agradecimento especial a todas as mulheres que participaram do estudo, e que nada seria possível sem a colaboração de cada uma delas.

"O verdadeiro amor tem, como a virtude, esta vantagem: recompensa todos os sacrifícios que por si fazem e sentimo-nos felizes, de certo modo, com as privações que nos impomos"

Jean Jacques Rousseau

Sumário

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de figuras

Lista de quadros

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	01
2. REVISÃO DA LITERATURA	09
2.1 Terapia Hormonal	09
2.2 Fitoterápicos	11
2.3 Características dos Fitoterápicos	24
3. PROPOSIÇÃO	29
4. CASUÍSTICA e MÉTODOS	30
4.1 Mascaramento dos fármacos	31
4.2 Antropometria	31
4.3 Índice Menopausal de Kupperman	32
4.4 Avaliação laboratorial e de início	33
4.5 Inventário de Satisfação Sexual – versão para mulheres (GRISS)	34
4.6 Análise Estatística	35
5. RESULTADOS	37
6. DISCUSSÃO	46
7. CONCLUSÃO	58
8. ANEXOS	59

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Símbolos, siglas e abreviaturas

%	Porcentagem
α	Alfa
AFI	Segmento do RE compreendendo a região A/B
AF2	Segmento do RE compreendendo a região E/F
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
A REα	Receptor Estrogênico Alfa
β	Beta
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CR	Cimicífuga Racemosa
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
EGF	Fator de Crescimento Celular Epidérmico
E₂	Estradiol
FSH	Hormônio Foliculo estimulante
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HERS	Estrogen/Progestin Replacement Study
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corpórea
IMK	Índice Menopausal de Kuppermann
Kg	Kilograma
Mg	Miligramas
mUI/ml	Milie unidade por ml
NAMS	The North American <i>Menopause Society</i>
O-DMA	O-des-metil Angilensina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDGF	Fator de Crescimento Celular Plaquetário
pg/MG	Pico quadrado por micrograma
PTK	Proteína Tirosina Quinase
p-valor	Probabilidade de Significância Estatística

RNA_m	Ácido Ribonucléico mensageiro
RE_α	Receptor Estrogênico Alfa
RE_β	Receptor Estrogênico Beta
SERM	<i>Selective Estrogen Receptor Modulator</i>
TGF	Fator de Crescimento Celular Tumoral
TH	Terapia Hormonal
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral α
TP	Trifolium Pratense
WHI	Million Women's Study

Lista de Figuras

Figura 1 – Estrutura química do estradiol e das isoflavonas	15
Figura 2 - Estrutura funcional dos domínios dos receptores estrogênicos alfa e beta	19

Lista de Quadros

Quadro 1 – Índice Menopausal de Kupperman (IMK)	32
Quadro 2 - Inventário de Satisfação Sexual – versão para mulheres (GRISS)	34

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características clínicas das pacientes em cada grupo	
Estudado	37
Tabela 2 – Evolução do IMC durante o estudo nos grupos estudados	38
Tabela 3 - Evolução dos sintomas do Índice Menopausal de Kupperman	39
Tabela 4 – Evolução dos sintomas vasomotores durante o estudo nos grupos estudados	39
Tabela 5 – Evolução do sintoma parestesia durante o estudo nos grupos estudados	40
Tabela 6 – Evolução do sintoma insônia durante o estudo nos grupos estudados	40
Tabela 7 – Evolução do sintoma nervosismo durante o estudo nos grupos estudados	40

Tabela 8 – Evolução do sintoma melancolia durante o estudo nos grupos estudados	41
Tabela 9 - Evolução do sintoma vertigem durante o estudo nos grupos estudados	41
Tabela 10 - Evolução do sintoma fraqueza durante o estudo nos grupos estudados	42
Tabela 11 - Evolução do sintoma artralgia durante o estudo nos grupos estudados	42
Tabela 12 - Evolução do sintoma cefaléia durante o estudo nos grupos estudados	43
Tabela 13 - Evolução do sintoma palpitação durante o estudo nos grupos estudados	43
Tabela 14 - Evolução do sintoma formigamento durante o estudo nos grupos estudados	44
Tabela 15 - Evolução do inventário da satisfação Sexual – GRISS nos grupos estudados	44

Resumo

GIORNO CD. Efeitos do *Trifolium pratense* nos sintomas menopausais e na satisfação sexual em mulheres climatéricas. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;2009.

Objetivo: avaliar os efeitos do tratamento com o *Trifolium pratense* nos sintomas menopausais em mulheres climatéricas utilizando o Índice Menopausal de Kupperman (IMK) e pelo Inventário de Satisfação Sexual Golombok e Rust – versão feminina (GRISS) I. Metodologia: Este estudo foi prospectivo, randomizado, duplo cego e controlado com placebo, e realizado no setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram selecionadas 100 mulheres na faixa etária de 45 a 65 anos com sintomas menopausais, com amenorréia superior há 1 ano e sem tratamento nos últimos 6 meses. Após a seleção, as mulheres foram divididas em dois grupos: Grupo I (n = 50) receberam *Trifolium pratense* na dose de 40 mg, 1 capsula/dia, por via oral; Grupo II (n = 50) receberam placebo (controle), contendo lactose, 1 cápsula/dia por via oral. A duração do tratamento foi de 12 meses e as mulheres foram avaliadas antes do tratamento com quatro, oito e 12 meses de tratamento, por exames clínico e laboratorial. Aplicaram-se o teste de “t” Student e o ANOVA para avaliar as diferenças entre os grupos. Resultados: Houve melhora significativa dos sintomas após quatro meses de tratamento no IMK, principalmente, as ondas de calores, em relação aos dados antes do tratamento nos dois grupos. Não observamos melhora na avaliação da sexualidade (GRISS). Conclusão: Nossos dados sugerem que o efeito da ministração de 40mg ao dia de *Trifolium pratense* pode não ser superior ao do placebo, na redução dos sintomas da pós-menopausa durante um ano de estudo.

Descritores: Menopausa, Isoflavonas, *Trifolium pratense*, Índice Menopausal de Kupperman, Sexualidade.

Summary

GIORNO CD. Effects of *Trifolium pratense* in menopausal symptoms and sexual satisfaction in climacteric women. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, da Universidade de São Paulo; 2009.

Abstract

Objective: to evaluate the effects of *Trifolium pratense* treatment on the climacteric symptoms and sexualiy in postmenopausal women through Kuppermann Menopausal Index (KMI) and the Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS), respectively. Methods: This study was prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled study. Hundred women were selected, aged between 45 and 65 years with climacteric symptoms, with menstruation absence (amenorrhea) that was more then one year and without any treatment for last six months. After selection, women were divided into two groups: GI (n = 50) received 40 mg *Trifolium pratense* (one capsule per day); GII (n = 50) received placebo (control, one capsule of lactose per day). The length of treatment was 12 months and women were evaluated before and after four, eight and twelve months of treatment through clinical and laboratorial exams. The “t” Student test and ANOVA were applied for analyzing the differences between groups. Results: There was significant ameliorate in the symptoms after four months of treatment through the KMI, mainly in hot flashes, compared to baseline data of both groups. The sexuality evaluation did not found any difference before and after treatment in both groups. Conclusion: Our data suggested that the 40 mg *Trifolium pratense* effect may be not superior than placebo in relation to decrease the postmenopausal symptoms during one year of study. Key words: Menopause, Isoflavones, *Trifolium pratense*, Kuppermann Menopausal Index, Sexuality.

1. INTRODUÇÃO

Com os avanços tecnológicos da sociedade moderna e os novos conhecimentos científicos, o envelhecimento da população, em especial nos países desenvolvidos, ocorre com maior longevidade e melhor qualidade de vida. Em alguns países como o Japão e Suécia, já superaram os 80 anos (DENNERSTEIN et al., 2002). No Brasil a expectativa de vida em 1997/2007 segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), era de 72,7 anos para a população geral, sendo que a das mulheres atingia 75,6 anos de idade, mostrando assim tendência mundial de aumento da longevidade da população, especialmente das mulheres (IBGE. 2007).

Os dados mostram que a mulher brasileira terá, em média mais de 30 anos de vida após a menopausa, com aquisição de doenças causadas pelo envelhecimento, que se somam àquelas resultantes do estado do hipoestrogenismo, decorrente da falência ovariana (PÓVOA et al., 1999).

No ano 1.000 a.C., as pessoas viviam em média 18 anos. Em 100 a.C., alcançavam 25 anos (FREITAS et al., 2002). Há 300 anos, somente 28% das mulheres viviam tempo suficiente para atingir a menopausa, sendo que apenas 5% chegavam aos 75 anos. Em países desenvolvidos, 95% das mulheres chegam à menopausa e 50% chegam aos 75 anos. As estatísticas prevêm que 86% das mulheres nascidas na década de 70 ultrapassarão os 75 anos, porém a idade da menopausa tem permanecido inalterada. Para Póvoa e col. (1999), no ano de 2015, as mulheres passarão a metade de

suas vidas após a menopausa. O aumento da longevidade, sem dúvida, causará impacto social e econômico, principalmente devido ao aumento na prevalência das doenças crônico-degenerativas como doenças cardiovasculares e câncer.

O termo climatério vem do grego “klimacter” que significa idade crítica (LEMGRUBER, 1999), e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) este período vai dos 40 aos 65 anos. É um fenômeno biopsicossocial no qual ocorre a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo, representando um ciclo a mais na vida da mulher, quando surgem as alterações endócrinas e clínicas (BARACAT e LIMA 2005).

Neste período, ocorre o declínio da produção dos esteróides ovarianos acarretando sinais e sintomas físicos, psicológicos e sociais que são caracterizados como síndrome climatérica e que comprometem a qualidade de vida das mulheres (MACHADO, 2000). A menopausa é uma condição fisiológica normal, iniciando com o último período menstrual, após 12 meses consecutivos de amenorréia (FREITAS et al., 2002). Nos levantamentos realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) a maioria das mulheres entra em menopausa dos 45 aos 50 anos com maior incidência dos 47 aos 48 anos (HALBE et al, 1999).

Algum tipo de sintomatologia, 60 a 80% das mulheres refere no período do climatério, na maioria dos casos devido ao estado de hipoestrogenismo. As queixas mais comuns são sintomas vasomotores, sudorese noturna, ressecamento vaginal, dispaurenia e urgência miccional, devido à atrofia

urogenital levando a importante repercussão na esfera sexual e na qualidade de vida feminina (DENNERSTEIN et al., 2002; SPEROFF, 2005).

Algumas mulheres apresentam déficit cognitivo, insônia, depressão, irritabilidade, fadiga, sintomas psíquicos e maior risco para osteoporose, doenças cardiovasculares e câncer de mama (DENNERSTEIN et al., 2002; FELDMAN et al., 2005).

A síndrome climatérica apresenta-se com quadro clínico dinâmico e multifacetado, que depende da vivência física, social e cultural de cada um e a percepção das mudanças que ocorrem nesta fase. É um período de auto-avaliação, de crescimento e envolvimento espiritual no qual ocorre valorização do que realmente é significativo em suas vidas, no contexto familiar e social (LEMGRUBER, 1999).

As manifestações a longo-prazo incluem: osteoporose, devido ao aumento da reabsorção óssea com diminuição da sua formação alterando a microarquitetura óssea tornando o osso mais frágil, com susceptibilidade às fraturas. Aumento dos níveis de colesterol, elevando os riscos de doença coronariana e acidente vascular cerebral. Na realidade, não existe uma ordenação dos sinais e sintomas e sim vários componentes que espelham a deficiência estrogênica (APPOLINÁRIO et al., 2001).

O importante neste período para a qualidade de vida na mulher é o alívio dos sintomas. A OMS define qualidade de vida como “a percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de valores nos quais ele vive, e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. Sob o ponto de vista da saúde, a qualidade de

vida está relacionada à capacidade subjetiva do indivíduo de perceber a sua saúde no seu estado físico, psicológico, social e ambiental (SEIDL e ZANNON, 2004). Há vários estudos que investigam a relação entre funcionamento psicológico e qualidade de vida, de um lado, e o climatério do outro. A relação destas variáveis, segundo alguns autores, advém do fato de que os esteróides sexuais exercem ação central interferindo com o comportamento humano. Em várias regiões do cérebro, como o hipocampo, córtex do giro do cíngulo e frontal, já foram encontrados receptores para estrogênio e progesterona, demonstrando atuação dos esteróides nestes locais (CUTTER et al., 2003; HOGERVORST et al., 2003; YAFFE et al., 2002).

Os esteróides sexuais atuam na transcrição de genes que sintetizam enzimas que regulam o humor, atenção e qualidade de vida, metabolismo de neurotransmissores e seus receptores, transporte de neurotransmissores, entre outros (JOFFEE e COHEN, 1998; GENAZZANI et al., 1999; KUGAYA et al., 2003).

As tentativas de usar alguma substância para diminuir os sintomas climatéricos têm início no século XX, com o uso de extratos de ovários de vacas (COSTEIRA, 2002). Atualmente, dispomos estrogênios conjugados eqüinos que são componentes estrogênicos extraídos da urina de éguas prenhes, outros estrogênios naturais e ainda uma série de substâncias extraídas de plantas, os fitohormônios, além de substâncias sintéticas que possuem atividade nos receptores estrogênicos, para tratar os sintomas da menopausa, diminuindo, segundo estudos muitas vezes controversos, os

efeitos da ausência do hormônio nos diversos órgãos que prejudicam seu funcionamento pela deficiência hormonal (RICE et al., 1997).

As ondas de calor, apesar de muito incômodas, não trazem nenhum risco à saúde da mulher. Já as manifestações tardias da deficiência estrogênica como a osteoporose e a atrofia genitúrinária são preocupantes devido ao alto risco de fraturas e da disfunção dos órgãos genitourinários que levam a distúrbios da micção e da sexualidade, fatores esses que comprometem significativamente a qualidade de vida das mulheres (MACHADO, 2000).

Segundo Gennazani et al. (1999), os efeitos positivos do estrogênio estão provavelmente relacionados à estimulação da secreção de substâncias químicas no cérebro. Os sintomas vasomotores têm relação com a diminuição da ação dopaminérgica e aumento da ação noradrenérgica no centro termoregulador do hipotálamo. Nas mudanças comportamentais, o estrogênio tem efeitos positivos, aumentando a síntese de serotonina e diminuindo a atividade da enzima de degradação desta substância. O estrogênio pode influenciar funções cognitivas através de diversas ações biológicas, inclusive aumentando o fluxo sanguíneo cerebral (APPOLINÁRIO et al. 2001; COHEN et al. 2003; MAARTENS et al., 2000; RICE et al., 1997).

A terapia hormonal (TH), bastante difundida nos últimos anos, como tratamento medicamentoso mais comum para os sintomas climatéricos, incluem diferentes combinações de hormônio em diferentes vias de administração e diferentes dosagens (SOBRAC, 2004; PINES et al., 2007).

A TH é de grande importância em longo prazo para tratamento do hipoestrogenismo, que pode causar consequências danosas como osteoporose e doenças cardiovasculares, que se manifestam ou se agravam neste período da vida, sendo que a I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas não a recomenda com finalidade exclusiva de reduzir o risco de doenças cardiovasculares, porém relata que há evidências de benefícios cardiovasculares quando é iniciada no período apropriado (FERNANDES et al. 2008). O conhecimento atual sobre a TH mostra expressivos benefícios, incluindo não só o alívio dos sintomas climatéricos, mas redução significativa da morbimortalidade por várias doenças, como a osteoporose (ALDRIGHI e PIRES, 2001; NAMS, 2007).

A TH apresenta aceitação multidisciplinar e avanços técnicos de relevância a cada ano no que diz respeito aos aspectos farmacológicos e clínicos (GRINBAUM et al., 2000). Entretanto, pode apresentar alguns riscos e efeitos colaterais como o possível aumento na incidência do câncer de mama, sangramento uterino e eventos cardiovasculares (RANG e col., 1997; ROSSOUW et al., 2002).

Para minimizar o impacto da falência ovariana na saúde da mulher, tem-se utilizado preferencialmente a terapêutica hormonal, no entanto, os resultados dos estudos, incluindo o "Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS II)" (GRADY et al., 2002; ROSSOUW et al., 2002) "Women's Health Initiative" (WHI, 2002) e do "Million Women's Study" (BERA et al., 2005) levantaram grandes preocupações quanto a utilização e a segurança desta

terapêutica (BERAL et al., 2005). Estes estudos influenciaram significativamente no declínio para prescrição de TH nos Estados Unidos, que caiu de 91 milhões de usuárias em 2001 para 57 milhões em 2003 (HERSH et al., 2004). Por esta razão, vários investigadores procuram alternativas terapêuticas, fazendo com que suscitasse pesquisas no campo da terapia hormonal tradicional e abrisse mais espaço para estudos sobre tratamentos alternativos, entre estes os fitohormônios para alívio dos sintomas do climatério (ROSSOUW et al., 2002; FONSECA et al., 2005).

Estudo realizado com 230 mulheres mostrou que 70% que optaram por tratamento com fitohormônio para alívio dos sintomas no climatério ao invés da TH tradicional, o fizeram por medo do desenvolvimento do câncer (LIMA et al., 2008). Pacientes de risco para estas doenças poderiam se beneficiar de alguns tratamentos farmacológicos não-hormonais, mesmo não tendo a mesma eficácia da terapia estrogênica ou estro-progestativa, causariam alívio de forma importante nos sintomas do climatério (GRINBAUM et al., 2000; HUNTLEY e ERNST, 2003).

Embora os estudos com fitohormônios ainda não possuem resultados definitivos, alguns têm demonstrado resultados benéficos e com baixa incidência de efeitos colaterais. Esses benefícios têm sido relatados tanto na melhoria das manifestações clínicas como também nas alterações metabólicas (FONSECA et al., 2005)

Na avaliação destes efeitos, um estudo randomizado, duplo cego, não controlado que utilizou 40mg de isoflavonas (Promensil®) não observou melhora dos sintomas vasomotores, nem efeitos adversos endometriais

após três meses de seguimento (BABER et al., 1999). Em outra análise, as mulheres tomaram 100mg de isoflavonas e o seguimento ocorreu durante quatro meses. Observou-se uma melhora significativa nas queixas de fogachos (HAN et al., 2002).

Vários outros estudos foram realizados e os resultados são divergentes quanto aos efeitos benéficos dos fitohormônios na redução dos sintomas climatéricos (KNIGHT et al., 1999; FUGH-BERMAN e KRONENBERG, 2001; GERMAIN et al., 2001; BALK et al., 2002; PENOTTI et al., 2003; KREBS et al., 2004). Apesar das controvérsias, o *North American Menopause Society* (NAMS) sugere que o uso de isoflavonas para alívio dos sintomas vasomotores poderia ser utilizado como alternativa terapêutica em casos leves (GREENWOOD et al., 2000; NANETTE et al., 2004).

As divergências existentes na literatura, quanto à atuação dos fitohormônios em particular do *Trifólium pratense* no alívio dos sintomas e na sexualidade de mulheres no climatério motivaram este estudo.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Terapia Hormonal

A abordagem terapêutica do climatério tem sido alvo de grandes debates e a época em que climatério era apenas sinônimo de hormonioterapia para todas as mulheres já não existe mais. Atualmente a abordagem do climatério é mais complexa, envolve mudanças no estilo de vida e medicamentosas, em grupos selecionados de pacientes (SESHADRI et al., 2001, NAMS, 2007).

A TH pode ser indicada para pacientes com sintomas vasomotores (ondas de calor e sudorese noturna) e sintomas secundários à atrofia urogenital, podendo-se optar por terapia tópica isolada e ou sistêmica (KEY et al., 2001; SESHADRI et al. 2001; NAMS, 2007).

Os outros sintomas, como diminuição da libido, distúrbios do sono, mudanças de humor e dores musculares / articulares, podem também melhorar com o uso da TH, mas não constituem indicação clássica (SESHADRI et al. 2001). Nas mulheres que possuem indicação, a TH deve ser individualizada, buscando selecionar a melhor combinação estro-progestogênica e a via de administração mais adequada para cada caso (KENEMANSe Speroff, 2005).

Os estrogênios poderão ocasionar efeitos adversos e prejudiciais como: mastalgia, sangramento uterino irregular, além de poder aumentar o risco relativo de câncer de endométrio (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2004).

Alguns estudos demonstraram a relação existente entre a utilização de hormônios e o câncer de mama, como o *Women's Health Initiative*, que foi um ensaio clínico randomizado em usuárias de hormônios. Demonstrou-se risco relativo de câncer de mama de 1,26, ou seja, o correspondente a aumento de 26% do risco absoluto (WRITING GROUP FOR THE WHI INVESTIGATORS, 2002).

Outro estudo associado entre TH e câncer de mama foi o *Million Women's Study* realizado no Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, que também observou risco aumentado para o câncer de mama, não somente nas mulheres com esquemas hormonais estroprogestativos combinados contínuos, mas também nas mulheres que fizeram uso de estrogênios isolados e de tibolona (GARNET et al., 2003).

Em relação às neoplasias, foram observadas grandes preocupações, além das já conhecidas contra-indicações e intolerâncias medicamentosas, aumentando a recusa do tratamento hormonal convencional. Nestes casos, têm-se procurado utilizar medicamentos alternativos no sentido de promover alívio dos sintomas climatéricos. Dentre estes novos medicamentos, utilizados com o objetivo de amenizar alguns dos efeitos adversos dos estrogênios, encontram-se drogas com ações seletivas para determinados órgãos e tecidos denominadas *Selective Estrogen Receptor Modulators* (SERMS). Em alguns órgãos estas drogas exercem ações estrogênicas, por

exemplo, tecidos ósseo e cardiovascular e antiestrogênicas em outros, como endométrio e mama (WOLFF, 2005).

Várias drogas têm sido utilizadas no climatério provenientes da extração de plantas e que apresentam efeito estrogênico, e são denominados fitohormônios (ALLRED et al., 2001). Os fitohormônios são substâncias não esteróides obtidas exclusivamente a partir de matérias-primas vegetais, apresentam ação estrogênica fraca e têm demonstrado benefícios comprovados para os usuários nas finalidades profilática, diagnóstica e curativa (WOLFF, 2005).

2.2 Fitoterápicos

Considerada a forma de medicina mais antiga da civilização, existem registros do ano 2500 a.C. sobre a utilização de plantas medicinais na China e, em 2800 a.C., foi escrito o primeiro livro com referência a fórmulas de fitoterapia, o célebre “Nei Jing”. O tratamento utilizando plantas é tão antigo quanto a história da humanidade. Seguiram-se anos de investigação não só sobre as plantas, mas também sobre as vitaminas, os minerais e os alimentos, mais importante que isso foi o estudo sobre a forma como estas riquezas naturais influenciavam ou não o corpo humano. Deve-se o termo “fitoterapia” ao médico francês, Henri, Leclerc (1870-1955), que depois de inúmeras experiências com plantas na década de 50, reuniu os resultados

na obra “*Sumários de Fitoterapia*”, assim esta prática se popularizou em todo o mundo (FRANCO e LEITE, 2004).

O termo fitoterapia deriva de duas palavras gregas, *phyton*, que significa planta, e *therapèia*, que significa tratamento (FRANCO, LEITE, 2004).

A OMS estima que 80% da população mundial depende da medicina tradicional para suas necessidades básicas de saúde, e quase 85% da medicina tradicional envolve o uso de plantas medicinais, seus extratos vegetais e seus princípios ativos (OMS, 2000).

Loewe et al. (1962), pesquisavam fontes naturais para extração dos hormônios ovarianos, detectaram em inúmeros vegetais produtos com ação estrogênica. Em 1940 surgiram estudos sobre a chamada “doença do trevo”, na Austrália, em rebanhos de ovelhas que tinham sido alimentadas com “*Trifólium pratense*” (red clover) e que não reproduziam, obtendo-se a confirmação de que este vegetal era rico em fitoestrogênios (DAVIS et al, 2005).

Considera-se fitoterápico, todo medicamento feito exclusivamente a partir de matérias-primas ativas vegetais. Pelo Brasil, várias são as exigências estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, para obtenção do registro de fitoterápico. A validação da eficácia e indicação terapêutica, por exemplo, é determinada através de uma lista de referências bibliográficas que confere aos fitoterápicos uma pontuação para cada bibliografia em que estiver incluso, sendo necessário um mínimo de seis pontos para obtenção do registro; quanto à determinação da segurança

do uso é necessária a realização de estudos pré-clínicos de toxicidade que atendam às exigências estipuladas pelo Conselho Nacional de Saúde - CNS. Também é obrigatória a apresentação dos relatórios de produção e de controle de qualidade pelo fabricante (WOLFF, 2005).

Estas características e a generalização de seu uso levaram vários países, dentre os quais o Brasil, a determinar uma legislação específica para esta nova classe de medicamentos (WOLLSCHLAEGER, 2003; COHEN et al., 2003; BRANDÃO, 2006).

No entanto, o uso dos derivados de plantas ainda está envolto em grande controvérsia, não sendo reconhecido por grande parte da comunidade científica (OERTER *et al.*, 2003; TAYLOR, 2003). O uso dos fitoterápicos é controverso, pois, na maioria das vezes, não possuem um mecanismo de ação esclarecido, e, tão pouco, a eficácia foi comprovada em estudos controlados. Além disso, faltam pesquisas identificando interações medicamentosas quando do uso concomitante com medicamentos da terapêutica alopática convencional (IZZU et al., 2005; MACIEL et al., 2002).

A última revisão sobre o assunto, realizada pela Sociedade Norte Americana de Menopausa, afirma não existirem evidências suficientes para negar ou confirmar a eficácia de fitohormônios nas manifestações do climatério (NANETTE et al., 2004), por outro lado trabalhos recentes demonstram que podemos utilizá-los eficientemente em mulheres no climatério e que apresentem sintomas leves ou moderados; respeitados estes parâmetros, podem ser considerados como uma possibilidade terapêutica de primeira linha (TEMPFER *et al.*, 2007).

Entre as espécies de plantas mais estudadas, destacam-se a *Cimicífuga racemosa* (CM), o *Trifolium pratense* (TP) e as isoflavonas da soja. A CM e o TP motivaram diversos trabalhos clínicos randomizados na última década, demonstrando ação no tratamento dos sintomas climatéricos (HIDALGO et al, 2005; ALVES e SILVA, 2002; RADOWICKI et al., 2006; WUTTKE et al., 2006; UEBELHACK et al. 2006; IMHOF et al. 2006).

Os fitohormônios são classificados em quatro grandes grupos: esteróis, terpenóides, saponinas e fenólicos. Dentro do grupo fenólico, encontram-se as isoflavonas, lignanos, coumestanos, flavonóis, flavonas, chalconas e os esteróis (ALVES e SILVA, 2002). As isoflavonas apresentam-se entre as que possuem maior atividade estrogênica e são encontradas em vários vegetais e produtos manufaturados. Dentre as isoflavonas, os principais compostos são: genisteína, daidzeína, biochanina A e formononetina, (WENDER e CAMPOS, 2001; LETHABY et al., 2007). Estas substâncias são absorvidas no intestino, com metabolização hepática e excreção, principalmente renal. Pequena parte destas substâncias é eliminada pela vesícula biliar e intestino (ALVES e SILVA 2002; DORNSTAUDER et al., 2001).

Os fitoestrogênios são substâncias que apresentam em comum um anel fenólico que parece ser pré-requisito para que ocorra a ligação com receptores estrogênicos (ALVES e SILVA, 2002). Este anel fenólico também está presente nos estrogênios (VILLELA et al., 1961; KUIPER et al., 1998), sendo caracterizado pela presença do grupo hidroxila em C3 (VILLELA et al., 1961). A estrutura molecular do estrogênio, contendo seus anéis

aromáticos e o grupo hidroxila, contribuindo assim significativamente para seletividade na ligação com o receptor (KUIPER et al., 1998) (FIGURA 1).

FIGURA 1 – Estrutura química do estradiol e das isoflavonas

Fonte: Dornstauder et al. 2001; Lipsett, 1999

As isoflavonas, coumestanos, flavonas e lignanos são os fitoestrogênios mais conhecidos. As isoflavonas apresentam-se entre as classes que possuem maior atividade estrogênica e são encontradas em vários vegetais e produtos manufaturados. Alguns produtos que são fontes de isoflavonas e suas concentrações em miligramas (mg), por 100g do produto, são descritos a seguir: gérmen de grãos da soja (151,17), flor da

soja (148,61), proteína da soja isolada (97,43), sopa de missô (60,39), tempeh (43,52), tofu (27,91), leite de soja (9,65), lentilha (0,01) e outros, como brotos de alfafa e sementes de linhaça (WOLFF, 2005).

Dentre as isoflavonas, os principais compostos são formados por genisteína (4',5,7-trihidroxisoflavona), daidzeína (4',7-dihidroxisoflavona), biochanina A (4'-methoxi-5,7-dihidroxisoflavona) e formononetina (4'-metoxi-7-hidroxisoflavona) (NACHTIGALL, 2001; WENDER e CAMPOS, 2001; LETHABY et al., 2002).

As isoflavonas encontradas principalmente nos vegetais e leguminosas apresentam-se biologicamente inativas, ligam-se a uma molécula de açúcar, sob as formas de malonil e β -glicosídeo. Após o processamento industrial ou o metabolismo orgânico, com a remoção do resíduo de açúcar (flavona), são formados os derivados ativos denominados acetil e agliconas. No organismo a remoção desta molécula de açúcar ocorre através de biotransformação em nível intestinal denominada desconjugação, promovida pela ação da glucoroniltransferase e sulfotransferase. Este metabolismo promove a formação de fenóis heterocíclicos, que conferem a biodisponibilidade intestinal (DORNSTAUDER et al., 2001; ALVES e SILVA, 2002).

Parte destas formas ativas será absorvida como isoflavonas livres e exercerão suas atividades no organismo, e a outra será fermentada e transformada em metabólitos, sendo a daidzeína convertida em equol e O-des-metil-angilensina (O-DMA) e a genisteína convertida em p-ethyl phenol. Estas substâncias poderão ser excretadas ou absorvidas no intestino,

exercendo também atividade metabólica (DORNSTAUDER et al., 2001; ALVES e SILVA, 2002).

As formas ativas, genisteína e daidzeína, também podem ser derivadas de precursores como a biochanina A e formononetina respectivamente, através de demetilação hepática. A excreção ocorre principalmente por via renal, sendo que uma pequena parte é eliminada através da vesícula biliar e intestino (ALVES e SILVA, 2002).

As ações das isoflavonas nos tecidos alvos parecem ocorrer por meio de dois mecanismos classificados como genômico e não genômico. Esses efeitos expressos pelo mecanismo genômico são determinados pela ligação com receptores nucleares e podem ser tanto estrogênico como antiestrogênico (DORNSTAUDER et al., 2001). O mecanismo não genômico, por outro lado, é observado através da proliferação celular e da inibição enzimática. Estas ações parecem estar relacionadas à ação inibitória da fosforilação da proteína tirosina quinase (PTK), importante na alteração da expressão de oncogenes. A diminuição dos receptores para fatores de crescimento celular epidérmico (EGF), plaquetário (PDGF) e de crescimento tumoral (TGF) também são efeitos encontrados. Outras importantes ações não genômicas são a ativação do fator de necrose tumoral (TNF- α), inibição da angiogênese e efeito antioxidante, através da redução da formação de óxido nítrico por citocinas e radicais livres (BOERSMA et al., 2001; LIAN et al., 2001). Por ações sobre a proliferação celular, inibição enzimática, inibição da angiogênese e efeitos antioxidantes (BOERSMA, 2001; LIAN et al., 2001).

Também são descritas ações de inibição da expressão e transcrição de alguns genes como o c-fos, c-jun (LIAN et al., 2001), clusterin RNAm (DIEL et al., 2001), antígeno de proliferação celular Ki-67 e o complemento C3 (HALE et al., 2001), que através de ações sobre o DNA topoisomerase (I e II) e quinase ribossomal S6, promovem a regulação da proliferação, diferenciação e apoptose celular (LIAN et al., 2001).

Além do mecanismo não genômico, as isoflavonas podem atuar através do mecanismo genômico e os efeitos resultantes são mediados por receptores nucleares específicos, que fazem parte da superfamília dos receptores esteroídicos (SPEROFF, 1999; UTSUNOMIYA et al., 2000). Os receptores estrogênicos possuem meia-vida de aproximadamente 4 a 7 horas, portanto são de rápido *turn-over*. São divididos em seis regiões denominadas de A a F. As regiões A/B são as mais variáveis e determinam a região de regulação do domínio. A região C é a responsável pela alta afinidade entre a ligação com DNA específico e localização do receptor nuclear. A região D contém as seqüências necessárias para esta localização. A região E é a de ligação do domínio do hormônio. A última região, denominada F, modula a transcrição do gene afetando a magnitude da atividade dos receptores estrogênicos (SPEROFF, 1999) Figura 2.

FIGURA 2**Estrutura funcional dos domínios dos receptores estrogênicos alfa e beta** **Fonte: Punyadeera et al., 2003**

Os receptores estrogênicos são de dois tipos: receptores α (RE α) e β (RE β) (COUSE et al., 1997). Os RE β são proteínas com estrutura semelhante aos RE α , principalmente na afinidade pela ligação ao DNA. Alguns domínios do DNA do RE β são altamente homogêneos em relação aos do RE α , a homogeneidade total entre eles é de 50% (CLAPAUCH et al., 2002). Entretanto diferem nas regiões E e F do gene, conhecidas como AF-2. Além disto, a distribuição e os níveis relativos da expressão dos RE α e RE β , nos diversos tecidos parecem ser diferentes (MORITO et al., 2001).

Apesar da semelhança estrutural dos receptores, eles são ativados através de distintas moléculas lipofílicas como glicocorticóides, retinóides

estrogênicos e derivados dos ácidos graxos. A ativação dos RE é controlada pela transcrição do domínio responsável pela modulação do ligando dependente, localizado na região AF-2, e do ligando independente localizado na região A/B, conhecida como AF-1 (Figura 2). Este domínio varia consideravelmente no tamanho e seqüência do primeiro aminoácido em relação aos diversos esteróides e receptores nucleares. Provavelmente sua ativação está relacionada à transcrição, independente da presença do ligando. Porém a atividade agonista ou antagonista do receptor parece ser dependente do ligando e é determinada pela região E, localizada no segmento AF-2 (PUNYADEERA et al., 2003). Comparando-se a habilidade dos RE α e RE β em estimular a transcrição de genes em diferentes linhagens celulares, foi demonstrado que a atividade do segmento AF-2 nos RE α e RE β é similar, o que não ocorre para o AF-1 (PUNYADEERA et al., 2003).

A concentração dos receptores nos tecidos também determina sua responsividade ao hormônio, e a maior parte dos tecidos que são considerados como não responsivos ao hormônio tem baixas concentrações de receptores hormonais específicos. Após a ligação do esteróide com o receptor, ocorre alteração de sua conformação, de que é dependente da temperatura e do complexo hormônio-receptor. Esta alteração ocasiona uma estimulação específica do RNA-polimerase, com produção de nova informação (RNAm). A partir deste momento ocorre síntese ribossômica necessária para promover a função celular (LIPSSETT, 1999).

Estudos sugerem que as distribuições destes receptores nos tecidos variam, sendo que os RE α apresentam larga expressão tecidual

principalmente nos tecidos endometriais (UTSUNOMIYA et al., 2000), mamários e hepáticos. Os β , no entanto, possuem expressão mais focal, com altos níveis principalmente em ovário, próstata, epidídimo, pulmão, hipotálamo e vasos sangüíneos (ALVES e SILVA, 2002; MORITO et al., 2002).

A seletividade dos fitohormônios para os diferentes receptores também é importante na modulação da resposta tecidual. As isoflavonas apresentam maior afinidade para receptores β (MORITO et al., 2002; URBANETZ e RIBEIRO, 2001), que são pouco expressivos nos tecidos endometriais e mamários, o que determinaria pequena ou nenhuma ação nestes locais. Entretanto, em alguns estudos, observou-se que as isoflavonas apresentaram algum efeito estrogênico no tecido endometrial e mamário (UTSUNOMIYA et al., 2000; DORNSTAUDER et al., 2001; MORITO et al., 2002; MUELLER et al., 2004; PIOVESAN et al., 2004). Além da seletividade, podem-se observar respostas diferentes de acordo com o do tipo de isoflavona a ser utilizada.

Estudo comparativo onde se analisou potência e eficiência na capacidade de ligação das isoflavonas e estradiol a $RE\alpha$ e $RE\beta$, observou-se que a genisteína apresentou potência 218 vezes superior para os $RE\beta$ ($4,2 \times 10^{-9} \text{mol/l}$) quando comparada com os $RE\alpha$ ($9,0 \times 10^{-7} \text{mol/l}$). No entanto, a eficiência da genisteína em relação aos receptores alfa (107%) e beta (95%) foram similares ao 17β estradiol. Também foi observado que a daidzeína exerceu alta eficiência na ligação aos receptores beta (129%), maior do que o encontrado para o 17β estradiol (100%) (DORNSTAUDER et

al., 2001). A daidzeína, comparada às outras isoflavonas, é um dos compostos mais potentes na capacidade de ligação aos receptores estrogênicos (DORNSTAUDER et al., 2001; ALVES e SILVA, 2002). Em outra análise também foi observado que algumas isoflavonas como a genisteína, o coumestrol e o equol apresentam eficácia semelhante ao dietilestilbestrol e ao estradiol na ligação com os receptores estrogênicos (MUELLER et al., 2004). Em relação a bioequivalência demonstrou-se que dois gramas de extrato seco de *red clover* equivaleriam a três microgramas de estradiol (ZAVA et al., 1998).

A atuação de algumas isoflavonas promovendo efeitos estrogênicos e antiestrogênicos foi evidenciada por MUELLER et al. (2004), que mostraram que alguns fitoestrogênios que exerciam efeito agonista parcial à ativação dos RE α e ER β induzidos pelo estrogênio, também atuavam exercendo antagonismo parcial, dependendo da concentração da droga, destes receptores no tecido, de qual isoflavona e também da sua concentração no organismo. Vários autores mostraram efeitos estrogênicos, promovendo no útero o aumento do seu volume e no endométrio a sua estimulação (DIEL et al., 2001; UNFER et al., 2004). Outros, ao contrário, demonstraram ação indiferente ou antiestrogênica no trato genital inferior (HALE et al., 2001; NAGATA et al., 2001; HAN et al., 2002).

A ativação de ambos os receptores estrogênicos, a eficiência e potência em comparação aos estrogênios, a demonstração tanto de efeitos estrogênicos como antiestrogênicos das isoflavonas, são questionados em diversos estudos. Questionam-se suas limitações considerando que as

concentrações de isoflavonas utilizadas nestes estudos *in vitro*, são maiores que as da dieta usual, e os níveis encontrados na circulação sanguínea também seriam maiores (DIEL et al., 2001).

Na prática clínica as isoflavonas têm sido utilizadas com o intuito de reduzir os sintomas climatéricos vasomotores. Na avaliação destes efeitos, estudo randomizado, duplo cego, que utilizou 40mg de isoflavonas (Promensil®) não observou melhora dos sintomas vasomotores, nem efeitos adversos endometriais após três meses de seguimento (BABER et al., 1999). Em outro estudo, as mulheres tomaram 100mg de isoflavonas e o seguimento ocorreu durante quatro meses. Observou-se melhora significativa nas queixas de fogachos (HAN et al., 2002).

Vários estudos, entretanto, foram realizados e os resultados são divergentes quanto aos efeitos benéficos das isoflavonas na redução destes sintomas climatéricos (KNIGHT et al., 1999; FUGH-BERMAN e KRONENBERG, 2001; GERMAIN et al., 2001; BALK et al., 2002; PENOTTI et al., 2003; KREBS et al., 2004). Apesar das controvérsias, a *North American Menopause Society*, sugere que o uso de isoflavonas para alívio dos sintomas vasomotores poderia ser utilizado como alternativa terapêutica em casos leves (GREENWOOD et al., 2000; NANETTE et al., 2004).

No Brasil, a ANVISA autorizou a comercialização de isoflavonas como medicamento fitoterápico exclusivamente para alívio destes sintomas (ANVISA, 2002).

2.3 Características dos Fitoterápicos

A *Cimicifuga Racemosa* (CR), *Acteia racemosa* (AR) ou Cimicífuga é nativa da América do Norte tendo se aclimatado bem na Europa. Os índios pré-colombianos já conheciam suas propriedades terapêuticas; essas tribos utilizavam as raízes e folhas desta planta em preparações para diminuir a dor do trabalho de parto ou como antídoto para picada de cobra (MAHADY et al., 2005). Desde o século XIX, são enfatizadas suas propriedades antiinflamatórias e anti-hipertensivas, com relatos de uso para dor pélvica, cólicas menstruais, cefaléia e dores articulares. (MAHADY, 2002) A partir de 1995, vários estudos demonstraram sua atividade na redução dos sintomas do climatério (LEHMANN-WILLENBROCK e RIEDEL, 1988; MCKENNA et al, 2001; LISKE et al, 2002; WINTERHOFF et al, 2002; LOW DOG et al, 2003). Seus principais constituintes são glicosídeos triterpênicos, alcalóides, isoflavonas (formononetina) e derivados fenilpropanoicos (KAARI, BARACAT, 2006).

Outros efeitos que também foram observados são melhora das dores articulares e do trofismo vaginal. Estudo em ratas não mostraram toxicidade, contudo em humanos pode causar náuseas e vômitos. A contra-indicação formal é para mulheres grávidas, pois seus princípios ativos são teratogênicos (FONSECA e BAGNOLI, 2003).

Outra planta muito utilizada para amenizar os sintomas climatéricos, o **YAM Mexicano** - (*Dioscera villosa L*): contém diosgenina em suas folhas, um fitohormônio que tem ação semelhante ao da progesterona.

Muito comum no México, América Central e Ilhas da Oceania. O Yan Mexicano é empregado como medicamento há centenas de anos. Os princípios ativos são triterpenos, esteróides, carotenóides e fitogeninas que são os compostos químicos com estrutura semelhante ao DHEA e seus precursores, são fontes primárias para a produção de progesterona semi-sintética desde a década de 1930. Pelo amplo espectro de ação, tem sido utilizada para tratamento dos sintomas do climatério, síndrome pré-menstrual, tem outras ações como: hipotensor, antiinflamatória, antibacteriana, antiespasmódica e antifúngica. Os efeitos adversos podem ser significativos, e os mais freqüentes são sonolência e vertigem. Deve-se salientar que esta planta contém a diogenina, que pela semelhança química e estrutural com a progesterona humana constitui a principal fonte para produzir progesterona semi-sintética e progestógenos há mais de 100 anos. A ação progestogênica destes compostos é cerca de 1.000 a 2.000 vezes menos potente do que os similares (ROEMHELD e DAHL, 2002).

Vitex Agnus Castus - (*Chaste Berry*), Este fitohormônio também tem sido muito utilizado para vários tratamentos, com relatos já na Grécia antiga e Império Romano. As partes utilizadas são os frutos e suas sementes. Seus princípios ativos são: terpenóides, flavonóides, óleos vegetais e iridóides. As aplicações clínicas são múltiplas, possui efeito estimulante e normalizador das funções da glândula pituitária, especialmente a função progesterona.

Restabelece o equilíbrio normal estrógeno/progesterona e reduzem alguns sintomas indesejáveis da menopausa, associados com a redução da produção de progesterona. É indicada no tratamento da dismenorréia, estresse pré-menstrual e outras desordens relacionadas com a função hormonal (SCHELLENBERG, 2001). Destacando-se por interferir favoravelmente na esteroideogênese, melhora disfunções menstruais, a síndrome pré-menstrual, reduz os níveis de prolactina, inibe a lactação, atuando ainda como antibacteriano. Os efeitos adversos são náuseas, dispepsia, cefaléia e exantema (LEARN e HIGGINS, 1999).

Linhaça - (*Linum Usitatissimum*), O uso desta planta remonta a tempos pré-históricos, sua origem não é conhecida, porém existem registros de sua utilização alimentícia e medicinal na civilização egípcia, hebraica, mesopotâmia, grega e romana. Sua semente é rica com substâncias oleosas (óleos essenciais), seus princípios ativos são resinas, mucilagem e glicosídeos, com diferentes ações no organismo, e por apresentar elevado teor de lignanos que atuam também em receptores hormonais. Entre suas aplicações medicamentosas estão os efeitos hormonais, antissussígenos, antiinflamatórios, hipotensor, laxativo, redutor do colesterol, e beneficia a função renal e ainda pode atuar como antineoplásico. Apesar desta planta possuir todas essas ações, não se tem relato dos efeitos adversos (ARIE et al., 2001).

Dong Quai - (*Angélica Sinesis*), Utilizada há longo tempo, é originária da China, e apresenta vários efeitos benéficos para a mulher, é também denominada “ginseng feminino”. Apresenta na sua raiz seus princípios

ativos, e o mais importante são os esteróides (com predomínio de ação progestogênica), ácido linoleico, flavonóides, frutose e ligustilide. Esta planta é empregada também para o controle dos sintomas climatéricos, como hipotensor, antibacteriano, antifúngico, antiinflamatório, antiespasmódico. Os efeitos adversos mais observados são obstipação intestinal, irritação gástrica, hipersensibilidade à luz solar, todas com intensidade variável, dependendo de sensibilidade de cada indivíduo (FONSECA et al., 2005).

Trifolium pratense (também conhecido como Trevo Vermelho) ou *Trifolium* é, de longa data, estudado pela Medicina Chinesa Tradicional; sendo empregado como nutriente e agente terapêutico para diversas afecções. Seu uso disseminou-se pela Ásia Central e Europa, estando incorporado a diversas Farmacopéias em face do conhecimento de suas propriedades terapêuticas. Está indicado tradicionalmente para doenças pulmonares e da pele e distúrbios hormonais. A atividade esteroideal do Trevo Vermelho foi primeiramente verificada em vacas e ovelhas que, ao se alimentarem desta planta em grandes quantidades, desenvolviam infertilidade (Doença do Trevo); entretanto, tal fato não foi observado em humanos, mesmo com ingestão de altas doses de seus derivados. Seus principais constituintes são as isoflavonas, os derivados cumarínicos, glicosídeos cianogênicos e óleos voláteis. As doses usuais variam de 20 a 80 mg de isoflavonas de TP por dia. (LIMA e ALVES, 2006).

Ambas as plantas possuem extratos padronizados e registro na ANVISA, para tratamento dos sintomas do climatério, tais como: suores noturnos, insônia, ondas de calor e labilidade emocional, artralgia/mialgia.

No entanto, até o momento, as informações quanto à dose mais eficiente em relação às características da mulher e ao produto utilizado são incompletas, bem como a resposta de certos órgãos e tecidos ao seu estímulo hormonal (MAHADY, 2005).

O trevo vermelho tem sido usado em diferentes países, principalmente na assistência de mulheres climatéricas. As contra-indicações mais importantes são: gravidez e lactação, pelos efeitos teratogênicos, na fase pré e pós-operatória, e também em usuárias de anticoagulantes, pois aumentam o sangramento (FONSECA et al., 2005).

3. PROPOSIÇÃO

Propusemo-nos a avaliar, em mulheres na pós-menopausa com sintomas climatéricos, os efeitos do tratamento com o *Trifolium pratense*, comparado com placebo, nos seguintes parâmetros:

- 1 – Índice menopausal de Kupperman
- 2 – Satisfação Sexual

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

No Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), foi realizado este estudo para avaliar os efeitos do “***Trifolium Pratense***” em mulheres na pós-menopausa. Para tanto foram recrutadas 500 mulheres do ambulatório do setor de climatério, das quais foram selecionadas 100, na faixa etária de 46 a 65 anos e com sintomas menopausais. Todas as mulheres, antes de iniciarem, foram esclarecidas sobre o protocolo do estudo. Em uma entrevista, foram informadas sobre todos os procedimentos, riscos e benefícios envolvidos no estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO A). Esse protocolo foi submetido e aprovado pela Comissão Ética para Avaliação do Projeto de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo FMUSP (ANEXO B).

Os critérios de inclusão foram: a) amenorréia de mais de um ano; b) sintomas menopausais; c) FSH ≥ 30 mUI/ml e estradiol ≤ 20 pg/ml

Os critérios de não inclusão foram: a) diabéticas; b) doenças cardiovasculares; c) hipersensibilidade das drogas utilizadas no estudo; d) câncer estrogênio-dependente; e) insuficiência hepática; f) nefropatias; g) lúpus eritematoso sistêmico; h) porfiria; i) citologia cérvico-vaginal alterada; j) osteoporose (desvio-padrão maior que -2,5); l) espessura do eco

endometrial > 6 mm e útero com volume > 200 cm³; m) mamografia BIRADS 3, 4, e 5, uso pregresso de tratamento hormonal de até 90 dias com esteróides sexuais ou uso de fitoestrogênicos.

Este estudo foi prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. As mulheres que preenchiam os critérios de inclusão por histórico clínico e laboratorial foram divididas em dois grupos:

Grupo I – 50 mulheres usuárias do medicamento ativo “*Trifolium pratense*” – 1 cp 40mg/dia, por via oral, após o café da manhã, contínuo durante 1 ano (ANEXO C).

Grupo II – 50 mulheres que receberam placebo (grupo controle), por via oral, contendo lactose, 1 cp/dia, 1 ano (ANEXO C).

4.1 Mascaramento dos fármacos

Os frascos foram identificados por um conjunto de 4 algarismos separados por uma barra, exemplo:

01/01 onde o primeiro número indica a paciente e o segundo indica o mês.

Exemplo: A paciente 01 sempre deverá receber amostras identificadas com esse número: 01/01; 01/02..... 01/12.

4.2 Antropometria

O peso e a altura foram medidos em balança (Filizola) e calculou-se o índice de massa corporal (IMC) pelo quociente entre peso (Kg) e o quadrado da estatura (m²) (ANEXO D).

4.3 Índice Menopausal de Kupperman

É um índice que avalia a somatória dos sintomas referidos pelas mulheres, no período do climatério, sendo classificado como leve, moderado e acentuado, em cada item avaliado. Considera-se sintomatologia leve, quando a somatória é de até 19, moderado; de 20 a 35, e acentuado, acima de 35 (Quadro 1).

Este índice foi avaliado em cada consulta, ou seja, no início, 4º mês, 8º mês, 12º mês de tratamento.

Quadro 1 – Índice Menopausal de Kupperman (IMK)

Sintomas	L eve	Moder ado	Acentu ado
Vasomotor es	4	8	12
Parastesi a	2	4	6
Insônia	2	4	6
Nervosis mo	2	4	6
Melancol ia	1	2	3
Vertigem	1	2	3
Fraquez a	1	2	3
Artralgia	1	2	3
Cefaléia	1	2	3
Palpitaçã o	1	2	3
Formiga mento	1	2	3

Fonte: Kupperman et al., 1953.

4.4 Avaliação laboratorial e de início

Colheram amostra de sangue por punção venosa, com a voluntária em jejum de 12 horas, para a dosagem de FSH e Estradiol.

Antes do tratamento, todas as mulheres foram submetidas aos exames de rotinas do setor de climatério.

4.5 Inventário de Satisfação Sexual – versão para mulheres

(GRISS) (Quadro 2).

Quadro 2 - Inventário de Satisfação Sexual – versão para mulheres (GRISS)

1	Você sente desinteresse por sexo?	N	Q	O	G	S
2	Você pergunta ao seu parceiro o que ele gosta ou não na vida sexual de vocês?	N	Q	O	G	S
3	Existem semanas em que você não tem nenhuma relação sexual?	N	Q	O	G	S
4	Você se excita facilmente?	N	Q	O	G	S
5	Você está satisfeita com a duração das carícias iniciais antes da penetração?	N	Q	O	G	S
6	Você acha que sua vagina é tão apertada que o pênis de seu parceiro não pode entrar?	N	Q	O	G	S
7	Você tenta evitar sexo com seu parceiro?	N	Q	O	G	S
8	Você consegue ter orgasmo com seu parceiro?	N	Q	O	G	S
9	Você gosta de abraçar e cariciar o corpo de seu parceiro?	N	Q	O	G	S
10	Você acha satisfatória sua vida sexual com o seu parceiro?	N	Q	O	G	S
11	É possível colocar o seu dedo na sua vagina sem desconforto?	N	Q	O	G	S
12	É desagradável tocar e acariciar o pênis do seu parceiro?	N	Q	O	G	S
13	Você fica tensa e ansiosa quando seu parceiro que fazer sexo?	N	Q	O	G	S
14	Você acha impossível ter um orgasmo?	N	Q	O	G	S
15	Você tem relação sexual mais que duas vezes por semana?	N	Q	O	G	S
16	Você acha difícil dizer ao seu parceiro o que você gosta e o que não gosta na vida sexual de vocês?	N	Q	O	G	S
17	Seu parceiro consegue por o pênis em sua vagina sem que sinta desconforto?	N	Q	O	G	S
18	Você sente falta de amor e afeto na vida com o seu parceiro?	N	Q	O	G	S
19	Você gosta de ter o seu sexo acariciado por seu parceiro?	N	Q	O	G	S
20	Você se recusa a fazer sexo com seu parceiro?	N	Q	O	G	S
21	Você consegue ter orgasmo quando seu parceiro estimula seu clitóris durante as carícias iniciais?	N	Q	O	G	S
22	Você se sente insatisfeita com a duração da penetração?	N	Q	O	G	S
23	Você sente aversão/repugnância sobre o que você e o seu parceiro fazem durante a relação sexual?	N	Q	O	G	S
24	Você acha que sua vagina é tão apertada que o pênis de seu parceiro não pode penetrar muito fundo?	N	Q	O	G	S
25	É desagradável ser abraçada e acariciada por seu parceiro?	N	Q	O	G	S
26	A sua vagina fica molhada durante a relação sexual?	N	Q	O	G	S
27	Você gosta de ter relação sexual com seu parceiro?	N	Q	O	G	S
28	Acontece de você não ter orgasmo durante a penetração?	N	Q	O	G	S

Fonte: Golombok & Rust, 1986

Observação: N = Nunca; Q = Quase nunca; O = Ocasionalmente; G = Geralmente; S = Sempre

A avaliação subjetiva da sexualidade das mulheres com vida sexual ativa foi realizada através do Inventário de Satisfação Sexual – versão para mulheres (GRISS).

Consiste em questionário, elaborado por GOLOMBOK & RUST (1986), composto de 28 perguntas que avaliam a maneira como cada mulher se relaciona com o próprio corpo e o corpo de seu parceiro, o nível de interesse pela atividade sexual, a qualidade de comunicação com o parceiro, assim como a frequência sexual e a capacidade de obtenção de orgasmo. As respostas variam de acordo com a intensidade, de nenhuma até a mais alta intensidade observada ou experimentada pela mulher, em relação ao questionamento realizado em cada tópico do instrumento de avaliação.

As opções de respostas receberam pontuação **0** nas pacientes sem vida sexual; pontuação **1** as respostas consideradas afirmativas o “Sempre e Geralmente”; pontuação **2** as respostas consideradas negativas “Nunca, Quase Nunca e Ocasionalmente”.

4.6 Análise Estatística

Para análise descritiva, foram calculados a média e o desvio-padrão da média para representação nas tabelas.

A análise inferencial foi realizada com SAS 8.0 software. Após análise de Barlett, o teste de “t” de Student pareado foi empregado para comparar os resultados entre o grupo I e o grupo II, independente do tempo. As outras

análises, a análise de variância (ANOVA) e o teste múltiplo de Tukey foram aplicados para avaliar as variações durante os diferentes tempos do estudo em um mesmo grupo. O poder de significância foi estabelecido em $p < 0,05$. O poder da amostra para Beta = 10% (Power calculation = 90%).

5. Resultados

Não houve diferenças significativas entre os grupos I e II nos parâmetros idade da menopausa, tempo de pós-menopausa, peso inicial e índice de massa corpórea (IMC) inicial (Tabela 1, ANEXOS C e D). (Os dados indicam que os dois grupos são homogêneos no que diz respeito a essas variáveis).

Tabela 1 – Características clínicas das pacientes em cada grupo estudado

	Grupo I (n=50)	Grupo II (n= 50)	p
Idade	55,78 ± 4,93	55,14 ± 4,97	0,51
Idade da menopausa	48,74 ± 3,79	48,90 ± 4,49	0,84
Tempo de pós- menopausa	6,96 ± 4,93	5,86 ± 4,60	0,25
Peso inicial	72,45 ± 14,38	68,54 ± 12,71	0,59
IMC inicial	29,29 ± 6,32	28,38 ± 4,44	0,41

IMC = índice de massa corpórea

Evolução do Índice de Massa Corpórea.

Não houve diferença estatística na evolução do IMC nos 2 grupos (Tabela 2 - ANEXO D).

Tabela 2 – Evolução do IMC durante o estudo nos grupos estudados

	Grupo I (n=50)	Grupo II (n= 50)	p
IMC Inicial	29,29 ± 6,32	28,38 ± 4,44	0,41
IMC 4 meses	29,21 ± 6,23	28,41 ± 4,45	0,38
IMC 8 meses	30,27± 6,39	28,02 ± 6,23	0,23
IMC 12 meses	29,18 ± 5,28	28,53 ± 4,66	0,37

IMC = índice de massa corpórea

Índice Menopausal de Kuppermann

Na Tabela 3, observamos que houve melhora dos sintomas após 4, 8 e 12 meses de tratamento, como mostra a análise do Índice Menopausal de Kupperman total nos dois grupos (ANEXO E). Contudo, não houve diferença estatística entre os grupos I e II durante os 12 meses. O mesmo foi observado entre os sintomas vasomotores, parestesia, insônia, nervosismo, melancolia, vertigem, fraqueza, artralgia, cefaléia, palpitação e formigamento (Tabelas 4 a 14 e ANEXOS F a P) respectivamente.

Tabela 3 - Evolução dos sintomas do Índice Menopausal de Kupperman (Total) durante o estudo nos dois grupos

IMK	Grupo I	Grupo II	p
Inicial	25,34 ± 10,17*	25,12 ± 9,02**	0,65
4 meses	16,96 ± 9,16	17,22 ± 8,34	0,45
8 meses	13,16 ± 9,55	13,3 ± 7,06	0,39
12 meses	11,12 ± 8,68	12,1 ± 9,01	0,87

*p<0,01 comparado com os tempos 4, 8 e 12 meses no grupo I.

**p<0,01 comparado com os tempos 4, 8 e 12 meses no grupo II.

Tabela 4 – Evolução dos sintomas vasomotores durante o estudo nos grupos estudados

Vasomotores	Grupo I	Grupo II	p
Inicial	8,72 ± 3,68*	8,10 ± 3,88**	0,56
4 meses	5,76 ± 3,89	4,52 ± 3,63	0,67
8 meses	3,96 ± 3,69	3,08 ± 3,31	0,72
12 meses	3,44 ± 3,68	3,01 ± 3,96	0,54

*p<0,01 comparado com os tempos 4, 8 e 12 meses no grupo I;

**p<0,01 comparado com os tempos 4, 8 e 12 meses no grupo II.

Tabela 5 – Evolução do sintoma parestesia durante o estudo nos grupos estudados

Parestesia	Grupo I	Grupo II	p
Inicial	2,02 ± 1,86*	2,26 ± 1,93**	0,45
4 meses	1,28 ± 1,69	1,38 ± 1,74	0,54
8 meses	0,86 ± 1,39	0,91 ± 1,39	0,63
12 meses	0,76 ± 1,33	1,04 ± 1,68	0,49

*p<0,01 comparado com os tempos 8 e 12 meses no grupo I;

**p<0,01 comparado com os tempos 8 e 12 meses no grupo II.

Tabela 6 – Evolução do sintoma insônia durante o estudo nos grupos estudados

Insônia	Grupo I	Grupo II	p
Inicial	3,04 ± 2,29*	2,96 ± 2,39	0,38
4 meses	2,18 ± 2,34	2,42 ± 2,46	0,44
8 meses	1,88 ± 2,36	2,10 ± 2,22	0,53
12 meses	1,61 ± 2,09	1,72 ± 2,17	0,79

*p<0,01 comparado com os tempos 12 meses no grupo I.

Tabela 7 – Evolução do sintoma nervosismo durante o estudo nos grupos estudados

Nervosismo	Grupo I	Grupo II	p
Inicial	3,12 ± 2,28*	3,28 ± 2,20**	0,54
4 meses	2,52 ± 2,21	2,71 ± 2,22	0,78
8 meses	2,32 ± 2,26	2,02 ± 2,04	0,81
12 meses	1,46 ± 1,98	1,84 ± 2,03	0,54

*p<0,05 comparado com os tempos 12 meses no grupo I.

**p<0,05 comparado com os tempos 12 meses no grupo II.

Tabela 8 – Evolução do sintoma melancolia durante o estudo nos grupos estudados

Melancolia	Grupo I	Grupo II	p
Inicial	1,24 ± 1,33*	1,26 ± 1,23**	0,98
4 meses	0,82 ± 1,11	0,92 ± 1,11	0,43
8 meses	0,61 ± 0,95	0,63 ± 0,97	0,71
12 meses	0,54 ± 0,86	0,71 ± 1,02	0,94

*p<0,05 comparado com os tempos 12 meses no grupo I.

**p<0,05 comparado com os tempos 12 meses no grupo II.

Tabela 9 - Evolução do sintoma vertigem durante o estudo nos grupos estudados

Vertigem	Grupo I	Grupo II	p
Inicial	0,94 ± 1,61*	0,86 ± 1,13	0,52
4 meses	0,58 ± 0,86	0,52 ± 0,79	0,39
8 meses	0,31 ± 0,65	0,38 ± 0,75	0,87
12 meses	0,32 ± 0,68	0,44 ± 1,05	0,71

*p<0,05 comparado com o tempo oito meses no grupo I.

Tabela 10 - Evolução do sintoma fraqueza durante o estudo nos grupos estudados

Fraqueza	Grupo I	Grupo II	p
Inicial	0,86 ± 1,01	0,72 ± 0,95	0,66
4 meses	0,50 ± 0,84	0,54 ± 0,89	0,67
8 meses	0,44 ± 0,86	0,48 ± 0,82	0,46
12 meses	0,46 ± 0,79	0,52 ± 0,93	0,65

Aplicado o teste de ANOVA, não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 11 - Evolução do sintoma artralgia durante o estudo nos grupos estudados

Artralgia	Grupo I	Grupo II	p
Inicial	1,94 ± 1,17	2,06 ± 1,11	0,86
4 meses	1,80 ± 1,07	1,76 ± 1,17	0,83
8 meses	1,66 ± 1,19	1,76 ± 1,08	0,34
12 meses	1,36 ± 1,24	1,66 ± 1,22	0,76

Aplicado o teste de ANOVA, não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 12 - Evolução do sintoma cefaléia durante o estudo nos grupos estudados

Cefaléia	Grupo I	Grupo II	p
Inicial	0,91±1,05	1,01 ± 1,11	0,45
4 meses	0,52 ± 0,89	0,56 ± 0,88	0,58
8 meses	0,58 ± 0,97	0,42 ± 0,70	0,62
12 meses	0,54 ± 0,91	0,40 ± 0,83	0,59

Aplicado o teste de ANOVA, não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 13 - Evolução do sintoma palpitação durante o estudo nos grupos estudados

Palpitação	Grupo I	Grupo II	p
Inicial	0,92±1,25	0,72 ± 1,05	0,68
4 meses	0,58 ± 1,16	0,54 ± 0,93	0,77
8 meses	0,46 ± 0,81	0,42 ± 0,81	0,82
12 meses	0,34 ± 0,66	0,32 ± 0,65	0,58

Aplicado o teste de ANOVA, não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 14 - Evolução do sintoma formigamento durante o estudo nos grupos estudados

Formigamento	Grupo I	Grupo II	p
Inicial	0.92 ± 1,25*	0,72 ± 1,05**	0,65
4 meses	0,58 ± 1,16	0,54 ± 0,93	0,87
8 meses	0,46 ± 0,81	0,42 ± 0,81	0,77
12 meses	0,34 ± 0,66	0,32 ± 0,65	0,69

*p<0,01 comparado com os tempos 8 e 12 meses no grupo I.

**p<0,01 comparado com os tempos 8 e 12 meses no grupo II.

INVENTÁRIO SATISFAÇÃO SEXUAL – VERSÃO FEMININA (GRISS)

Na tabela 15, estão expostos os valores das médias e desvios-padrão da evolução do inventário satisfação sexual – versão feminina (GRISS), nos grupos estudados (ANEXOS Q 1 a Q 28). Os testes estatísticos não evidenciaram diferença significativa entre os mesmos.

Tabela 15 - Evolução do inventário da satisfação Sexual – GRISS nos grupos estudados

Griiss	Grupo I	Grupo II	p
Inicial	38,64 ± 16,82	39,44 ± 16,24	0,45
4 meses	38,32 ± 17,59	39,64 ± 16,81	0,49
8 meses	36,94 ± 17,51	37,40 ± 17,61	0,53
12 meses	34,54 ± 18,18	34,78 ± 17,94	0,78

Aplicado o teste de ANOVA, não houve diferença significativa entre os grupos.

6. Discussão

Estima-se que aproximadamente 75% das mulheres poderiam sofrer algum sintoma relacionado à deficiência estrogênica durante a transição da menopausa, e em média 40% vão procurar orientação médica para o alívio desses, principalmente, ondas de calor, suores noturnos, secura vaginal, dispareunia, urgência miccional, diminuição de libido devido à atrofia urogenital levando a importante repercussão na esfera sexual e ainda déficit cognitivo, depressão, irritabilidade, fadiga e perturbações do sono. (BACHMANN, 1999; DENNERSTEIN et al., 2002; BERAL et al., 2005) Estes sintomas teriam influências negativas nas atividades diárias e na qualidade de vida feminina (OLOFSSON e COLLINS, 2000; HAIYS et al., 2003), sendo também a principal razão para que as mulheres recorram a TH (ATKINSON et al., 2004). Por este motivo, a TH seria opção para amenizar estas queixas durante a menopausa.

Tradicionalmente, a TH é a principal forma de tratamento para os sintomas relacionados com hipoestrogenismo na pós-menopausa, apesar de alguns estudos publicados apontarem alguns riscos para o emprego deste tratamento (BACHMANN, 1999; ROSSOUW et al, 2002; BERAL et al, 2005). No entanto, os resultados de três grandes estudos, incluindo o *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study II* - HERS II (GRADY et al., 2002) *Women's Health Initiative* - WHI (ROSSOUW et al., 2002), do *Million Women's Study* (BERAL et al., 2005), incrementaram a percepção dos riscos

e dos benefícios associados à TH por longo período, principalmente devido aos eventos cardiovasculares e ao câncer de mama. Estes estudos tiveram muito impacto na prescrição médica de TH, ocorrendo declínio acentuadamente nos Estados Unidos a partir de 91 milhões de usuárias em 2001 para 57 milhões em 2003 (HERSH et al., 2004). Além disso, outro estudo, na Nova Zelândia, evidenciou que houve redução de aproximadamente 58% no uso TH após a publicação do WHI (LAWTON et al., 2003).

Muitos investigadores da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva acreditaram que os riscos da TH seriam pela associação de estrogênio ao progestógeno (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004). Contudo, estudo sobre os riscos da ação da tibolona em mulheres tratadas de câncer mamário mostrou que há incremento do risco de recidiva desta neoplasia com este progestógeno (KENEMANS et al., 2009). Por este fato, há necessidade de alternativas para amenizar os sintomas vasomotores em mulheres na pós-menopausa.

Nos últimos anos, houve elevado número de pesquisadores que avaliam outras formas de tratamento que não empregam o estrogênio, nem o progestógeno, buscando terapias não hormonais ou até hormonais, como os fitohormônios para diminuição dos sintomas vasomotores na menopausa (LAWTON et al., 2003; ANDRIKOULA e PRELEVIC, 2009).

A ação estrogênica e antiestrogênica de algumas substâncias derivadas de plantas é conhecida há algumas décadas e, por esta razão, são denominadas de fitoestrogênios. Historicamente, estas plantas foram

utilizadas por povos das civilizações antigas. O *Punica granatum* era o símbolo de imortalidade, fertilidade e amor na religião Oriental; na mitologia grega e judaica esta substância apresentava poderes lendários (FRANSWORTH et al., 1975). No Antigo Egito, o pólen do grão da planta *Phonix dactylifera* era usado para induzir a fertilidade nas mulheres. O aparecimento da soja remonta há mais de cinco milênios na região da Coreia e Manchúria. Hoje, no sudeste asiático, a soja representa 20 a 60% da proteína ingerida pela população, na forma de queijo de soja (*Tofu*), sopa de soja, pasta de soja fermentada (*Doenjang*), leite de soja (*Duyu*) e extrato de soja (KWON et al., 1998). No Ocidente, com o desenvolvimento da indústria, e conseqüente mudança dos hábitos alimentares e aumento da ingestão de gordura animal, houve elevação da incidência das doenças cardiovasculares, que começaram a se destacar como preocupação na área de saúde pública. Hoje, esta doença representa a primeira causa de mortalidade nos EUA (CLARKSON et al., 1995).

Os três maiores grupos de fitoestrogênios encontrados são: flavonas, isoflavonas e coumestanos. O poder estrogênico destas substâncias é variável. O grupo de isoflavona (malonilgenisteína, malonildaidzeína, genisteína, daidzeína, acetildaidzeína, acetilgenisteína, gliciteína, e equol) tem maior atividade estrogênica e maior afinidade pelos receptores (KONDO et al., 1990; SHEMESH et al., 1972). Um dos metoxi-derivados da isoflavona, chamado de biochanina A, não se liga aos receptores de estrogênios tem efeito estrogênico *in vivo*. A daidzeína e a formononetina tem maior afinidade pelos receptores estrínicos do que os metoxi-derivados, mas ambos

possuem efeito estrogênico fraco *in vivo* (KNIGHT e EDEN,1996; KIM e KIM, 1996). A metilação poderia ser o mecanismo pelo qual o efeito estrogênico da isoflavona é reduzido. A diferença existente entre a genisteína e a daidzeína se deve à presença do grupo 5-hidroxila de genisteína (CLARKSON et al., 1995, MARTIN et al., 1978).

As propriedades estrogênicas e antiestrogênicas dos fitoestrogênios decorrem da sua interação com os receptores de estrogênios (KONDO et al., 1990; SETCHELL et al., 1987). Os lignanos e as isoflavonas têm atividade estrogênica fraca e, às vezes, antiestrogênica (como o tamoxifeno). Os flavonóides apresentam atividade antiviral, anticarcinogênica, bactericida, antifúngica, antioxidante, antimutagênica, anti-hipertensiva, antiinflamatório e antiproliferativa, como foi relatado em alguns experimentos (KONDO et al.,1990; MARTIN et al., 1978; KNIGHT e EDEN, 1996). Estudos têm assinalado efeitos benéficos dos fitoestrogênios na prevenção de várias doenças crônicas como os cânceres de cólon, mama e próstata, e as doenças cardiovasculares. Nas pacientes na pós-menopausa, observou-se que são capazes de reduzir os sintomas e que poderiam prevenir algumas doenças crônicas que ocorrem no climatério, como a osteoporose (CLARKSON et al., 1995; GENNARI et al.,1997; AGNUSDEI e BUFALINO,1997).

Acredita-se que os fitoestrogênios produzem alguns dos efeitos do estrogênio, porém, não seriam carcinogênicos (SHEMESH, 1972). A genisteína funcionaria como potente inibidor da oncogênese (BARNES, 1995, PETERSON, 1995), pois inibe a tirosina quinase (PTK), o fator de

crescimento epidérmico (EGF-R), as DNA topoisomerasas I e II, a quinase ribossômica S6, assim como a angiogênese e a diferenciação celular *in vivo*. Além disso, inibiria a produção de radicais livres, modularia o ciclo celular e, eventualmente, poderia precipitar a apoptose (BARNES, 1995). O efeito estrogênico dos fitoestrogênios é mais facilmente observado nas mulheres do sudeste asiático, onde o consumo de isoflavona, presente na soja, é 20 vezes maior do que na população dos EUA, que consome mais produtos industrializados à base de carne vermelha (MARTIN et al., 1978). Salienta-se ainda que a constituição da dieta nutricional de cada paciente poderia influenciar a ação dos fitoestrogênios, ou seja, dieta interferiria com a flora intestinal que é importante para metabolização e absorção dos fitoestrogênios (KNIGHT e EDEN, 1996; KIM e KIM 1996).

Na pós-menopausa, salientamos os fitoestrogênios que se destacam como alternativa por terem a capacidade de ligação ao receptor de estrogênio e amenizando as alterações do hipoestrogenismo (MOSQUETTE et al. 2004). O seu potencial terapêutico foi intensamente avaliado nos últimos anos por vários estudos clínicos em mulheres na pós-menopausa com queixas vasomotoras (HAN et al, 2002; KAARI e BARACAT, 2006; KRONENBERG & FUGH-BERMAN, 2002; COON *et al.*, 2006; NEWTON *et al.*, 2006; BRETT & KEENAN, 2007). Contudo, estes estudos são de curto prazo, o que pode trazer algumas dúvidas em relação a sua segurança e seus efeitos benéficos.

Os fitoestrogênios são agentes biologicamente ativos, constituem um grupo de substâncias encontradas em plantas e que tem atividades

semelhantes às dos estrogênios (VIEIRA et al., 2007). E também apresentam em comum aos esteróides um anel fenólico que parece ser pré-requisito para que ocorra a ligação com os receptores estrogênicos (ALVES e SILVA, 2002). Este anel fenólico também está presente nos estrogênios.

Dentro do grupo fenólico encontramos as isoflavonas, lignanos, coumestanos, flavanóis, flavonas, chalconas e os esteróis (WOLFF, 2005).

A grande incerteza da ação dos fitoestrogênios é sobre a possível indução de proliferação celular, acarretando em fenômenos hiperplásicos, em tecido estrogênio-dependentes, incrementando o risco de neoplasia mamária e endometrial. Estas questões não foram respondidas, mas existem alguns indícios sobre o surgimento de hiperplasia endometrial em mulheres na pós-menopausa que usaram estas substâncias por mais de cinco anos (UNFER et al, 2004). Portanto, o emprego desta terapia necessita de mais investigação e nosso estudo pode incrementar o conhecimento da atuação das isoflavonas oriundas do *Trifolium pratense* em mulheres na pós-menopausa.

Nosso estudo procurou empregar a dose do princípio ativo disponível comercialmente e aprovado pela ANVISA, do *Trifolium pratense*, com a finalidade de analisar sua eficácia no alívio dos sintomas climatéricos, principalmente, vasomotores, em mulheres na pós-menopausa durante um ano de tratamento. Contudo, deve-se salientar que esta dose (40 mg/dia) é inferior a maioria dos estudos que observaram melhora com este fármaco com *Trifolium pratense* (NELSON et al, 2006). Possivelmente, esta seria uma limitação do nosso estudo.

Salientamos as evidências dos fitoestrogênios nos sintomas vasomotores. Em estudo realizado com 145 mulheres na pós-menopausa, recebendo dieta rica em fitoestrogênios (mais de 60mg/dia) durante 12 semanas, mostrou que houve redução dos sintomas do climatério em 50%, das ondas de calor em 54% e da secura vaginal em 60% (BRZEZINSKI et al., 1997). Em outro estudo com 104 mulheres na menopausa, consumindo isolado protéico de soja em forma de suplemento alimentar e contendo 50mg a 90mg de fitoestrogênios/dia, os resultados foram positivos, havendo alívio dos sintomas vasomotores, diminuição da incidência e severidade das ondas de calor (ALBERTAZZI, 2006).

Upmills et al. (2000) realizaram estudo com 177 mulheres na pós-menopausa que se queixavam de cinco ou mais ondas de calor por dia e que receberam extrato de isoflavona de soja (50mg de genisteína/daidzeína ao dia) ou placebo. Neste, houve diminuição na incidência das ondas de calor após duas semanas, no grupo da soja. O grupo placebo não evidenciou qualquer melhora nas primeiras quatro semanas e após as 12 semanas diminuíram as diferenças entre os grupos. A avaliação da espessura endometrial feita por ultra-som, os níveis de lipoproteínas, marcadores ósseos, hormônios sexuais ligados à globulina, hormônio folículo-estimulante e citologia vaginal não se alteraram em ambos os grupos. Estes sugerem que as isoflavonas não teriam impacto em curto prazo no risco cardiovascular ou de desenvolver carcinoma endometrial.

Alguns estudos realizados no Brasil, ministrando de 60mg, 100mg e 120mg de isoflavona de soja, obtiveram bons resultados em amenizar os

sintomas vasomotores (HAN et al., 2002; KAARI e BARACAT, 2006; NAHAS et al., 2007). Contudo, estes empregaram doses maiores de isoflavonas, oriundas da soja. Estes fatos diferem do nosso estudo.

Salienta-se ainda que há resultados conflitantes com o uso das isoflavonas da soja nos sintomas vasomotores. Em estudo randomizado, controlado com placebo e duplo-cego, incluindo 99 mulheres na pós-menopausa, comparando o uso de composto alimentar com isoflavona de soja e placebo, não encontraram que a adição das isoflavonas na dieta seria suficiente para diminuir os sintomas vasomotores em relação ao placebo (LEWIS et al., 2006). Deve-se mencionar que este estudo empregou suplemento nutricional e a quantidade de isoflavonas efetivamente ministradas não foi mensurada.

Em estudo de meta-análise que envolveu 17 ensaios clínicos controlados que utilizaram o extrato de isoflavona em mulheres climatéricas, sendo 11 com o extrato de soja e seis com o *Trifolium pratense*, os resultados foram conflitantes, com redução da frequência das ondas de calor no grupo de mulheres que receberam doses mais altas de isoflavonas e derivadas da soja (NELSON et al., 2006).

Em revisão recente da Cochrane Library, com 30 ensaios clínicos randomizados e controlados, envolvendo o total de 2.730 participantes que usaram fitoestrogênios, tanto como extrato de isoflavona em cápsulas quanto suplemento alimentar, com *Trifolium pratense* ou oriundos da soja, quando comparados em conjunto, não houve efetividade destas substâncias no alívio dos sintomas climatéricos (LETHABY et al., 2007). Salienta-se que

os resultados com o *Trifolium pratense* foram os piores quando comparados ao placebo. Além disso, vários estudos nesta revisão tiveram problemas metodológicos, bem como do tempo de uso das isoflavonas para conclusões a respeito do seu real benefício.

Em nosso estudo, escolhemos avaliar o *Trifolium pratense* em mulheres na pós-menopausa, utilizando o Índice Menopausal de Kupperman (IMK) por ser um instrumento mais utilizado na avaliação clínica da sintomatologia climatérica. Este questionário envolve onze sintomas ou queixas (vasomotores, insônia, parestesia, nervosismo, melancolia, vertigem, fraqueza, artralgia, cefaléia, palpitação e formigamento), aos quais são atribuídas diferentes pontuações segundo sua intensidade e prevalência, os escores totais são classificados em leves (até 19), moderados (entre 20 a 35) ou intensos (acima de 35). Assim, quanto maior a pontuação obtida, mais intensa a sintomatologia climatérica (KUPPERMAN et al., 1953). Outros estudos que empregaram este questionário para avaliar os efeitos das isoflavonas da soja sobre os sintomas climatéricos, encontraram bons resultados (HAN et al, 2002; KAARI e BARACAT, 2006). Todavia, os efeitos do *Trifolium pratense* nos sintomas climatéricos avaliados pelo IMK não foi superior ao do placebo.

Em meta-análise com *Trifolium pratense*, menos de 30% dos trabalhos puderam ser incluídos por problemas na metodologia para avaliar os sintomas vasomotores. Em apenas um trabalho, a dose eficaz foi de 40 mg ao dia (a mesma empregada em nosso estudo). Outros trabalhos observaram melhora com dose de 80 mg ao dia. Por isto, uma possível

explicação pela não identificação de efeitos superiores ao placebo durante o nosso estudo foi a baixa dose.

Em meta-análise com 17 ensaios clínicos foram potencialmente relevantes apenas cinco, os quais foram empregados para análise, onde se observou que *Trifolium pratense* seria eficaz para os sintomas de ondas de calor, em um período de seis meses a 1 ano e doses entre 40 a 80 mg ao dia. Os outros trabalhos foram excluídos desta análise por problemas metodológicos ou por não terem o objetivo principal, a análise das ondas de calor (NACHTIGALL et al., 1999; HALE et al., 2001; KNUDSON et al., 2001; TICE et al 2003; ATKINSON et al. 2004.

Knight et al, (1999), realizou ensaio randomizado controlado com placebo com 3 grupos de 37 mulheres na pós-menopausa utilizando baixa dose de 40mg/dia e alta dose de 160mg/dia *Trifolium pratense*, e um grupo placebo por 12 semanas. Seu resultado foi insignificante na incidência das ondas de calor entre os três grupos. Outro estudo foi realizado por Tice et al. (2003), randomizado, controlado com placebo, que utilizou 252 mulheres na pós-menopausa que relatavam em média ter 35 ondas de calor por semana, foram divididas em 3 grupos onde recebiam Promensil: 82mg/dia, Rimostil 57mg/dia e placebo, por 12 semanas. Nestes três estudos, houve diminuição da frequência de ondas de calor, porém, não foi significativa comparada com o placebo. Estes estudos corroboram com os nossos achados.

Quanto à sexualidade esta foi avaliada pelo Inventário de Satisfação Sexual – versão para mulheres (GRISS) (GOLOMBOK e RUST, 1986) Trata-se de uma avaliação subjetiva da sexualidade das mulheres com vida

sexual, este inventário consiste em um questionário composto de 28 perguntas que avaliam a maneira como cada mulher se relaciona com o próprio corpo e o corpo de seu parceiro, o nível de interesse pela atividade sexual, a qualidade de comunicação com o parceiro, assim como a frequência sexual e a capacidade de obtenção de orgasmo. As respostas variam de acordo com a intensidade, de nenhuma até a mais alta intensidade observada ou experimentada pela mulher, em relação ao questionamento realizado em cada tópico do instrumento de avaliação. Este instrumento já empregado em alguns estudos sobre a ação dos esteróides sexuais sobre a sexualidade em nosso Departamento (PENTEADO et al., 2008; CAVALCANTI et al., 2008).

Para análise dos dados, dentre as cinco opções de respostas, foram consideradas afirmativas o “Sempre e Geralmente”; e, Negativas “Nunca, Quase Nunca e Ocasionalmente”. Contudo, na avaliação da sexualidade pelo questionário de GRISS, não houve diferença significativa em relação às pacientes que receberam o placebo após um ano de tratamento. Para melhor compreensão do nosso achado, é importante a análise desses em relação aos relatos na literatura da ação do *Trifolium pratense* em mulheres na pós-menopausa.

Salienta-se ainda que expectativas do tratamento, positivas ou negativas, são fatores modulares que influenciam percepção, comportamento e até processo biológico. (BERAL et al., 2005) Estes fatos justificam o efeito placebo na redução da sintomatologia durante o estudo. Possivelmente, este fato explica a melhora nos sintomas da menopausa

encontrada nos dois grupos durante o estudo. Além disso, uma expectativa do nosso grupo seria que a amenização dos sintomas vasomotores teria repercussão sobre a sexualidade, por esta razão, aplicamos o GRISS em nosso estudo.

Este questionário é validado no Brasil (CAVALCANTI et al., 2008) e outros países para avaliar a existência e a severidade dos problemas sexuais. Alguns autores demonstraram sua reprodutibilidade nas avaliações sobre anorgasmia, vaginismo e diminuição da satisfação sexual (CAVALCANTI et al., 2008) Por estas razões empregamos este instrumento para avaliar as participantes neste estudo, porém, não observamos diferenças na melhora da pontuação do questionário em relação ao placebo. Na literatura, os trabalhos sobre o emprego do *Trifolium pratense* não evidenciaram melhora no padrão sexual das mulheres da pós-menopausa (HAN et al., 2002; TICE et al., 2003).

Em suma, nossos dados sugerem que a dose ministrada de 40mg ao dia de *Trifolium pratense* não é superior ao placebo em reduzir os sintomas do IMK, bem como em melhorar a função sexual das mulheres na pós-menopausa durante um ano de estudo.

7. Conclusão

Em mulheres na pós-menopausa com sintomas menopausais, concluímos que não houve diferença significativa, durante um ano de tratamento com *Trifolium pratense* e placebo, no Índice Menopausal de Kupperman e na Satisfação Sexual.

8. ANEXOS

ANEXO C - Dados relevantes da anamnese das mulheres

GRUPO I						GRUPO II					
Nº	Iniciais	RGHC	ID	MP	TM	Nº	Iniciais	RGHC	ID	MP	TM
1	RM	13517418E	63	53	10	51	MRSD	13484152B	60	55	5
2	ANTP	2777506H	54	50	4	52	IFR	13543793I	65	57	8
3	VCC	2196525E	59	55	4	53	EDA	13452265I	51	48	2
4	EPC	4089235G	54	50	4	54	MAG	3141269G	55	50	5
5	OMS	2393850A	54	48	6	55	IMSO	13523893F	50	49	1
6	AMSC	3357927F	52	48	6	56	MFVL	2219964D	51	50	1
7	JCS	2917538H	57	53	4	57	SL	2315954K	51	43	8
8	ASR	3345152F	65	45	20	58	YI	13441035D	63	50	13
9	MJSM	3150628K	63	54	11	59	FAR	2864156A	64	53	11
10	MYNF	3276984B	59	55	4	60	BSS	2724131J	62	47	5
11	MGBS	2991495A	57	49	8	61	MML	3264189A	53	45	8
12	JDRT	3338955F	54	52	2	62	T JJ	3377916I	54	50	4
13	RAP	4064252H	53	50	3	63	SSTC	2002482I	56	46	10
14	MVSR	4014345A	53	45	8	64	HPM	3264977G	55	54	1
15	ACNC	13438985A	62	49	13	65	EAS	2411790A	54	50	4
16	NAP	13587636F	52	43	9	66	DLR	3191283G	49	45	4
17	NR	13469234K	54	50	4	67	MEFL	13598528K	59	50	9
18	LS	2791393J	53	46	7	68	VLR	2148501B	59	45	14
19	MSS	13482958G	53	50	3	69	MMA	13650596E	55	53	2
20	MAL	3190651G	54	52	2	70	MJN	13472014J	49	47	2
21	MFO	13515304D	57	51	6	71	MSJ	3043499C	54	49	5
22	MDVSM	3175470F	50	41	9	72	LRM	2242974G	50	48	2
23	MZJS	2605969H	58	52	6	73	GGs	2839556Lk	59	54	5
24	SRGC	13460699F	52	47	2	74	MMLS	2430829A	52	49	3
25	MPP	2777961A	52	48	4	75	MAN	13453821G	53	48	5
26	GMJC	2825698H	51	50	1	76	NAV	13463783G	56	40	16
27	ZSE	2268752C	54	49	5	77	RNA	2355369A	62	47	5
28	MADS	2879481I	51	43	8	78	EFG	13594773F	64	42	22
29	GBA	278887D	57	47	10	79	SMAS	2411519A	48	47	1
30	MC	3375669B	47	44	3	80	RATL	1345702G	46	43	3
31	ILP	2214695I	49	44	5	81	JCS	4010645I	49	48	1
32	MMS	3074439A	63	44	19	82	RCM	2162186G	63	59	4
33	MCLS	3352642I	46	44	2	83	TJM	5075730J	47	41	6
34	CAS	3208313C	51	47	4	84	EAC	5233063B	63	61	2
35	VRD	2812993K	65	50	15	85	MAL	3071384J	55	45	10
36	MCCR	2075215K	61	52	9	86	GMAM	2757361D	53	52	1
37	FAA	3361718G	56	54	2	87	ACA	2484135B	55	53	2
38	EMDS	2898002K	58	53	5	88	CRF	331372F	55	46	9
39	ZMY	3352111F	46	45	1	89	SEM	2452361F	59	49	6
40	MTFS	13455361E	55	53	2	90	NPC	13475612F	59	53	6
41	EAC	3325182I	56	50	6	91	ARB	2944372G	56	52	4
42	MLBS	2297301K	65	48	17	92	MLSR	3060607H	54	53	1
43	MLAS	2059475J	61	51	10	93	TDC	3004673G	63	43	14
44	ERM	3364128B	62	56	6	94	JMSA	3284308F	52	48	4
45	ND	2584211A	57	46	11	95	RPP	3370810J	51	48	3
46	ABS	5124734A	57	42	10	96	GPS	13546736I	52	46	6
47	MDM	2192130J	60	48	12	97	MALF	33688447I	57	54	3
48	MJPF	2165744	52	51	1	98	MLAC	2460590E	60	46	14
49	AAD	13642162H	62	42	20	99	SVA	4057144D	54	51	3
50	JSN	13566314J	53	48	5	100	IRRC	13650188K	49	43	6

RGHC - Registro do Hospital das Clínicas

MP = Idade da menopausa

TM = Tempo de Menopausa

ID = Idade

IN = Iniciais do nome

ANEXO D - Índice de massa corpórea (IMC)

GRUPO I					GRUPO II				
Nº	Inicial	4º	8º	12º	Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	29,8	30,4	32,0	32,0	51	29,3	29,9	30,0	30,0
2	30,8	30,3	30,1	29,6	52	24,7	23,9	24,2	24,2
3	20,0	19,6	19,3	19,5	53	22,6	22,7	23,2	23,1
4	26,5	26,5	26,4	26,1	54	27,3	22,9	22,5	22,4
5	34,8	35,0	35,0	35,0	55	27,7	28,7	28,0	28,0
6	34,9	35,0	35,1	34,9	56	27,6	28,1	28,6	28,0
7	29,9	29,9	30,3	30,3	57	25,8	25,0	25,0	25,0
8	33,4	33,4	32,3	32,0	58	24,4	24,9	23,0	23,0
9	31,6	32,0	31,8	31,6	59	27,9	27,6	27,6	27,0
10	21,7	21,2	21,8	21,2	60	31,0	31,0	31,0	31,0
11	31,1	29,0	28,3	28,3	61	31,0	31,0	31,0	31,0
12	32,4	31,5	32,1	32,8	62	29,0	29,1	0,0	29,1
13	25,3	25,4	25,2	23,6	63	28,5	28,9	29,8	29,8
14	22,8	22,6	23,2	23,2	64	23,7	23,4	24,5	24,9
15	27,0	26,9	22,3	26,8	65	36,2	35,0	35,6	37,0
16	27,1	24,5	24,4	24,2	66	28,6	28,0	27,7	28,6
17	22,2	22,4	22,4	22,2	67	27,7	27,5	27,4	27,7
18	34,9	34,8	34,0	35,0	68	40,6	40,4	41,6	40,4
19	24,1	23,6	23,5	23,3	69	33,4	33,3	33,8	33,8
20	27,3	27,5	26,8	26,8	70	26,2	25,5	25,5	25,7
21	26,9	26,7	27,3	26,7	71	20,1	21,7	21,2	21,2
22	26,5	27,3	27,0	27,5	72	25,5	25,5	24,7	24,7
23	26,7	27,3	27,9	25,4	73	34,6	34,0	36,0	35,0
24	26,6	27,0	28,4	29,8	74	23,2	23,3	21,9	22,8
25	21,1	21,1	26,0	26,2	75	27,8	27,0	27,9	27,9
26	32,0	32,0	32,0	32,8	76	29,1	30,1	30,4	30,8
27	41,3	41,3	41,1	40,4	77	34,3	33,4	33,8	33,7
28	36,1	36,2	35,9	35,9	78	24,1	25,1	26,0	27,5
29	24,5	24,4	24,0	24,0	79	28,5	29,8	28,8	28,7
30	23,0	25,1	24,2	25,8	80	30,7	26,8	31,1	31,0
31	36,0	31,0	30,2	30,2	81	27,3	28,0	27,6	28,1
32	30,0	30,0	30,0	30,0	82	24,7	24,1	24,8	24,8
33	31,0	32,0	32,0	31,0	83	34,0	34,5	33,5	33,5
34	32,5	32,5	34,0	34,0	84	34,6	34,6	35,0	35,4
35	23,5	23,0	23,0	23,0	85	29,3	29,1	29,2	25,4
36	23,6	23,8	23,8	23,8	86	20,9	21,1	21,1	20,6
37	39,2	40,5	41,2	35,8	87	27,0	26,6	26,9	26,6
38	20,8	21,9	21,6	21,7	88	30,3	30,9	30,5	30,1
39	27,3	27,6	27,7	28,7	89	39,6	39,9	39,7	39,7
40	29,6	30,8	30,2	30,6	90	30,8	31,6	35,8	35,1
41	25,5	25,2	26,2	26,5	91	28,2	29,6	27,2	27,0
42	25,5	26,4	28,3	25,5	92	29,3	29,7	30,9	30,7
43	34,1	32,0	30,0	36,0	93	29,7	29,5	28,9	29,8
44	35,1	36,0	34,2	35,0	94	31,0	28,5	29,0	29,0
45	22,5	22,5	22,9	23,2	95	22,0	22,0	21,4	22,0
46	33,0	33,0	33,0	33,2	96	23,0	23,0	23,0	22,0
47	32,0	32,5	32,5	32,5	97	24,0	24,0	25,0	25,0
48	26,0	25,0	25,0	25,2	98	32,0	32,0	31,0	31,0
49	33,4	33,4	32,3	32,0	99	25,0	25,0	25,0	25,4
50	27,5	27,5	27,5	27,5	100	25,0	33,3	33,6	32,5

ANEXO E- Índice Menopausal de Kupperman - IMK (TOTAL)

GRUPO I					GRUPO II				
Nº	Inicial	4º	8º	12º	Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	26	16	11	12	51	14	1	1	4
2	38	28	30	21	52	28	21	20	14
3	29	28	13	18	53	28	25	23	32
4	30	17	9	6	54	26	24	16	28
5	21	29	16	15	55	27	18	17	13
6	20	16	8	8	56	12	17	15	4
7	30	22	14	19	57	30	22	13	15
8	16	18	17	7	58	26	19	2	1
9	13	4	2	1	59	29	16	9	3
10	8	7	4	2	60	11	3	3	2
11	20	7	4	14	61	12	16	22	20
12	23	22	20	20	62	23	12	6	16
13	38	37	30	6	63	42	42	27	24
14	13	6	6	4	64	40	29	28	32
15	22	7	4	0	65	33	18	13	7
16	36	25	12	6	66	33	17	17	11
17	37	19	22	24	67	25	13	10	7
18	9	9	7	5	68	30	18	13	11
19	13	7	4	0	69	31	14	7	5
20	23	14	7	20	70	39	23	13	15
21	24	22	26	24	71	16	8	5	0
22	29	7	0	1	72	37	25	26	27
23	29	13	7	7	73	22	9	3	38
24	37	22	32	1	74	26	19	18	15
25	26	5	9	5	75	16	6	4	0
26	13	2	1	1	76	34	17	17	25
27	26	13	21	14	77	27	20	15	9
28	43	23	15	11	78	16	8	10	4
29	14	8	10	10	79	18	8	6	2
30	24	25	24	30	80	21	13	12	16
31	50	35	35	26	81	44	35	21	15
32	24	26	10	6	82	22	10	10	10
33	13	10	14	4	83	23	24	12	10
34	40	24	2	9	84	37	26	18	15
35	24	24	13	9	85	26	28	20	5
36	27	11	2	13	86	27	17	13	13
37	37	9	10	13	87	31	25	6	11
38	7	8	9	7	88	19	12	26	4
39	28	14	17	20	89	17	21	24	21
40	12	9	9	13	90	43	12	13	18
41	14	7	3	13	91	16	17	12	17
42	22	27	29	24	92	25	4	14	9
43	20	20	26	31	93	18	28	21	7
44	28	22	27	19	94	18	16	8	9
45	26	24	11	3	95	3	11	7	4
46	26	13	5	1	96	31	6	4	3
47	20	12	2	2	97	17	29	13	13
48	31	17	7	2	98	20	9	5	6
49	40	17	12	4	99	28	14	14	3
50	45	41	30	25	100	19	16	13	12

ANEXO F - Índice Menopausal de Kupperman - Síntomas Vasomotores

GRUPO I					GRUPO II				
Nº caso	Inicial	4º	8º	12º	Nº caso	Inicial	4º	8º	12º
1	12	4	0	0	51	12	0	0	4
2	12	8	8	4	52	8	4	4	0
3	12	12	4	4	53	12	12	12	12
4	12	8	4	4	54	8	8	4	8
5	8	12	8	0	55	8	4	2	0
6	8	4	4	4	56	0	4	4	0
7	12	12	4	8	57	8	4	0	4
8	4	4	4	0	58	4	0	0	0
9	4	0	0	0	59	8	4	0	0
10	4	4	2	0	60	4	0	0	0
11	8	0	0	8	61	4	8	12	12
12	12	12	12	12	62	12	8	4	12
13	12	12	12	0	63	12	12	4	4
14	8	4	4	4	64	12	8	8	12
15	0	0	0	0	65	12	8	0	0
16	12	8	0	0	66	12	8	4	2
17	12	0	4	4	67	8	4	2	2
18	4	4	4	2	68	12	8	4	2
19	8	4	2	0	69	4	0	0	0
20	12	8	2	12	70	12	8	4	4
21	12	12	12	12	71	4	0	0	0
22	8	0	0	0	72	12	8	8	8
23	8	4	4	4	73	4	0	0	12
24	12	4	12	0	74	8	0	0	0
25	0	0	0	2	75	4	0	0	0
26	8	0	0	0	76	8	0	0	4
27	12	4	8	8	77	8	4	4	2
28	12	4	4	4	78	4	2	4	0
29	4	4	4	4	79	8	4	2	2
30	8	8	4	4	80	12	8	4	12
31	12	8	4	8	81	12	8	4	4
32	4	8	0	0	82	4	0	0	0
33	8	4	0	0	83	12	8	0	0
34	12	12	4	0	84	12	8	4	0
35	12	12	12	8	85	4	8	4	0
36	8	4	0	4	86	12	0	4	4
37	12	4	4	4	87	0	0	0	0
38	0	0	0	0	88	4	4	0	0
39	8	4	4	4	89	12	8	8	4
40	8	8	0	4	90	12	4	12	0
41	8	4	0	8	91	4	0	0	0
42	8	8	4	8	92	4	4	8	4
43	4	4	8	8	93	8	8	4	4
44	4	4	8	4	94	4	0	0	0
45	8	8	4	0	95	0	0	0	0
46	12	4	4	0	96	8	4	4	4
47	12	4	0	0	97	8	8	4	4
48	12	8	4	0	98	12	4	4	0
49	12	8	4	0	99	12	4	4	0
50	12	12	8	8	100	12	8	0	4

ANEXO G - Índice Menopausal de Kupperman - Sintoma Parestesia

GRUPO I					GRUPO II				
Nº caso	Inicial	4º	8º	12º	Nº caso	Inicial	4º	8º	12º
1	0	0	0	0	51	2	1	0	0
2	6	2	2	2	52	2	1	1	0
3	2	1	0	0	53	2	2	1	0
4	2	0	0	0	54	4	4	4	4
5	4	4	2	4	55	2	0	2	4
6	4	4	2	2	56	0	0	0	0
7	1	0	0	0	57	4	2	0	2
8	2	2	2	2	58	4	2	0	0
9	2	2	1	0	59	0	0	0	0
10	1	1	0	0	60	0	0	0	0
11	0	0	0	0	61	0	0	0	0
12	4	4	2	2	62	2	0	0	2
13	0	0	0	0	63	6	6	4	6
14	0	0	0	0	64	4	2	2	2
15	2	0	0	0	65	2	0	0	0
16	2	0	0	0	66	2	0	0	0
17	2	1	0	0	67	2	1	0	0
18	2	2	0	0	68	2	1	1	0
19	0	0	0	0	69	2	1	0	0
20	2	0	0	4	70	2	1	0	0
21	0	0	0	0	71	2	0	0	0
22	3	1	0	0	72	4	2	2	2
23	3	3	3	2	73	2	0	0	2
24	4	6	6	0	74	2	2	2	2
25	0	0	0	4	75	2	0	0	0
26	2	2	0	0	76	4	0	4	2
27	0	1	3	0	77	4	4	0	0
28	4	0	0	0	78	2	0	0	0
29	1	2	2	0	79	0	0	2	0
30	4	4	4	4	80	0	0	2	0
31	6	2	0	0	81	6	4	2	2
32	2	2	0	0	82	6	2	6	6
33	0	0	0	0	83	0	0	0	0
34	4	6	2	0	84	3	1	0	6
35	0	0	0	0	85	2	2	0	0
36	4	0	0	2	86	0	0	0	0
37	4	0	2	0	87	6	4	0	0
38	0	0	0	0	88	2	2	2	0
39	0	0	0	2	89	6	4	2	2
40	0	0	0	0	90	0	0	0	0
41	0	0	2	0	91	0	0	0	0
42	2	4	4	2	92	4	2	2	2
43	2	2	2	4	93	0	0	0	0
44	6	4	2	2	94	2	2	2	2
45	2	2	0	0	95	2	6	0	0
46	2	0	0	0	96	6	2	0	0
47	0	0	0	0	97	2	6	2	2
48	0	0	0	0	98	0	0	0	0
49	6	0	0	0	99	0	0	0	2
50	2	0	0	0	100	0	0	0	0

ANEXO H - Índice Menopausal de Kupperman - Sintoma Insônia

GRUPO I					GRUPO II				
Nº caso	Inicial	4º	8º	12º	Nº caso	Inicial	4º	8º	12º
1	4	2	2	2	51	0	0	0	0
2	6	4	4	4	52	6	6	6	6
3	2	2	0	2	53	6	6	6	6
4	2	1	0	0	54	4	4	4	6
5	2	6	0	4	55	6	6	4	0
6	2	2	0	0	56	6	4	4	2
7	6	2	1	2	57	4	6	4	4
8	4	4	4	2	58	4	6	0	0
9	0	0	0	0	59	6	4	4	0
10	0	0	0	0	60	0	0	0	0
11	0	0	0	2	61	2	6	6	6
12	6	6	6	6	62	2	0	0	0
13	6	6	6	0	63	6	6	6	4
14	0	0	0	0	64	6	6	6	6
15	6	2	0	0	65	0	0	4	0
16	0	0	0	0	66	6	6	6	6
17	4	2	1	2	67	0	0	0	2
18	0	0	0	0	68	2	2	0	2
19	0	0	0	0	69	6	0	0	0
20	2	0	0	0	70	6	3	2	2
21	6	6	6	6	71	0	0	0	0
22	4	2	0	0	72	4	4	4	4
23	4	2	0	0	73	2	0	0	6
24	6	4	4	0	74	2	0	0	0
25	2	4	2	2	75	2	2	2	0
26	0	0	0	0	76	4	0	2	2
27	6	6	6	4	77	6	6	6	4
28	4	0	0	0	78	6	4	2	2
29	0	0	0	0	79	2	0	0	0
30	2	0	2	4	80	2	0	2	2
31	6	6	6	6	81	2	2	1	1
32	0	0	0	0	82	0	0	0	0
33	6	4	4	2	83	4	6	4	0
34	4	0	0	0	84	4	4	2	0
35	6	6	0	0	85	6	4	2	0
36	4	0	0	0	86	0	0	0	0
37	4	0	0	0	87	0	0	0	0
38	2	0	0	0	88	2	2	0	2
39	6	2	4	4	89	6	4	2	2
40	0	0	4	4	90	0	0	2	0
41	0	0	0	0	91	4	4	4	4
42	2	4	4	4	92	0	0	4	2
43	2	4	6	6	93	2	2	2	2
44	4	4	6	6	94	0	0	0	0
45	2	0	0	0	95	0	0		1
46	0	0	0	0	96	6	0	0	0
47	4	4	2	2	97	0	4	0	0
48	4	6	4	0	98	2	2	0	0
49	4	0	4	0	99	2	0	0	0
50	6	6	6	4	100	0	0	0	0

ANEXO I - Índice Menopausal de Kupperman - Sintoma Nervosismo

GRUPO I					GRUPO II				
Nº caso	Inicial	4º	8º	12º	Nº caso	Inicial	4º	8º	12º
1	6	6	6	6	51	0	0	0	0
2	6	6	6	6	52	4	4	2	2
3	6	6	4	6	53	4	2	1	4
4	6	4	4	0	54	4	4	0	4
5	6	6	6	6	55	6	4	4	4
6	4	2	2	0	56	4	4	2	2
7	6	4	4	4	57	4	2	2	2
8	2	4	2	0	58	4	6	0	0
9	2	0	0	0	59	6	4	4	2
10	2	0	0	0	60	0	0	0	0
11	0	6	4	2	61	2	2	0	0
12	0	0	0	0	62	2	2	0	0
13	6	6	6	0	63	6	6	6	6
14	0	0	0	0	64	6	6	6	6
15	6	4	4	0	65	6	4	4	4
16	6	6	6	4	66	4	0	4	2
17	2	2	2	2	67	4	4	4	0
18	0	0	0	0	68	2	1	1	1
19	0	0	0	0	69	6	6	4	2
20	2	0	0	0	70	6	4	2	2
21	2	2	2	0	71	0	0	0	0
22	4	2	0	1	72	4	2	2	4
23	4	2	0	1	73	6	6	0	6
24	6	4	4	0	74	2	2	2	0
25	0	2	0	2	75	6	2	2	0
26	0	0	0	0	76	4	4	2	4
27	4	2	4	2	77	2	0	0	0
28	6	6	2	0	78	0	0	0	0
29	2	0	0	2	79	2	0	0	0
30	2	4	2	6	80	0	0	0	0
31	6	6	6	3	81	6	4	2	2
32	4	4	4	2	82	0	0	0	0
33	0	0	0	0	83	4	6	4	6
34	6	0	0	0	84	6	6	6	0
35	2	2	0	0	85	6	6	6	2
36	4	2	0	2	86	0	0	0	0
37	4	2	0	0	87	0	0	0	0
38	2	2	4	2	88	4	0	0	0
39	4	2	4	4	89	6	2	2	2
40	2	0	2	2	90	4	4	6	6
41	0	0	0	0	91	4	4	4	4
42	0	4	6	0	92	2	2	1	1
43	2	2	2	2	93	4	4	4	4
44	2	2	4	2	94	0	0	0	2
45	0	2	2	0	95	0	4	2	2
46	2	0	0	0	96	2	0	0	0
47	2	2	0	0	97	2	6	4	4
48	6	2	2	0	98	4	2	2	0
49	4	0	4	0	99	4	4	4	0
50	6	6	6	4	100	0	0	0	0

ANEXO J - Índice Menopausal de Kuppermana - Sintoma Melancolia

GRUPO I					GRUPO II				
Nº caso	Inicial	4º	8º	12º	Nº caso	Inicial	4º	8º	12º
1	1	1	0	1	51	0	0	0	0
2	3	3	3	1	52	3	3	3	3
3	3	3	1	3	53	1	0	0	2
4	2	1	1	0	54	1	1	1	1
5	0	0	0	0	55	0	0	1	1
6	0	2	0	0	56	1	1	0	0
7	0	0	1	1	57	3	2	0	1
8	0	0	0	0	58	4	4	0	0
9	1	0	0	0	59	2	0	0	0
10	0	0	0	0	60	1	0	0	0
11	0	1	1	1	61	1	0	0	0
12	0	0	0	0	62	0	0	0	0
13	2	2	1	1	63	0	0	0	0
14	0	0	0	0	64	3	2	2	2
15	3	1	0	0	65	3	2	2	2
16	2	1	0	0	66	1	0	0	0
17	4	4	4	4	67	2	1	1	1
18	0	0	0	0	68	3	2	2	3
19	0	0	0	0	69	2	1	0	0
20	1	0	0	0	70	2	1	0	0
21	0	0	0	0	71	3	2	1	0
22	3	1	0	0	72	2	2	2	2
23	3	1	0	0	73	3	1	0	3
24	2	0	2	0	74	2	2	2	2
25	0	2	0	0	75	0	0	0	0
26	0	0	0	0	76	3	3	3	2
27	0	0	0	0	77	0	0	0	0
28	3	3	0	0	78	0	0	0	0
29	1	0	1	0	79	1	0	0	0
30	0	0	0	2	80	0	0	0	0
31	3	1	3	1	81	3	3	2	0
32	3	3	1	1	82	1	1	0	0
33	0	0	0	0	83	1	2	1	1
34	3	0	0	0	84	0	0	0	3
35	0	0	0	0	85	0	0	0	0
36	2	1	0	1	86	0	0	0	1
37	2	0	0	0	87	0	0	0	0
38	0	1	1	1	88	0	0	0	0
39	2	1	1	1	89	1	1	0	0
40	0	0	0	0	90	1	0	3	0
41	0	0	0	1	91	2	2	0	0
42	0	0	1	1	92	2	2	2	1
43	2	2	1	0	93	3	3	2	2
44	0	1	2	0	94	0	0	0	2
45	0	2	2	2	95	0	0	0	0
46	3	0	0	1	96	0	0	0	0
47	0	0	0	0	97	0	0	0	0
48	3	0	1	1	98	0	1	1	0
49	2	0	0	0	99	2	0	0	0
50	3	3	2	2	100	0		0	0

ANEXO K - Índice Menopausal de Kupperman - Sintoma Vertigem

GRUPO I					GRUPO II				
Nº caso	Inicial	4º	8º	12º	Nº caso	Inicial	4º	8º	12º
1	0	0	0	0	51	0	0	0	0
2	0	0	0	0	52	1	0	0	0
3	0	0	0	0	53	1	1	1	6
4	10	0	0	0	54	0	0	0	0
5	0	0	0	0	55	2	1	1	1
6	0	0	0	0	56	0	1	0	0
7	2	1	1	1	57	0	0	0	0
8	1	1	0	0	58	3	1	0	0
9	0	0	0	0	59	0	0	0	0
10	0	0	0	0	60	2	1	1	0
11	1	0	0	0	61	0	0	0	0
12	0	0	0	0	62	0	0	0	0
13	1	0	0	0	63	1	1	0	0
14	0	0	0	0	64	0	1	0	0
15	0	0	0	0	65	1	0	0	0
16	3	2	0	0	66	0	0	0	0
17	0	0	0	0	67	2	0	1	0
18	0	0	0	0	68	3	0	3	1
19	1	1	0	0	69	1	0	0	0
20	0	0	0	0	70	0	0	0	0
21	0	0	0	0	71	2	1	0	0
22	1	0	0	0	72	2	1	2	2
23	1	0	0	0	73	0	0	0	0
24	1	0	0	0	74	0	0	2	2
25	0	2	0	1	75	0	0	0	0
26	0	0	0	0	76	2	2	0	2
27	0	0	0	0	77	0	0	0	1
28	3	3	3	3	78	0	0	0	0
29	1	0	0	0	79	1	0	0	0
30	2	2	1	2	80	2	1	1	0
31	3	2	0	0	81	3	3	2	0
32	1	1	0	0	82	3	2	0	0
33	0	0	0	0	83	0	0	0	0
34	0	0	0	0	84	3	1	0	0
35	1	1	1	0	85	1	0	0	0
36	1	0	0	1	86	0	0	0	0
37	1	0	0	1	87	0	0	0	0
38	1	0	0	0	88	0	0	0	0
39	1	0	0	0	89	1	1	1	1
40	1	1	2	1	90	0	0	0	0
41	0	0	0	0	91	0	0	0	1
42	0	1	1	1	92	3	3	2	3
43	3	2	0	2	93	0	1	0	0
44	3	3	1	1	94	0	2	2	0
45	0	2	2	2	95	0	0	0	0
46	0	0	0	0	96	3	0	0	0
47	1	1	0	0	97	0	0	0	0
48	0	1	1	0	98	0	0	0	0
49	1	1	1	0	99	0	0	0	1
50	1	1	1	0	100	0	1	0	1

ANEXO L - Índice Menopausal de Kupperman - Sintoma Fraqueza

GRUPO I					GRUPO II				
Nº caso	Inicial	4º	8º	12º	Nº caso	Inicial	4º	8º	12º
1	0	0	0	0	51	0	0	0	0
2	1	1	3	1	52	1	0	1	0
3	1	1	1	1	53	1	1	1	1
4	3	0	0	0	54	2	0	0	2
5	0	0	0	0	55	0	0	0	0
6	0	0	0	0	56	0	0	2	0
7	0	0	0	0	57	2	1	0	1
8	0	0	2	0	58	0	2	0	0
9	1	0	0	0	59	2	0	0	0
10	0	0	0	0	60	0	0	0	0
11	0	0	0	0	61	1	0	0	0
12	0	0	0	0	62	0	0	0	0
13	0	0	0	0	63	1	0	0	0
14	1	0	0	0	64	1	0	0	0
15	0	0	0	0	65	1	0	0	0
16	2	0	0	0	66	0	0	0	0
17	3	1	3	3	67	0	0	0	0
18	0	0	0	0	68	0	0	0	0
19	0	0	0	0	69	0	0	0	0
20	1	0	0	0	70	2	1	0	1
21	1	0	0	0	71	2	2	2	0
22	2	0	0	0	72	2	2	2	2
23	2	0	0	0	73	0	0	0	3
24	0	0	0	0	74	1	3	2	0
25	0	0	0	3	75	0	0	0	0
26	0	0	0	0	76	2	2	2	2
27	0	0	0	0	77	2	2	2	0
28	3	3	2	1	78	0	0	0	0
29	1	0	0	0	79	0	0	0	0
30	2	2	3	2	80	0	0	0	0
31	3	3	0	0	81	1	1	0	0
32	1	1	0	0	82	3	1	0	0
33	0	0	0	0	83	0	0	0	0
34	0	0	0	0	84	0	0	0	0
35	0	0	0	0	85	0	0	0	0
36	1	1	1	1	86	0	0	0	0
37	2	0	2	2	87	0	0	0	2
38	0	0	0	0	88	0	0	0	0
39	2	1	1	1	89	3	3	2	2
40	0	0	0	1	90	0	0	1	0
41	0	0	0	1	91	0	0	0	0
42	1	1	1	1	92	1	1	2	1
43	1	1	1	1	93	0	0	0	0
44	1	1	1	2	94	1	1	0	0
45	0	1	0	1	95	0	0	0	0
46	1	1	0	0	96	0	0	0	1
47	0	0	0	0	97	0	0	0	0
48	1	1	0	0	98	0	0	2	2
49	2	2	0	0	99	1	2	2	3
50	3	3	1	1	100	3	2	2	3

ANEXO M - Índice Menopausal de Kupperman - Sintoma Artralgia

GRUPO I					GRUPO II				
Nº caso	Inicial	4º	8º	12º	Nº caso	Inicial	4º	8º	12º
1	3	3	3	3	51	0	0	1	0
2	3	3	3	3	52	3	3	3	3
3	3	3	3	3	53	1	1	1	1
4	2	2	1	0	54	3	3	3	3
5	1	1	0	1	55	3	3	3	3
6	2	2	0	2	56	0	0	0	0
7	3	3	3	3	57	3	2	2	1
8	3	3	3	3	58	2	1	1	0
9	1	1	0	0	59	3	0	1	0
10	0	1	1	1	60	3	1	1	2
11	0	2	1	1	61	0	0	0	0
12	0	0	0	0	62	1	0	1	1
13	2	2	2	2	63	3	3	3	3
14	3	2	2	0	64	2	2	2	3
15	0	0	0	0	65	3	2	3	1
16	3	2	2	0	66	2	2	2	1
17	3	3	3	3	67	3	2	2	2
18	2	2	2	2	68	3	3	2	2
19	2	1	1	0	69	3	3	3	2
20	2	2	2	2	70	3	3	3	3
21	2	2	3	3	71	2	2	2	0
22	0	0	0	0	72	2	1	1	0
23	0	0	0	0	73	1	0	2	3
24	2	1	2	1	74	2	3	2	3
25	3	3	3	0	75	1	1	0	0
26	3	0	1	1	76	2	2	3	3
27	3	0	0	0	77	3	3	3	2
28	3	3	3	3	78	3	2	3	2
29	1	2	2	3	79	1	1	1	0
30	1	1	3	3	80	3	3	2	2
31	3	3	3	3	81	3	3	2	3
32	3	3	1	1	82	3	2	2	2
33	3	2	2	1	83	2	2	3	3
34	3	2	2	0	84	3	3	2	2
35	3	3	0	0	85	3	3	3	3
36	2	2	0	1	86	0	1	0	0
37	3	2	3	3	87	1	0	1	3
38	2	3	3	3	88	3	3	2	2
39	2	2	2	2	89	3	3	3	3
40	0	0	0	0	90	0	0	1	1
41	3	2	2	1	91	2	2	1	2
42	2	2	2	1	92	2	3	3	3
43	1	1	1	1	93	0	0	0	0
44	3	2	2	1	94	3	2	1	2
45	0	3	3	1	95	0	0	0	0
46	2	2	2	0	96	3	0	0	0
47	0	0	0	0	97	3	2	2	2
48	0	0	0	0	98	1	1	0	0
49	3	3	3	3	99	3	3	3	3
50	3	3	3	3	100	1	3	3	3

ANEXO N - Índice Menopausal de Kupperman - Sintoma Cefaléia										
GRUPO I						GRUPO II				
Nº caso	Inicial	4º	8º	12º		Nº caso	Inicial	4º	8º	12º
1	0	0	0	0		51	0	0	0	0
2	0	0	0	0		52	0	0	0	0
3	0	0	0	0		53	0	0	0	0
4	0	0	0	0		54	0	0	0	0
5	0	0	0	0		55	0	0	0	0
6	0	0	0	0		56	0	0	0	0
7	0	0	0	0		57	0	0	0	0
8	0	0	0	0		58	0	0	0	0
9	0	0	0	0		59	0	0	0	0
10	1	1	1	1		60	0	0	0	0
11	3	2	0	0		61	0	0	0	0
12	0	0	0	0		62	2	0	0	0
13	3	3	3	3		63	1	2	2	1
14	0	0	0	0		64	3	2	2	1
15	1	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	1	1	0
17	3	3	3	3		67	1	0	0	0
18	1	1	1	1		68	1	0	0	0
19	1	0	0	0		69	2	0	0	0
20	1	1	1	0		70	1	1	1	2
21	1	0	3	3		71	0	0	0	0
22	2	0	0	0		72	0	0	0	1
23	2	0	0	0		73	3	0	0	1
24	0	0	0	0		74	2	3	3	3
25	0	0	0	0		75	1	1	0	0
26	0	0	0	0		76	3	3	0	2
27	0	0	0	0		77	1	0	0	0
28	1	0	0	0		78	1	0	1	0
29	1	0	1	1		79	1	1	0	0
30	1	2	3	3		80	0	1	1	0
31	3	1	3	1		81	2	1	1	0
32	3	2	2	1		82	0	0	0	0
33	0	0	0	0		83	0	0	0	0
34	3	3	1	0		84	3	1	1	1
35	0	0	0	0		85	0	0	0	0
36	1	1	1	1		86	0	0	0	0
37	0	0	1	1		87	0	0	0	0
38	0	0	1	1		88	1	0	0	0
39	2	1	0	2		89	2	2	1	3
40	0	0	0	1		90	0	0	0	0
41	1	0	0	0		91	1	1	1	0
42	0	0	0	0		92	3	3	2	3
43	1	0	0	1		93	2	1	1	1
44	1	1	0	0		94	2	2	1	0
45	1	2	2	2		95	1	1	1	1
46	0	0	0	0		96	3	0	0	0
47	1	1	0	0		97	0	0	0	0
48	1	0	0	0		98	0	0	0	0
49	2	0	1	0		99	2	1	1	0
50	3	1	1	1		100	3	0	0	0

ANEXO O - Índice Menopausal de Kupperman - Sintoma Palpitação

GRUPO I					GRUPO II				
Nº caso	Inicial	4º	8º	12º	Nº caso	Inicial	4º	8º	12º
1	0	0	0	0	51	0	0	0	0
2	0	0	0	0	52	0	0	0	0
3	0	0	0	0	53	0	0	0	0
4	0	0	0	0	54	0	0	0	0
5	0	0	0	0	55	0	0	0	0
6	0	0	0	0	56	0	0	0	0
7	0	0	0	0	57	0	0	0	0
8	0	0	0	0	58	0	0	0	0
9	0	0	0	0	59	0	0	0	0
10	0	0	0	0	60	0	0	0	0
11	0	0	0	0	61	0	0	0	0
12	0	0	0	0	62	1	1	1	1
13	3	3	0	0	63	3	3	0	0
14	1	0	0	0	64	1	0	0	0
15	2	0	0	0	65	1	0	0	0
16	6	6	4	2	66	2	0	0	0
17	2	2	2	2	67	1	0	0	0
18	0	0	0	0	68	0	0	0	0
19	1	1	1	0	69	3	1	0	1
20	3	3	2	2	70	3	1	1	1
21	0	0	0	0	71	0	0	0	0
22	0	0	0	0	72	3	2	2	0
23	0	0	0	0	73	1	2	1	1
24	2	0	1	0	74	2	1	0	0
25	0	0	0	1	75	0	0	0	0
26	0	0	0	0	76	1	0	0	2
27	0	0	0	0	77	0	0	0	0
28	2	1	1	0	78	0	0	0	0
29	1	0	0	0	79	1	1	0	0
30	0	0	0	0	80	1	0	0	0
31	2	2	0	0	81	3	3	3	2
32	2	1	1	0	82	1	1	1	1
33	0	0	0	1	83	0	0	0	0
34	2	0	2	0	84	0	0	0	0
35	0	0	0	0	85	2	3	3	0
36	0	0	0	0	86	0	0	2	0
37	2	1	0	0	87	0	0	0	0
38	0	0	0	0	88	0	0	0	0
39	1	1	1	1	89	3	2	2	2
40	0	0	1	0	90	0	0	1	0
41	1	1	1	1	91	0	2	2	2
42	1	1	2	2	92	0	2	1	1
43	2	2	1	2	93	0	0	0	0
44	0	0	1	1	94	2	2	1	2
45	0	1	0	0	95	0	0	0	0
46	2	0	0	0	96	0	0	0	0
47	0	0	0	0	97	0	0	0	0
48	2	0	0	0	98	0	0	0	0
49	2	0	1	1	99	1	0	0	0
50	3	3	1	1	100	0	0	0	0

ANEXO P - Índice Menopausal de Kupperman - Sintoma Formigamento										
GRUPO I						GRUPO II				
Nº caso	Inicial	4º	8º	12º		Nº caso	Inicial	4º	8º	12º
1	0	0	0	0		51	0	0	0	0
2	0	0	0	0		52	0	0	0	0
3	0	0	0	0		53	0	0	0	0
4	0	0	0	0		54	0	0	0	0
5	0	0	0	0		55	0	0	0	0
6	0	0	0	0		56	0	0	0	0
7	0	0	0	0		57	0	0	0	0
8	0	0	0	0		58	0	0	0	0
9	0	0	0	0		59	0	1	0	0
10	0	0	0	0		60	0	0	0	0
11	0	1	1	0		61	0	0	0	0
12	1	0	0	0		62	1	1	0	0
13	3	3	0	0		63	3	3	2	0
14	0	0	0	0		64	2	0	0	0
15	2	0	0	0		65	4	2	0	0
16	0	0	0	0		66	2	0	0	0
17	2	1	0	1		67	2	1	0	0
18	0	0	0	0		68	2	1	0	0
19	0	0	0	0		69	2	2	0	0
20	0	0	0	0		70	2	0	0	0
21	0	0	0	0		71	1	1	0	0
22	2	1	0	0		72	2	1	1	2
23	2	1	0	0		73	0	0	0	1
24	2	3	1	0		74	3	3	3	3
25	0	0	0	0		75	0	0	0	0
26	0	0	0	0		76	1	1	1	0
27	3	3	3	0		77	1	1	0	0
28	2	0	0	0		78	0	0	0	0
29	1	0	0	0		79	1	1	1	0
30	2	2	2	2		80	1	0	0	0
31	3	2	1	1		81	3	3	2	1
32	1	1	1	1		82	1	1	1	1
33	0	0	0	0		83	0	0	0	0
34	3	1	1	0		84	3	2	3	3
35	0	0	0	1		85	2	2	2	0
36	0	0	0	0		86	0	0	0	0
37	3	0	0	0		87	0	0	0	0
38	0	2	0	0		88	0	0	1	0
39	0	0	0	0		89	3	2	1	1
40	1	0	0	0		90	0	0	0	0
41	1	0	0	1		91	2	1	0	0
42	1	1	0	1		92	2	3	1	2
43	1	2	0	0		93	0	0	0	0
44	1	1	1	0		94	2	1	1	1
45	0	1	1	0		95	0	0	0	0
46	2	0	0	0		96	0	0	0	0
47	0	0	0	0		97	2	3	1	1
48	0	0	0	0		98	0	0	0	0
49	2	2	1	0		99	1	0	0	0
50	3	3	1	1		100	0	0	0	0

ANEXO Q - Inventário Satisfação Sexual (GRISS) TOTAL								
GRUPO I				GRUPO II				
Inicial	4º	8º	12º	Nº	Inicial	4º	8º	12º
46	47	50	49	51	44	44	43	11
42	48	41	29	52	46	46	25	7
51	51	50	30	53	44	45	21	18
46	44	44	42	54	46	44	44	44
33	28	32	25	55	37	42	32	10
44	44	43	43	56	43	47	53	51
0	0	0	0	57	55	55	55	54
48	50	53	51	58	54	54	49	49
40	41	40	39	59	55	54	51	51
44	44	43	41	60	45	46	46	47
45	45	46	45	61	46	47	50	50
43	44	43	43	62	0	0	0	0
46	46	40	10	63	8	0	0	15
41	41	41	40	64	43	43	42	43
1	1	1	1	65	0	0	0	0
0	0	0	0	66	47	48	48	47
0	0	0	0	67	0	0	0	0
45	45	45	45	68	0	0	0	0
47	47	46	42	69	47	49	48	46
28	24	26	28	70	50	51	50	46
43	43	22	21	71	50	45	9	9
43	43	47	45	72	46	45	44	19
50	48	49	48	73	44	47	22	44
55	56	30	32	74	43	52	52	51
50	47	43	48	75	45	46	48	37
42	44	43	43	76	43	44	47	44
42	43	43	43	77	0	0	0	0
54	53	53	53	78	0	0	0	0
51	52	49	48	79	43	45	43	44
47	46	46	47	80	46	44	45	37
43	44	36	36	81	43	40	43	45
50	50	48	48	82	47	47	48	33
43	43	43	44	83	43	44	44	43
44	44	44	10	84	36	36	41	37
44	44	41	40	85	37	32	36	37
54	53	55	55	86	39	40	39	39
45	49	48	45	87	45	49	48	49
54	54	54	54	88	51	52	52	52
49	43	42	42	89	46	46	45	44
48	47	47	48	90	56	55	55	53
11	9	10	7	91	51	50	50	49
44	53	54	54	92	51	55	54	54
46	54	56	54	93	53	53	54	54
54	54	53	55	94	45	45	45	45
0	0	0	0	95	44	44	42	40
0	0	0	0	96	44	41	41	42
40	40	40	39	97	42	42	40	40
7	7	7	7	98	45	44	43	42
39	13	9	7	99	41	41	41	27
50	50	51	51	100	43	43	42	40

ANEXO Q.1 - (Pergunta 1) - GRUPO I						GRUPO II				
Você sente desinteresse por sexo?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	0	0	0	0		51	2	2	2	2
2	2	2	2	2		52	1	1	1	2
3	2	2	2	2		53	1	2	2	2
4	2	2	2	2		54	2	2	2	2
5	2	2	2	2		55	1	1	1	2
6	2	2	2	2		56	1	1	1	1
7	0	0	0	0		57	2	2	2	2
8	2	2	2	2		58	2	2	2	2
9	2	2	2	2		59	2	2	2	2
10	2	2	2	2		60	2	2	2	2
11	1	1	1	1		61	2	2	2	2
12	2	2	2	2		62	0	0	0	0
13	1	1	1	1		63	0	0	0	0
14	1	1	1	1		64	2	2	2	2
15	1	1	1	1		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	2	2	2	2		68	0	0	0	0
19	2	2	1	1		69	2	2	2	2
20	1	0	0	1		70	1	1	1	1
21	1	1	2	2		71	1	1	1	1
22	1	1	2	2		72	1	1	1	1
23	2	2	2	2		73	1	2	1	1
24	1	2	2	2		74	1	2	2	2
25	2	1	1	2		75	2	2	1	1
26	2	2	2	2		76	2	2	2	2
27	1	1	1	1		77	0	0	0	0
28	1	1	1	1		78	0	0	0	0
29	2	2	2	2		79	2	2	2	2
30	2	2	2	2		80	1	1	1	1
31	1	1	1	1		81	1	1	2	2
32	2	2	2	2		82	1	1	2	2
33	1	1	1	1		83	2	2	2	2
34	2	2	2	2		84	0	0	0	0
35	2	2	2	2		85	0	0	0	0
36	1	1	2	2		86	2	1	2	2
37	2	2	2	1		87	1	1	1	1
38	1	1	1	1		88	2	2	1	1
39	2	2	2	2		89	1	1	1	1
40	2	2	2	2		90	2	2	2	1
41	1	1	1	1		91	2	2	2	2
42	1	1	2	2		92	2	1	1	1
43	2	2	2	2		93	1	1	1	1
44	2	2	2	2		94	1	1	1	1
45	0	0	0	0		95	1	1	1	1
46	0	0	0	0		96	1	1	1	1
47	1	1	1	1		97	1	1	1	1
48	1	1	1	1		98	1	1	1	1
49	2	2	2	2		99	1	1	1	2
50	2	2	2	2		100	2	2	2	2

ANEXO Q.2 - Pergunta 2 GRUPO I					GRUPO II					
Você pergunta ao seu parceiro o que ele gosta ou não na vida sexual de vocês?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	0	0	0	0		51	2	2	2	2
2	2	2	2	2		52	2	2	1	1
3	2	2	2	2		53	1	1	1	2
4	2	2	2	2		54	2	2	1	1
5	2	2	2	2		55	1	2	2	2
6	1	1	1	1		56	1	1	1	2
7	0	0	0	0		57	2	2	2	2
8	1	1	1	1		58	2	2	2	2
9	2	2	2	1		59	2	2	2	2
10	1	1	1	1		60	2	2	2	2
11	2	2	2	2		61	1	1	1	1
12	1	1	1	1		62	0	0	0	0
13	2	2	2	2		63	0	0	0	0
14	2	2	2	2		64	1	1	1	1
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	1	1	1	1		68	0	0	0	0
19	2	2	2	2		69	2	2	2	2
20	2	2	2	2		70	2	2	2	2
21	1	1	1	1		71	2	2	2	2
22	2	2	1	1		72	2	2	2	2
23	2	2	2	2		73	2	2	2	2
24	2	2	2	2		74	2	2	2	2
25	2	2	2	2		75	2	2	2	2
26	1	1	1	1		76	2	2	2	2
27	2	2	2	2		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	2	2	2	2		79	1	1	1	1
30	2	2	2	2		80	1	1	1	1
31	2	2	2	2		81	2	2	2	2
32	2	2	2	2		82	2	2	2	2
33	1	1	1	1		83	1	1	1	1
34	1	1	1	1		84	0	0	1	1
35	2	2	2	2		85	0	0	1	1
36	2	2	2	2		86	1	2	2	2
37	2	2	2	2		87	2	2	2	2
38	2	2	2	2		88	2	2	2	2
39	2	2	2	2		89	2	2	2	2
40	2	2	2	2		90	2	2	2	2
41	1	1	1	2		91	2	2	2	2
42	2	1	2	1		92	2	2	2	2
43	2	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	1	1	1	1
45	0	0	0	0		95	2	2	2	2
46	0	0	0	0		96	2	2	2	2
47	2	2	2	2		97	2	2	2	2
48	2	2	2	2		98	1	1	1	1
49	2	2	2	2		99	2	2	2	2
50	2	2	2	2		100	2	2	2	2

ANEXO Q.3 - Pergunta 3 - GRUPO I					GRUPO II					
Existem semanas em que vocês não tem nenhuma relação sexual?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	0	0	0	0		51	2	2	2	2
2	2	2	2	2		52	2	2	1	1
3	2	2	2	2		53	2	2	2	2
4	2	0	0	1		54	1	2	2	2
5	1	2	2	2		55	2	2	2	2
6	2	2	2	2		56	1	1	2	2
7	0	0	0	0		57	2	2	2	2
8	2	2	2	2		58	2	2	2	2
9	1	1	1	1		59	2	2	2	2
10	1	1	1	1		60	2	2	2	2
11	1	1	1	1		61	2	2	2	2
12	2	2	1	1		62	0	0	0	0
13	1	1	1	1		63	0	0	0	0
14	1	1	1	1		64	2	2	2	2
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	2	2	2	2		68	0	0	0	0
19	1	1	1	1		69	2	2	2	2
20	1	1	1	2		70	2	2	2	2
21	2	2	2	2		71	2	1	1	1
22	1	1	2	2		72	1	1	2	2
23	2	2	2	2		73	2	1	1	1
24	2	2	2	2		74	1	1	1	1
25	2	2	2	2		75	1	1	1	1
26	2	2	2	2		76	2	2	2	2
27	1	1	2	1		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	2	2	1	1		79	2	2	2	2
30	2	2	2	2		80	1	1	2	2
31	1	2	2	2		81	1	1	2	2
32	2	2	2	2		82	1	1	1	1
33	2	2	2	2		83	2	2	2	2
34	2	2	2	2		84	1	1	1	1
35	2	2	2	2		85	1	1	2	2
36	2	2	2	2		86	1	1	1	1
37	2	2	2	1		87	1	1	1	2
38	2	2	2	2		88	2	2	2	2
39	2	1	2	2		89	1	1	1	1
40	1	1	1	1		90	2	2	2	2
41	2	1	1	1		91	2	1	2	1
42	1	1	2	2		92	2	2	2	2
43	2	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	1	1	1	1
45	0	0	0	0		95	2	2	1	1
46	0	0	0	0		96	1	1	1	2
47	1	1	1	1		97	1	1	1	1
48	2	2	2	2		98	1	1	1	1
49	2	2	2	2		99	1	1	1	1
50	2	2	2	2		100	2	2	1	1

ANEXO Q.4 - Pergunta 4 - GRUPO I						GRUPO II				
Você se Excita facilmente?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	1	1	2	2		51	1	1	1	2
2	1	2	2	2		52	2	2	1	1
3	2	2	2	2		53	2	1	1	1
4	2	2	2	2		54	1	2	2	2
5	2	2	2	2		55	2	2	2	2
6	2	2	1	1		56	1	1	1	1
7	0	0	0	0		57	2	2	2	2
8	2	2	2	2		58	2	2	2	2
9	1	1	1	1		59	2	2	2	2
10	1	1	1	1		60	2	2	2	2
11	2	2	2	1		61	2	2	2	2
12	1	2	2	2		62	0	0	0	0
13	2	2	2	2		63	0	0	0	0
14	2	2	2	2		64	1	1	1	1
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	1	1	1	1
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	1	1	1	1		68	0	0	0	0
19	1	1	2	2		69	2	2	1	1
20	2	2	2	2		70	2	2	2	2
21	1	2	2	2		71	2	2	2	2
22	2	2	2	2		72	2	2	2	2
23	2	2	2	2		73	2	2	2	2
24	2	2	2	2		74	2	2	2	2
25	2	2	2	2		75	2	2	2	2
26	1	1	1	1		76	2	2	2	2
27	2	2	2	2		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	2	2	2	2		79	2	2	2	2
30	2	2	2	2		80	2	2	1	1
31	2	2	2	2		81	2	1	2	2
32	2	2	2	2		82	1	1	2	2
33	1	1	1	1		83	2	2	2	2
34	1	1	1	1		84	1	1	2	2
35	2	2	2	2		85	2	1	2	2
36	2	2	2	1		86	1	1	1	1
37	1	2	1	1		87	2	2	2	2
38	2	2	2	2		88	2	2	2	2
39	2	2	1	1		89	2	2	2	2
40	2	2	2	2		90	2	2	2	1
41	2	2	2	2		91	2	2	2	2
42	2	2	2	2		92	2	2	2	2
43	2	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	2	2	2	2
45	0	0	0	0		95	2	2	2	2
46	0	0	0	0		96	2	2	2	2
47	1	1	1	1		97	2	2	2	2
48	2	2	2	2		98	2	2	2	2
49	1	1	1	1		99	1	1	1	2
50	2	2	2	2		100	1	1	2	2

ANEXO Q.5 - Pergunta 5 - GRUPO I						GRUPO II				
Você está satisfeita com a duração das carícias iniciais antes da penetração?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	1	1	1	1
2	2	2	2	2		52	1	1	1	1
3	2	2	2	2		53	1	1	1	1
4	2	2	2	2		54	2	2	2	2
5	2	2	2	2		55	2	2	2	2
6	1	1	1	1		56	1	1	2	2
7	0	0	0	0		57	2	2	2	2
8	2	2	2	2		58	2	2	2	2
9	1	1	1	1		59	2	2	2	2
10	1	1	1	1		60	2	2	2	2
11	2	2	2	2		61	1	1	1	2
12	1	1	1	1		62	0	0	0	0
13	1	1	1	1		63	0	0	0	0
14	1	1	1	1		64	1	1	1	1
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	1	1	1	2		68	0	0	0	0
19	2	2	2	2		69	1	1	1	2
20	2	2	2	1		70	1	2	2	2
21	1	1	1	1		71	2	2	2	2
22	1	1	1	1		72	2	2	2	1
23	2	1	1	1		73	1	1	1	1
24	2	2	2	2		74	1	2	2	2
25	1	1	1	1		75	2	2	2	2
26	1	1	1	1		76	2	2	1	1
27	2	2	1	1		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	2	2	2	2		79	1	1	1	1
30	2	2	2	2		80	1	1	1	1
31	2	2	2	2		81	1	1	2	2
32	2	2	2	2		82	2	2	2	2
33	1	1	1	1		83	1	1	1	1
34	1	1	1	1		84	2	2	2	1
35	1	1	1	1		85	2	1	1	1
36	1	1	2	2		86	1	1	1	1
37	1	2	2	1		87	2	2	2	2
38	2	2	2	2		88	2	2	2	2
39	2	2	1	1		89	2	2	2	2
40	1	1	1	1		90	2	2	2	2
41	1	1	1	1		91	2	1	1	2
42	2	2	2	2		92	2	2	2	2
43	2	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	2	2	2	2
45	0	0	0	0		95	1	1	1	1
46	0	0	0	0		96	1	1	1	1
47	1	1	1	1		97	1	1	1	1
48	2	2	2	2		98	2	2	2	2
49	1	2	2	2		99	1	1	1	1
50	1	1	1	1		100	1	1	2	1

ANEXO Q.6 - Pergunta 6 - GRUPO I					GRUPO II					
Você acha que sua vagina é tão apertada que o pênis do seu parceiro não pode entrar?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	1		51	2	2	2	2
2	2	2	2	2		52	2	2	2	1
3	2	2	2	2		53	2	2	2	2
4	1	1	2	2		54	1	1	1	1
5	2	2	2	2		55	1	1	1	
6	2	2	2	2		56	1	2	2	2
7	0	0	0	0		57	2	2	2	2
8	1	2	2	2		58	2	2	2	2
9	2	2	2	2		59	2	2	2	2
10	2	2	2	2		60	2	2	2	2
11	2	2	2	2		61	2	2	2	2
12	2	2	2	2		62	0	0	0	0
13	2	2	2	2		63	0	0	0	0
14	2	2	2	2		64	2	2	2	2
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	2	2	2	2		68	0	0	0	0
19	2	2	2	2		69	2	2	2	2
20	2	2	2	2		70	2	2	2	2
21	2	2	2	2		71	2	2	2	1
22	2	2	2	2		72	2	2	2	1
23	2	2	2	2		73	1	1	1	1
24	2	2	2	2		74	2	2	2	2
25	1	1	1	2		75	2	2	2	2
26	2	2	2	2		76	2	2	2	2
27	2	2	2	2		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	1	2	2	2		79	2	2	2	2
30	2	2	2	2		80	1	1	1	1
31	2	2	2	2		81	2	2	2	2
32	2	2	2	2		82	2	2	2	2
33	2	2	2	2		83	2	2	2	2
34	1	1	1	1		84	1	1	1	1
35	2	2	2	2		85	1	1	1	1
36	2	2	2	2		86	2	1	1	1
37	2	2	2	2		87	2	2	2	2
38	2	2	2	2		88	2	2	2	2
39	2	1	1	1		89	2	2	2	2
40	2	2	2	2		90	2	2	2	2
41	1	1	1	1		91	2	2	2	2
42	1	2	2	2		92	2	2	2	2
43	1	1	2	2		93	2	2	2	2
44	2	1	1	1		94	2	2	2	2
45	0	0	0	0		95	2	2	2	2
46	0	0	0	0		96	1	1	1	1
47	2	2	2	2		97	2	2	2	2
48	2	2	2	2		98	2	2	2	2
49	2	2		2		99	2	2	2	1
50	2	2	2	2		100	2	2	1	1

ANEXO Q.7 - Pergunta 7 - GRUPO I						GRUPO II				
Você tenta evitar sexo com seu parceiro?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	1	2	2	2		51	1	1	1	1
2	2	2	2	2		52	2	2	2	2
3	2	2	2	2		53	2	2	2	2
4	2	2	2	2		54	1	2	2	2
5	2	2	1	1		55	2	2	2	2
6	2	2	2	2		56	2	2	2	2
7	0	0	0	0		57	2	2	2	2
8	2	2	2	2		58	2	2	2	2
9	2	2	2	2		59	2	2	2	2
10	2	2	2	2		60	2	2	2	2
11	2	2	2	2		61	2	2	2	2
12	2	2	2	2		62	0	0	0	0
13	1	1	1	1		63	0	0	0	1
14	2	2	2	2		64	2	2	2	2
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	2	2	2	2		68	0	0	0	0
19	2	2	2	2		69	2	2	2	2
20	2	2	2	2		70	2	2	2	2
21	2	2	2	2		71	2	2	2	2
22	1	1	2	2		72	1	2	1	1
23	2	2	2	2		73	2	2	2	2
24	2	2	2	2		74	2	2	2	2
25	1	1	1	1		75	2	2	2	2
26	2	2	2	2		76	1	2	2	2
27	1	1	1	2		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	2	2	2	2		79	2	2	2	2
30	2	2	2	2		80	1	2	2	2
31	1	1	1	1		81	1	1	1	1
32	2	2	2	2		82	2	2	2	2
33	2	2	2	2		83	2	2	2	2
34	2	2	2	2		84	2	2	2	2
35	2	2	2	2		85	1	1	1	1
36	2	2	2	2		86	1	2	1	1
37	2	2	2	2		87	2	2	2	2
38	2	2	2	2		88	2	2	2	2
39	2	1	1	1		89	1	1	1	1
40	2	2	2	2		90	2	2	2	2
41	2	2	2	2		91	2	2	2	1
42	1	2	2	2		92	1	2	2	2
43	1	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	2	2	2	2
45	0	0	0	0		95	2	2	2	2
46	0	0	0	0		96	1	1	1	1
47	1	1	1	1		97	2	2	2	2
48	2	2	2	2		98	2	2	2	1
49	2	2	2	2		99	2	2	2	1
50	2	2	2	2		100	2	2	2	2

ANEXO Q.8 - Pergunta 8 - GRUPO I					GRUPO II					
Você consegue ter orgasmo com seu parceiro?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	1	1	1	1
2	2	2	2	2		52	1	1	1	1
3	1	1	1	1		53	1	1	2	2
4	1	1	2	2		54	1	1	2	1
5	1	1	1	1		55	2	2	2	2
6	1	1	1	1		56	1	2	2	2
7	0	0	0	0		57	2	2	2	2
8	2	2	2	2		58	2	2	1	1
9	1	1	1	1		59	2	2	1	1
10	1	1	1	1		60	2	2	2	2
11	2	2	2	2		61	1	1	1	1
12	1	1	1	1		62	0	0	0	0
13	2	2	2	2		63	2	2	2	2
14	2	2	2	2		64	2	2	2	2
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	1	1	1	1		68	1	1	1	1
19	2	2	2	1		69	1	1	1	1
20	1	1	1	1		70	2	2	2	2
21	2	2	2	2		71	2	2	2	2
22	1	1	1	1		72	2	2	2	2
23	2	2	2	1		73	2	2	2	2
24	2	2	2	2		74	1	2	2	2
25	2	2	2	2		75	2	2	2	2
26	1	1	1	1		76	2	2	2	1
27	2	2	2	2		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	2	2	2	2		79	1	1	1	1
30	1	1	1	1		80	2	2	2	2
31	2	2	2	2		81	2	2	1	1
32	2	2	2	2		82	2	2	2	2
33	1	1	1	1		83	1	1	1	1
34	1	1	1	1		84	1	1	1	1
35	1	1	1	1		85	1	1	1	1
36	2	2	2	2		86	1	1	1	1
37	1	2	2	1		87	2	2	2	2
38	2	2	2	2		88	2	2	2	2
39	2	1	1	1		89	2	2	2	2
40	2	2	2	2		90	2	2	2	2
41	2	2	2	2		91	1	1	1	1
42	2	2	2	2		92	2	2	2	2
43	2	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	1	1	1	1
45	0	0	0	0		95	1	1	1	1
46	0	0	0	0		96	2	2	2	2
47	1	1	1	1		97	1	1	1	1
48	2	2	2	2		98	1	1	1	1
49	1	1	1	1		99	1	1	1	1
50	1	1	1	1		100	1	1	1	1

ANEXO Q.9 - Pergunta 9 - GRUPO I					GRUPO II					
Você gosta de abraçar e acariciar o corpo de seu parceiro?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	2	1	1	1
2	2	2	2	2		52	1	1	1	1
3	2	2	2	2		53	1	1	1	1
4	1	1	1	1		54	2	2	1	1
5	1	1	2	1		55	2	2	2	2
6	1	1	1	1		56	1	1	2	2
7	0	0	0	0		57	2	2	2	2
8	1	1	2	2		58	2	2	1	1
9	1	1	1	1		59	2	2	1	1
10	1	1	1	1		60	1	1	1	1
11	2	2	2	2		61	1	1	1	1
12	1	1	1	1		62	0	0	0	0
13	2	2	2	2		63	2	2	2	2
14	2	2	2	2		64	1	1	1	1
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	1	1	1	1
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	1	1	1	1		68	2	2	2	2
19	1	1	1	1		69	1	1	1	1
20	2	2	2	2		70	2	2	2	2
21	1	1	1	1		71	2	2	2	
22	2	2	1	2		72	2	2	2	2
23	2	1	1	1		73	1	1	1	1
24	2	2	2	2		74	1	2	2	2
25	2	2	2	2		75	2	2	2	2
26	1	1	1	1		76	1	1	1	1
27	2	2	2	2		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	2	2	2	2		79	1	1	1	1
30	1	1	1	1		80	1	1	1	1
31	2	2	2	2		81	1	1	1	1
32	2	2	2	2		82	2	2	2	2
33	1	1	1	1		83	1	1	1	1
34	1	1	1	1		84	1	1	1	1
35	1	1	1	1		85	1	1	2	2
36	2	2	2	2		86	1	1	1	1
37	1	2	2	1		87	2	2	2	2
38	2	2	2	2		88	1	1	1	1
39	2	1	1	1		89	2	2	2	2
40	2	2	2	2		90	2	2	2	2
41	2	2	2	2		91	2	2	2	2
42	2	2	2	2		92	2	2	2	2
43	2	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	1	1	1	1
45	0	0	0	0		95	1	1	1	1
46	0	0	0	0		96	2	2	2	2
47	1	1	1	1		97	1	1	1	1
48	2	2	2	2		98	1	1	1	1
49	1	1	1	1		99	1	1	1	1
50	1	1	1	1		100	1	1	1	1

ANEXO Q.10 - Pergunta 10 - GRUPO I					GRUPO II					
Você acha satisfatória sua vida sexual com seu parceiro?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	1	1	1	1
2	2	2	2	2		52	1	1	1	1
3	1	1	1	1		53	1	1	1	1
4	2	2	2	2		54	1	2	1	1
5	1	1	1	1		55	1	2	2	2
6	1	1	1	1		56	1	2	2	2
7	2	2	2	2		57	2	2	2	2
8	2	2	2	2		58	2	2	1	1
9	1	1	1	1		59	2	2	2	2
10	1	1	1	1		60	1	1	1	2
11	2	2	2	2		61	1	1	2	2
12	1	1	1	1		62	0	0	0	0
13	1	1	1	1		63	2	2	2	2
14	1	1	1	1		64	2	2	2	2
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	1	1	1	1
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	1	1	1	1		68	2	2	2	2
19	1	1	1	1		69	1	1	1	1
20	1	1	1	1		70	2	2	2	2
21	1	1	1	1		71	2	2	2	2
22	2	2	2	2		72	2	2	2	1
23	1	1	1	1		73	1	1	2	2
24	2	2	2	2		74	1	1	1	1
25	2	1	2	2		75	1	1	2	1
26	1	2	1	1		76	2	2	1	2
27	2	2	2	2		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	2	2	2	2		79	1	2	2	1
30	1	1	1	1		80	2	2	2	2
31	2	2	2	2		81	2	2	2	2
32	1	1	1	1		82	2	2	1	1
33	1	1	1	1		83	1	1	1	1
34	1	1	1	1		84	1	1	1	1
35	1	1	1	1		85	2	2	1	1
36	2	2	2	2		86	1	1	1	1
37	1	1	1	1		87	1	2	2	2
38	2	2	2	2		88	2	2	2	2
39	1	1	2	2		89	1	1	2	2
40	2	2	2	2		90	2	2	2	2
41	2	2	2	2		91	2	2	2	2
42	2	2	2	2		92	2	2	2	2
43	2	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	1	1	1	1
45	1	1	1	1		95	1	1	2	2
46	0	0	0	0		96	2	2	2	2
47	1	1	1	1		97	1	1	1	1
48	2	2	2	2		98	2	2	2	2
49	1					99	1	1	1	1
50	1	1	1	1		100	1	1	1	1

ANEXO Q.11 - Pergunta 11 - GRUPO I						GRUPO - II				
É possível colocar o seu dedo na sua vagina sem desconforto?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	1	1	1	1
2	1	1	1	1		52	2	2	2	2
3	2	2	2	2		53	2	2	2	2
4	2	2	2	2		54	1	1	1	1
5	2	2	2	2		55	2	2	2	2
6	1	2	2	1		56	1	2	2	2
7	2	2	2	2		57	2	2	2	2
8	2	2	2	2		58	2	2	2	2
9	1	1	1	1		59	2	2	2	2
10	1	1	1	1		60	1	1	1	1
11	2	2	2	2		61	2	2	2	2
12	1	1	1	1		62	0	0	0	0
13	1	1	1	1		63	0	0	0	0
14	1	1	1	1		64	1	1	1	1
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	1	1	1	1
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	1	1	1	1		68	1	1	1	1
19	2	2	1	1		69	1	1	1	1
20	1	2	2	2		70	1	1	1	1
21	1	1	1	1		71	2	1	2	2
22	1	1	1	1		72	1	1	1	1
23	1	1	1	1		73	1	2	2	2
24	2	2	2	2		74	1	1	1	1
25	2	2	2	1		75	1	1	2	2
26	1	1	1	1		76	1	1	1	1
27	1	1	1	1		77	0	0	0	0
28	1	1	1	1		78	0	0	0	0
29	2	2	2	2		79	1	1	1	1
30	2	1	1	1		80	1	1	1	1
31	2	2	2	2		81	2	2	2	2
32	1	1	1	2		82	1	1	1	1
33	1	1	1	1		83	1	1	1	1
34	2	2	2	2		84	1	1	1	1
35	1	1	1	1		85	1	1	2	2
36	2	1	1	2		86	1	1	1	1
37	1	1	1	2		87	2	2	1	1
38	2	2	2	2		88	1	1	1	1
39	1	1	2	2		89	2	2	1	1
40	1	1	1	1		90	2	2	2	2
41	1	1	1	1		91	2	2	1	1
42	2	2	2	2		92	2	2	2	2
43	1	2	2	1		93	1	1	1	1
44	2	2	2	2		94	2	2	2	2
45	2	2	2	2		95	2	2	2	2
46	0	0	0	0		96	2	1	1	1
47	1	1	1	1		97	1	1	1	1
48	2	2	2	2		98	1	1	1	1
49	1	1	1	1		99	1	1	1	1
50	1	1	1	1		100	1	1	1	1

ANEXO Q.12 - Pergunta 12 - GRUPO I					GRUPO II					
É desagradável tocar e acariciar o pênis do seu parceiro?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	2	2	2	2
2	1	2	2	2		52	2	2	2	2
3	2	2	2	2		53	2	2	2	2
4	2	2	2	2		54	2	1	1	1
5	2	2	2	2		55	1	1	1	1
6	2	2	2	2		56	2	2	2	2
7	1	1	1	1		57	2	2	2	2
8	2	2	2	2		58	2	2	2	2
9	1	1	1	1		59	2	2	1	1
10	2	2	2	2		60	1	1	1	1
11	2	2	2	2		61	2	2	2	2
12	2	2	2	2		62	0	0	0	0
13	1	1	1	1		63	2	2	2	2
14	1	1	1	1		64	2	2	2	2
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	2	2	2	2		68	1	1	1	1
19	2	2	2	2		69	2	2	2	2
20	2	2	2	2		70	2	2	2	2
21	2	2	2	2		71	2	2	2	2
22	2	2	2	2		72	1	1	1	1
23	2	2	2	2		73	2	2	2	2
24	2	2	2	2		74	2	2	2	2
25	1	1	1	1		75	2	2	2	1
26	2	2	2	2		76	1	1	2	2
27	1	1	1	1		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	1	1	1	1		79	2	2	1	1
30	2	2	2	2		80	2	2	2	2
31	1	1	1	1		81	1	1	1	1
32	2	2	2	2		82	2	1	1	1
33	2	2	2	2		83	2	2	2	2
34	2	2	2	2		84	1	2	2	1
35	2	2	2	2		85	2	2	2	2
36	2	2	2	2		86	2	2	2	2
37	2	2	2	2		87	1	2	2	2
38	2	2	2	2		88	1	2	2	2
39	2	2	2	2		89	2	2	1	1
40	2	2	2	2		90	2	2	2	2
41	1	1	1	1		91	2	2	2	2
42	1	2	1	2		92	2	2	2	2
43	1	2	2	2		93	2	2	2	2
44	1	2	2	2		94	2	2	2	2
45	2	2	2	2		95	2	2	1	1
46	0	0	0	0		96	1	1	1	1
47	2	2	2	2		97	2	2	2	2
48	2	2	2	2		98	2	2	2	2
49	2	2	2	2		99	2	2	2	1
50	1	1	2	2		100	2	2	2	1

ANEXO Q.13 - Pergunta 13 - GRUPO I					GRUPO II					
Você fica tensa e ansiosa quando seu parceiro quer fazer sexo?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	2	2	2	2
2	1	2	1	1		52	1	2	2	2
3	1	1	1	1		53	2	2	2	2
4	1	1		2		54	1	1	1	1
5	2	2	2	2		55	1	1	1	1
6	2	2	2	2		56	2	2	2	2
7	1	1	1	1		57	2	2	2	2
8	1	2	2	2		58	2	2	2	2
9	2	2	2	2		59	2	2	2	2
10	2	2	2	2		60	2	2	2	2
11	1	1	1	1		61	2	2	2	2
12	2	2	2	2		62	0	0	0	0
13	1	1	1	1		63	1	1	1	1
14	1	1	1	1		64	1	1	1	1
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	2	2	2	2		68	1	1	1	1
19	2	2	2	2		69	2	2	2	1
20	2	2	2	2		70	2	2	2	1
21	2	1	1	1		71	2	2	2	2
22	1	1	2	2		72	2	2	2	1
23	2	2	2	2		73	2	2	2	1
24	2	2	2	2		74	1	1	1	1
25	2	2	1	2		75	2	2	2	1
26	2	2	2	2		76	1	1	2	2
27	1	1	1	1		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	2	2	2	2		79	2	2	2	2
30	2	2	2	2		80	2	1	1	1
31	2	2	2	2		81	1	1	1	1
32	2	2	2	2		82	2	2	2	1
33	2	2	2	2		83	2	2	2	2
34	2	2	2	2		84	2	2	2	1
35	2	2	2	2		85	2	2	1	2
36	2	2	2	2		86	2	2	2	2
37	2	2	2	2		87	1	1	1	1
38	2	2	2	2		88	2	2	2	2
39	1	1	1	1		89	2	2	1	1
40	2	2	2	2		90	2	2	2	2
41	1	1	1	1		91	2	2	2	2
42	1	2	1	1		92	2	2	2	2
43	1	1	2	2		93	2	2	2	2
44	2	1	2	2		94	1	1	1	1
45	1	1	1	1		95	2	2	2	2
46	0	0	0	0		96	1	1	1	1
47	2	2	2	2		97	2	2	O	O
48	2	2	2	2		98	1	1	1	1
49	2	2	2	2		99	2	2	2	2
50	2	2	2	2		100	2	2	2	2

ANEXO Q 14 - Pergunta 14 - GRUPO I						GRUPO II				
Você acha impossível ter orgasmo?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	2	2	2	2
2	1	1	1	2		52	2	2	2	2
3	2	1	2	2		53	2	2	2	2
4	2	2	2	2		54	2	2	2	2
5	2	2	2	2		55	1	1	1	1
6	2	2	2	2		56	2	2	2	2
7	1	1	1	1		57	2	2	2	2
8	2	2	2	2		58	2	2	2	2
9	2	2	2	2		59	2	2	2	2
10	2	2	2	2		60	1	1	1	1
11	2	2	2	2		61	2	2	2	2
12	1	1	1	1		62	0	0	0	0
13	2	2	1	1		63	1	1	1	1
14	1	1	1	1		64	1	1	1	1
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	2	2	2	2		68	1	1	1	1
19	1	1	1	2		69	2	2	2	2
20	1	1	1	2		70	2	2	2	2
21	1	1	1	2		71	2	1	1	1
22	2	2	2	2		72	2	2	1	1
23	1	2	2	2		73	2	2	1	1
24	2	2	2	2		74	2	2	2	2
25	2	2	2	2		75	2	2	2	2
26	1	2	2	2		76	1	1	2	2
27	2	2	1	1		77	0	0	0	0
28	2	1	1	1		78	0	0	0	0
29	2	2	2	2		79	1	1	1	1
30	2	2	2	2		80	2	1	1	1
31	1	1	1	1		81	1	1	1	2
32	2	2	1	1		82	2	1	1	1
33	2	2	2	2		83	1	1	1	1
34	2	2	2	2		84	1	1	1	1
35	2	2	2	2		85	1	1	1	1
36	2	2	2	2		86	1	1	1	1
37	2	2	2	2		87	2	2	2	2
38	1	1	1	1		88	2	1	2	2
39	2	2	2	2		89	1	1	1	1
40	2	2	1	2		90	2	1	1	1
41	2	2	2	2		91	1	2	1	1
42	1	2	2	2		92	1	2	1	1
43	1	2	2	2		93	1	1	2	2
44	2	2	1	2		94	2	2	2	2
45	1	1	1	1		95	2	2	2	2
46	0	0	0	0		96	1	1	1	1
47	2	2	2	2		97	1	1	1	1
48	1	1	1	1		98	2	2	2	2
49	2	2	2	2		99	2	2	2	2
50	2	2	2	2		100	2	2	2	2

ANEXO Q.15 - Pergunta 15 - GRUPO I						GRUPO II				
Você tem relação mais que duas vezes por semana?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	2	2	2	2
2	2	2	2	2		52	2	2	2	2
3	2	2	2	2		53	1	1	1	1
4	2	2	2	2		54	2	1	2	2
5	1	1	1	1		55	1	1	1	1
6	1	1	1	1		56	2	2	2	2
7	1	1	1	1		57	2	2	2	1
8	2	2	2	2		58	2	2	2	2
9	1	1	1	1		59	2	2	2	2
10	2	2	1	1		60	2	2	2	2
11	2	2	2	2		61	1	1	2	1
12	2	2	2	2		62	0	0	0	0
13	2	2	2	2		63	1	1	1	1
14	2	2	2	2		64	2	2	1	1
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	2	2	2	2		68	1	1	1	1
19	2	2	2	2		69	2	2	2	2
20	2	2	2	2		70	2	2	2	2
21	2	2	2	2		71	2	2	2	2
22	2	2	2	2		72	2	2	2	2
23	2	2	2	2		73	1	2	2	2
24	2	2	2	2		74	2	2	2	2
25	2	1	1	1		75	2	2	2	2
26	1	1	1	1		76	2	2	2	2
27	2	2	2	2		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	2	2	2	2		79	2	2	2	2
30	1	1	1	1		80	2	2	2	2
31	1	1	1	1		81	2	1	1	2
32	1	1	1	1		82	2	2	2	2
33	2	2	2	2		83	2	2	2	2
34	2	2	2	2		84	1	1	2	2
35	1	1	1	1		85	1	1	1	1
36	2	2	2	2		86	2	2	2	2
37	2	2	2	2		87	1	2	2	2
38	2	2	2	2		88	2	2	2	2
39	2	2	2	2		89	2	2	2	2
40	2	1	2	2		90	2	2	2	2
41	2	2	2	2		91	2	2	2	2
42	2	2	2	2		92	2	2	2	2
43	2	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	2	2	2	2
45	2	2	2	2		95	1	1	1	1
46	0	0	0	0		96	2	2	2	2
47	2	2	2	2		97	2	2	2	2
48	1	1	1	1		98	2	2	2	2
49	2	1	1	1		99	2	2	2	2
50	2	2	2	2		100	1	1	1	1

ANEXO Q.16 - Pergunta 16 - GRUPO I					GRUPO II					
Você acha difícil dizer ao seu parceiro o que você gosta eo que não gosta na vida sexual de vocês?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	2	2	2	2
2	1	1	1	1		52	1	2	2	2
3	2	2	2	2		53	2	2	2	2
4	2	2	1	2		54	2	1	2	2
5	1	1	1	1		55	1	1	1	1
6	2	2	2	2		56	2	2	2	2
7	1	1	1	1		57	2	2	2	2
8	1	1	1	1		58	2	2	1	1
9	1	1	1	1		59	1	1	1	1
10	2	2	2	2		60	1	1	1	1
11	1	1	1	1		61	2	2	2	2
12	2	2	2	2		62	0	0	0	0
13	2	2	2	2		63	2	2	2	2
14	1	1	1	1		64	1	1	1	1
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	2	2	2	2		68	1	1	1	1
19	2	2	2	2		69	2	2	2	2
20	2	2	2	2		70	2	2	2	2
21	2	2	2	2		71	2	2	2	2
22	2	2	2	2		72	2	1	1	1
23	2	2	2	2		73	2	2	2	1
24	2	2	2	2		74	2	2	2	2
25	1	1	1	1		75	1	1	2	1
26	2	2	2	2		76	1	1	1	1
27	1	1	1	1		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	1	1	1	1		79	2	2	1	1
30	1	1	1	1		80	2	2	2	2
31	1	1	1	1		81	2	2	2	2
32	2	2	2	2		82	1	1	1	1
33	2	2	2	2		83	2	2	2	2
34	1	1	1	1		84	1	1	1	1
35	1	1	1	1		85	1	1	1	1
36	2	2	2	2		86	1	1	1	1
37	2	2	2	2		87	1	2	2	2
38	2	2	2	2		88	2	2	2	2
39	2	2	2	2		89	1	1	1	1
40	2	2	2	2		90	2	2	2	2
41	2	2	2	2		91	1	1	1	1
42	1	2	2	2		92	2	2	2	2
43	2	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	2	2	2	2
45	2	2	2	2		95	1	1	1	1
46	0	0	0	0		96	2	2	2	2
47	1	1	1	1		97	2	2	2	2
48	1	1	1	1		98	1	1	1	1
49	2	2	2	2		99	2	2	2	2
50	2	2	2	2		100	2	2	2	1

ANEXO Q.17 - Pergunta 17 - GRUPO I					GRUPO II					
Seu parceiro consegue por o pênis em sua vagina sem que sinta desconforto?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	1	1	1	1
2	1	1	1	1		52	2	2	2	2
3	2	2	2	2		53	1	2	2	2
4	2	2	2	2		54	1	1	1	1
5	2	2	2	2		55	1	1	1	1
6	1	1	1	1		56	2	2	2	2
7	2	2	2	2		57	2	2	2	2
8	2	2	2	2		58	2	2	2	2
9	2	2	2	2		59	2	2	2	2
10	2	2	1	1		60	2	2	2	2
11	1	2	2	2		61	2	2	2	2
12	1	1	1	1		62	0	0	0	0
13	2	2	2	2		63	1	1	1	1
14	1	1	1	1		64	1	1	1	1
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	1
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	1	1	1	1		68	2	2	2	2
19	1	1	1	1		69	2	2	2	2
20	2	2	2	2		70	1	1	1	1
21	1	1	1	1		71	2	1	1	1
22	1	1	1	1		72	2	2	2	2
23	1	1	1	1		73	2	2	2	2
24	2	2	2	2		74	1	2	2	2
25	2	2	2	2		75	1	1	1	1
26	1	1	1	1		76	1	1	2	2
27	1	1	2	1		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	2	2	2	2		79	2	2	2	2
30	1	1	1	1		80	2	2	2	2
31	1	1	1	1		81	1	1	2	2
32	1	1	1	1		82	1	1	1	1
33	1	1	1	2		83	1	1	1	1
34	1	1	1	1		84	2	2	2	2
35	2	2	2	2		85	1	1	1	2
36	2	2	2	2		86	1	2	1	1
37	1	1	1	2		87	1	1	1	1
38	2	2	2	2		88	1	2	2	2
39	2	2	1	1		89	1	1	1	1
40	1	1	1	1		90	2	2	2	2
41	1	1	1	1		91	1	2	2	2
42	2	2	2	2		92	2	2	2	2
43	2	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	2	2	2	2
45	2	2	2	2		95	1	1	2	2
46	0	0	0	0		96	1	1	1	1
47	1	1	1	1		97	1	1	1	1
48	2	2	2	2		98	1	1	1	1
49	2	2	2	2		99	1	1	1	1
50	2	2	2	2		100	1	1	1	1

ANEXO Q.18 - Pergunta 18 - GRUPO I						GRUPO II				
Você sente falta de amor e afeto na vida com o seu parceiro?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	1	1	2	2		51	2	2	2	2
2	1	1	1	1		52	2	1	2	2
3	2	2	2	2		53	2	2	2	2
4	1	1	2	2		54	2	2	2	2
5	1	2	2	2		55	1	1	1	1
6	2	2	2	2		56	2	2	2	2
7	2	2	2	2		57	2	2	2	2
8	1	1	1	1		58	2	2	2	2
9	1	1	1	1		59	2	2	2	2
10	2	2	2	2		60	2	2	2	2
11	1	1	1	1		61	2	2	2	2
12	2	2	2	2		62	0	0	0	0
13	2	2	2	2		63	2	2	2	2
14	2	2	2	2		64	2	2	2	2
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	1	1	1	1
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	2	2	2	2		68	1	1	1	1
19	2	2	2	2		69	2	2	2	2
20	2	2	2	2		70	2	2	2	2
21	2	2	2	2		71	1	1	1	1
22	1	1	2	2		72	1	1	1	1
23	2	2	2	2		73	2	2	2	2
24	2	2	2	2		74	1	2	2	2
25	2	2	1	2		75	1	1	1	1
26	2	2	2	2		76	1	1	2	2
27	2	2	2	2		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	1	2	1	1		79	1	1	1	2
30	1	1	1	1		80	2	2	2	2
31	2	2	2	2		81	2	2	2	2
32	2	2	2	2		82	1	2	2	2
33	2	2	2	2		83	2	2	2	2
34	2	2	2	2		84	2	1	1	1
35	1	1	1	1		85	2	2	2	1
36	2	2	2	2		86	1	1	1	1
37	2	2	2	2		87	2	2	2	2
38	2	2	2	2		88	2	2	2	2
39	2	2	2	2		89	2	2	2	2
40	2	2	2	2		90	2	2	2	2
41	1	1	1	1		91	2	2	2	2
42	1	2	2	2		92	2	2	2	2
43	2	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	2	2	2	2
45	1	1	1	1		95	2	2	2	2
46	0	0	0	0		96	2	2	2	2
47	2	2	2	2		97	1	1	1	1
48	2	2	2	2		98	2	2	2	2
49	2	2	2	2		99	1	1	1	1
50	2	2	2	2		100	2	2	2	2

ANEXO Q.19 - Pergunta 19 - GRUPO I					GRUPO II					
Você gosta de ter seu sexo acariciado por seu parceiro?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	1	1	1	1
2	1	1	1	1		52	1	1	1	1
3	2	2	2	2		53	1	1	1	1
4	1	1	1	1		54	1	1	1	2
5	2	1	2	2		55	2	2	2	2
6	1	1	1	1		56	1	1	2	1
7	2	2	2	2		57	2	2	2	2
8	1	1	2	1		58	2	2	1	1
9	1	1	1	1		59	2	2	2	2
10	1	1	1	1		60	1	1	1	1
11	2	2	2	2		61	2	2	2	2
12	1	1	1	1		62	0	0	0	0
13	2	2	2	2		63	1	2	2	2
14	2	2	2	2		64	1	2	1	1
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	1	1	1	1
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	1	1	1	1		68	2	2	2	2
19	1	1	1	1		69	1	1	1	1
20	2	2	2	2		70	2	2	2	2
21	1	1	2	1		71	1	2	2	2
22	2	2	1	1		72	1	1	2	2
23	1	1	1	1		73	1	1	1	1
24	2	2	2	2		74	1	2	2	2
25	2	2	2	2		75	1	1	1	1
26	1	1	1	1		76	1	1	1	1
27	2	2	2	2		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	2	1	1	1		79	1	1	1	1
30	1	1	1	2		80	1	1	2	2
31	1	1	1	1		81	2	2	2	2
32	1	1	1	1		82	2	2	2	2
33	1	1	1	1		83	1	1	1	1
34	1	1	1	1		84	1	1	2	2
35	1	1	1	1		85	1	1	2	2
36	2	2	2	2		86	1	1	1	1
37	1	1	1	1		87	2	2	2	2
38	2	2	2	2		88	2	1	2	2
39	1	1	1	1		89	1	1	2	2
40	1	1	1	1		90	2	2	2	2
41	2	2	2	2		91	2	1	2	2
42	2	2	2	2		92	2	2	2	2
43	2	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	1	1	1	1
45	2	2	2	2		95	2	2	2	2
46	0	0	0	0		96	2	1	1	1
47	1	1	1	1		97	1	1	1	1
48	1	2	2	2		98	1	1	1	1
49	2	2	2	2		99	1	1	1	
50	2	2	2	2		100	2	2	1	1

ANEXO Q.20 - Pergunta 20 - GRUPO I					GRUPO II					
Você se recusa fazer sexo com seu parceiro?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	2	2	2	2
2	2	2	1	1		52	2	2	2	2
3	2	2	2	2		53	2	2	2	2
4	2	2	1	2		54	2	2	2	2
5	2	2	2	2		55	1	2	2	2
6	2	2	2	2		56	2	2	2	2
7	1	1	1	1		57	2	2	2	2
8	2	2	2	2		58	2	2	2	2
9	2	2	2	2		59	2	2	2	2
10	2	2	2	2		60	2	2	2	2
11	1	1	1	1		61	2	2	2	2
12	2	2	2	2		62	0	0	0	0
13	2	2	2	2		63	2	2	2	2
14	2	2	2	2		64	2	2	2	2
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	2	2	2	2		68	1	1	1	1
19	2	2	2	2		69	2	2	2	2
20	2	2	2	2		70	2	2	2	2
21	2	2	2	2		71	2	2	2	2
22	1	1	2	2		72	1	1	1	1
23	2	2	2	2		73	2	2	2	2
24	2	2	2	2		74	2	2	2	2
25	2	2	2	2		75	2	2	2	2
26	2	2	2	2		76	1	1	2	2
27	1	1	1	1		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	2	2	2	2		79	2	2	2	2
30	2	2	2	2		80	2	2	2	2
31	1	1	1	1		81	1	1	1	1
32	2	2	2	2		82	2	2	2	2
33	2	2	2	2		83	2	2	2	2
34	2	2	2	2		84	2	2	2	1
35	2	2	2	2		85	2	2	2	2
36	2	2	2	2		86	2	2	2	2
37	2	2	2	2		87	1	1	1	1
38	2	2	2	2		88	2	2	1	1
39	2	1	1	1		89	1	1	1	1
40	2	2	2	2		90	2	2	2	2
41	1	1	1	1		91	2	2	2	2
42	1	2	2	2		92	2	2	2	2
43	2	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	2	2	2	2
45	1	1	1	1		95	2	2	1	1
46	0	0	0	0		96	2	2	2	2
47	2	2	2	2		97	2	2	2	2
48	1	1	1	1		98	2	2	2	2
49	1	1	1	1		99	2	2	2	2
50	2	2	2	2		100	2	2	2	2

ANEXO Q.21 - Pergunta 21 - GRUPO I						GRUPO II				
Você consegue ter orgasmo quando seu parceiro estimula seu clitóris (grelo, campainha) durante as carícias iniciais?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	1	1	1	1
2	2	2	2	2		52	2	1	1	1
3	2	2	2	2		53	2	1	1	1
4	1	1	1	1		54	2	1	1	1
5	2	2	2	2		55	2	2	2	2
6	1	1	1	1		56	1	1	2	2
7	2	2	2	2		57	2	2	2	2
8	2	2	2	2		58	2	2	2	2
9	1	1	1	1		59	2	2	2	2
10	1	1	2	1		60	2	2	2	2
11	2	2	2	2		61	1	1	1	1
12	1	1	1	1		62	0	0	0	0
13	2	2	2	2		63	2	2	2	2
14	2	2	2	2		64	2	2	2	2
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	2	2	2	2		68	2	2	2	2
19	2	2	2	2		69	2	2	2	2
20	2	2	2	2		70	2	2	2	2
21	2	2	2	2		71	2	2	2	2
22	2	2	2	2		72	1	2	2	2
23	2	1	2	2		73	1	2	2	2
24	2	2	2	2		74	2	2	2	2
25	2	2	2	2		75	1	2	2	2
26	1	1	1	1		76	2	2	1	1
27	2	2	1	2		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	2	2	2	2		79	1	1	1	1
30	2	2	2	2		80	2	2	2	2
31	2	2	2	2		81	2	2	1	1
32	2	2	2	2		82	2	2	2	2
33	1	1	1	1		83	1	1	1	1
34	2	2	2	2		84	1	1	1	1
35	2	2	2	2		85	2	1	1	1
36	2	2	2	2		86	1	1	1	1
37	1	1	1	1		87	2	2	2	2
38	2	2	2	2		88	2	2	2	2
39	1	1	1	1		89	2	2	2	2
40	2	2	2	2		90	2	2	2	2
41	2	2	2	2		91	1	1	1	1
42	2	2	2	2		92	2	2	2	2
43	2	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	2	2	2	2
45	1	1	1	1		95	1	1	1	1
46	0	0	0	0		96	2	2	2	2
47	1	1	1	1		97	1	1	1	1
48	1	1	1	1		98	1	1	1	1
49	1	1	1	1		99	1	1	1	1
50	2	2	2	2		100	2	2	2	2

ANEXO Q.22 - Pergunta 22 - GRUPO I					GRUPO II					
Você se sente insatisfeita com a duração da penetração?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	2	1	1	1
2	2	1	1	1		52	2	1	1	1
3	2	2	2	2		53	2	2	2	2
4	1	1	1	1		54	2	2	2	2
5	2	2	2	2		55	1	1	1	1
6	2	2	2	2		56	2	2	2	2
7	1	1	1	1		57	2	2	2	2
8	2	2	2	2		58	2	2	2	2
9	2	2	2	2		59	2	1	2	2
10	2	2	2	2		60	2	2	2	2
11	1	1	1	1		61	2	2	2	2
12	2	2	2	2		62	0	0	0	0
13	2	2	2	2		63	2	2	2	1
14	1	1	1	1		64	2	2	2	2
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	2	2	2	2		68	2	2	2	2
19	2	2	2	2		69	2	2	2	2
20	2	2	2	2		70	2	2	2	2
21	1	1	1	1		71	2	1	1	1
22	1	1	2	2		72	2	1	1	1
23	2	2	2	2		73	2	1	2	2
24	2	2	2	2		74	2	2	2	2
25	2	2	1	2		75	2	2	2	2
26	2	2	2	2		76	2	2	2	2
27	1	1	2	2		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	1	1	1	1		79	2	2	2	2
30	2	2	2	2		80	2	2	2	2
31	1	1	1	1		81	1	1	1	1
32	2	2	1	1		82	2	2	2	1
33	2	2	2	2		83	2	2	2	2
34	2	2	2	2		84	1	1	2	2
35	1	1	1	1		85	1	1	1	1
36	2	2	2	2		86	2	2	2	2
37	2	2	2	2		87	2	1	1	1
38	2	2	2	2		88	2	2	2	2
39	2	2	2	2		89	2	2	2	2
40	2	2	2	2		90	2	2	2	2
41	1	1	1	1		91	2	2	2	2
42	2	2	2	2		92	1	2	2	2
43	1	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	2	2	2	2
45	1	1	1	1		95	2	2	2	2
46	0	0	0	0		96	2	2	2	2
47	1	1	1	1		97	2	2	2	2
48	1	1	1	1		98	1	1	1	1
49	2	1	1	1		99	1	1	1	1
50	2	2	2	2		100	2	2	2	2

ANEXO Q.23 - Pergunta 23 - GRUPO I						GRUPO II				
Você sente aversão/repugnância sobre o que você e o seu parceiro fazem durante a relação sexual?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	2	2	2	2
2	1	2	2	2		52	2	2	2	2
3	2	2	2	2		53	2	2	2	2
4	2	2	2	2		54	2	2	2	2
5	2	2	2	2		55	1	1	1	1
6	2	2	2	2		56	2	2	2	2
7	2	2	2	2		57	2	2	2	2
8	2	2	2	2		58	2	2	2	2
9	2	2	2	2		59	2	2	2	2
10	2	2	2	2		60	2	2	2	2
11	1	1	1	1		61	2	2	2	2
12	2	2	2	2		62	0	0	0	0
13	2	2	2	2		63	1	1	1	1
14	2	2	2	2		64	2	2	2	2
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	2	2	2	2		68	1	1	1	1
19	2	2	2	2		69	2	2	2	2
20	2	2	2	2		70	2	2	2	2
21	2	2	2	2		71	2	2	2	2
22	2	2	2	2		72	1	1	1	1
23	2	2	2	2		73	2	2	2	2
24	2	2	2	2		74	2	2	2	2
25	2	2	2	2		75	2	2	2	1
26	2	2	2	2		76	2	2	2	1
27	1	2	2	2		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	2	2	2	2		79	2	2	2	2
30	2	2	2	2		80	2	2	2	1
31	2	2	1	1		81	1	1	1	1
32	2	2	2	2		82	1	2	2	2
33	2	2	2	2		83	2	2	2	2
34	2	2	2	2		84	2	2	2	2
35	2	2	2	2		85	2	2	2	2
36	2	2	2	2		86	2	2	2	2
37	2	2	2	2		87	1	1	1	1
38	2	2	2	2		88	2	2	2	2
39	2	2	2	2		89	1	1	1	1
40	2	2	2	2		90	2	2	2	2
41	1	1	1	1		91	2	2	2	2
42	2	2	2	2		92	1	2	2	2
43	2	2	2	2		93	2	2	2	2
44	2	2	2	2		94	2	2	2	2
45	2	2	2	2		95	2	2	2	2
46	0	0	0	0		96	1	1	1	1
47	2	2	2	2		97	2	2	2	2
48	1	1	1	1		98	2	2	2	2
49	2	2	2	2		99	2	2	2	2
50	2	2	2	2		100	2	1	1	1

ANEXO Q.24 - Pergunta 24 - GRUPO I						GRUPO II				
Você acha que sua vagina é tão apertada que o pênis de seu parceiro não pode penetrar fundo?										
Nº	Inicial	4º	8º	12º		Nº	Inicial	4º	8º	12º
1	2	2	2	2		51	2	2	2	2
2	2	2	2	2		52	2	2	2	2
3	1	1	1	1		53	2	2	2	2
4	2	2	2	2		54	1	2	1	1
5	1	1	1	1		55	1	2	1	1
6	2	2	2	2		56	2	2	2	2
7	2	2	2	2		57	2	2	2	2
8	2	2	2	2		58	2	2	2	2
9	1	1	1	1		59	2	2	2	1
10	2	2	2	2		60	2	2	2	2
11	2	2	2	2		61	2	2	2	1
12	2	2	2	2		62	0	0	0	0
13	2	2	2	2		63	2	2	2	2
14	2	2	2	2		64	2	2	2	2
15	0	0	0	0		65	0	0	0	0
16	0	0	0	0		66	2	2	2	2
17	0	0	0	0		67	0	0	0	0
18	2	2	2	2		68	2	2	2	2
19	2	2	2	2		69	2	2	2	2
20	1	1	1	1		70	2	2	2	2
21	2	2	2	2		71	2	2	2	2
22	2	2	2	2		72	2	2	2	2
23	2	2	2	2		73	2	1	1	1
24	2	2	2	2		74	2	2	2	2
25	2	2	2	2		75	2	2	2	1
26	2	2	2	2		76	2	2	2	1
27	2	2	2	2		77	0	0	0	0
28	2	2	2	2		78	0	0	0	0
29	2	1	2	2		79	2	2	2	2
30	2	2	2	2		80	1	1	1	1
31	2	2	2	2		81	1	1	1	1
32	2	2	2	2		82	2	2	2	2
33	2	2	2	2		83	2	2	2	2
34	2	2	2	2		84	1	1	1	1
35	2	2	2	2		85	2	1	1	1
36	2	2	2	2		86	2	2	2	2
37	2	2	2	2		87	2	2	2	2
38	2	2	2	2		88	2	2	2	2
39	2	1	1	1		89	2	2	2	2
40	2	2	2	2		90	2	2	2	2
41	2	2	2	2		91	2	2	2	2
42	1	2	2	2		92	1	2	2	2
43	1	2	2	2		93	2	2	2	2
44	1	2	1	2		94	2	2	2	2
45	1	1	1	1		95	2	2	2	2
46	0	0	0	0		96	1	1	1	1
47	2	2	2	2		97	2	2	2	2
48	2	2	2	2		98	2	2	2	2
49	1	1	1	1		99	2	2	2	2
50	2	2	2	2		100	1	2	2	2