

EFEITOS DO TRIFOLIUM PRATENSE NOS SINTOMAS CLIMATÉRICOS E SEXUAIS NA PÓS-MENOPAUSA

CECÍLIA DEL GIORNO^{1*}, ANGELA MAGGIO DA FONSECA², VICENTE RENATO BAGNOLI³, JOSERITA SERRANO DE ASSIS⁴, JOSÉ MARIA SOARES JR⁵, EDMUND CHADA BARACAT⁶

Trabalho realizado no setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da disciplina de Ginecologia do departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

RESUMO

OBJETIVO. Avaliar os efeitos do tratamento com *Trifolium pratense* nos sintomas climatéricos e na satisfação sexual de mulheres na pós-menopausa.

MÉTODOS. Este estudo foi prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Foram selecionadas 120 mulheres na faixa etária de 45 anos a 65 anos com sintomas climatéricos, amenorreia superior a um ano e sem tratamento nos últimos seis meses. Após a seleção, foram divididas em dois grupos: GT - receberam *Trifolium pratense* na dose de 40 mg, 1 cápsula/dia; GP - receberam placebo (controle), contendo lactose, 1 cápsula/dia. A duração do tratamento foi de 12 meses. As pacientes foram avaliadas clínica e laboratorialmente antes do tratamento e com quatro, oito e 12 meses de tratamento. Foi empregado também o Índice Menopausal de Kupperman (IMK) e o Inventário de Satisfação Sexual Golombok Rust. No final do estudo, cada grupo tinha 50 pacientes.

RESULTADOS. Houve melhora significativa dos sintomas menopausais após quatro meses de tratamento pelo IMK, principalmente em relação aos fogachos, comparando os dados antes do tratamento nos dois grupos, porém, não houve diferença significativa entre os grupos. Não houve melhora na sexualidade antes e após o tratamento.

CONCLUSÃO. O tratamento por 12 meses com *Trifolium pratense*, na dose de 40mg/dia, não promoveu melhora significativa dos sintomas menopausais e na satisfação sexual.

*Correspondência:

Rua Martiniano de
Carvalho, 880 Apto. 54
São Paulo - SP
CEP: 01321-000
Tel: (11) 3284-8070

UNITERMOS: Menopausa. Sexualidade. *Trifolium pratense*. Fogachos.

INTRODUÇÃO

O climatério corresponde ao período da vida da mulher compreendido entre o final da fase reprodutiva até a senilidade. Este período, segundo a Organização Mundial da Saúde, vai dos 40 anos aos 65 anos. Está intimamente ligado à perda da atividade dos folículos ovarianos com consequente deficiência estrogênica^{1,2}.

Aproximadamente 70% das mulheres referem-se a algum tipo de sintoma no período climatérico. Em geral, estes estão atribuídos ao hipoestrogenismo. As queixas mais comuns são sintomas vasomotores e sudorese noturna. Além destas, ressecamento vaginal, dispareunia e urgência miccional, que estão relacionados com a atrofia urogenital, podem também interferir na esfera sexual e na qualidade de vida feminina na pós-menopausa^{2,3}. Observa-se, ainda, em algumas mulheres, déficit

cognitivo, insônia, depressão, irritabilidade, fadiga, sintomas psíquicos e maior risco para osteoporose e de doenças cardiovasculares^{3, 4}.

Para minimizar o impacto da falência ovariana na saúde da mulher, tem-se utilizado preferencialmente a terapêutica hormonal. No entanto, os resultados de vários estudos, incluindo o *Womens Health Initiative (WHI)*⁵ e o *Million Women's Study*⁶, que levantaram grandes preocupações quanto ao emprego e a segurança da terapia hormonal (TH) em relação aos eventos cardiovasculares e ao câncer de mama por longo período de tratamento⁷. Estes trabalhos influenciaram significativamente no declínio da prescrição de TH nos Estados Unidos, que caiu de 91 milhões de usuárias em 2001 para 57 milhões em 2003⁸. Por esta razão, vários investigadores buscaram alternativas terapêuticas, como o uso de fitoestrogênios para alívio dos sintomas climatéricos^{9, 10}.

1. Mestre em Ciência e Saúde; fisioterapeuta; departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP
2. Livre-docente em Ginecologia; professor associado da disciplina de Ginecologia do departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP
3. Livre-docente em Ginecologia; professor associado da disciplina de Ginecologia do departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP
4. Doutora da disciplina de Ginecologia do departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP
5. Livre-docente em Ginecologia e assistente do departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP
6. Professor titular da disciplina de Ginecologia do departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Os fitohormônios compreendem vários compostos que podem ser extraídos de plantas e quando purificados, podem potencializar sua atividade no organismo, bem como incrementar sua biodisponibilidade⁹. Segundo Knight (1996), os fitoestrogênios são substâncias com estrutura química e funções semelhantes às dos estrogênios, podendo se ligar aos receptores estrínicos devido à presença do anel fenólico^{9,10,11}.

Os fitoestrogênios são classificados em quatro grandes grupos: esteróis, terpenoides, saponinas e fenólicos. Dentro do último grupo, encontram-se isoflavonas, lignanos, coumestanos, flavanóis, flavonas e chalconas^{11,12}. Estas substâncias são absorvidas no intestino, metabolizadas no fígado e excretadas pelos rins. Contudo, pequena parte das isoflavonas é eliminada pela vesícula biliar e pelo intestino¹³. Dentre as isoflavonas, os principais compostos biologicamente ativos são a genisteína, a daidzeína, biochanina A e a formononetina^{11,12}.

Uma fonte de isoflavonas é o trevo vermelho (*Trifolium pratense*)^{14,15}, que é empregado como agente terapêutico para diversas afecções e também nos sintomas climatéricos¹⁶. Além das isoflavonas, este fármaco contém glicosídeos cianogênicos e derivados cumarínicos que podem diminuir a coagulação sanguínea^{16,17}. Contudo, o principal emprego do *Trifolium pratense* é nos sintomas vasomotores, porém os dados da literatura são escassos sobre seus reais efeitos.

Em estudo de revisão sistemática com meta-análise incluindo 17 ensaios clínicos envolvendo *Trifolium pratense*, apenas cinco trabalhos eram randomizados e controlados com placebo. Os autores relataram que o *Trifolium pratense* seria eficaz para os sintomas de ondas de calor, no período de seis meses a um ano, com a dose variando entre 40 e 80 mg/dia¹⁸. Os outros trabalhos foram excluídos por problemas metodológicos, resultados incompletos ou não tinham grupo controle^{19, 20, 21, 22, 23}.

Em relação à disfunção sexual, o efeito do estrogênio está bem definido, principalmente, na melhoria do trofismo do trato genital feminino²⁴. Chedraui et al., em estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, observaram melhora do epitélio vaginal com 80mg/dia de *Trifolium pratense* em comparação ao placebo. Além disso, as participantes referiram diminuição da dispáuria, secura vaginal e aumento da libido²⁵.

O objetivo deste trabalho é avaliar em mulheres na pós-menopausa os efeitos do tratamento com *Trifolium pratense* nos sintomas climatéricos e sexuais.

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 estudo para avaliar os efeitos do *Trifolium pratense* nos sintomas climatéricos e sexuais na pós-menopausa, na dose de 40 mg ao dia, que seria a dose mínima eficaz para debelar os sintomas vasomotores¹⁸.

Foram recrutadas 500 mulheres do ambulatório de climatério, sendo selecionadas 120, conforme os critérios de inclusão e não inclusão, na faixa etária de 46 anos a 65 anos e com sintomas do climatério. Todas as participantes, antes de iniciarem os experimentos, 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.

Esse protocolo foi submetido e aprovado pela Comissão Ética para Avaliação de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) em 12/05/2004, Nº 153/4 da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da FMUSP. Os critérios de inclusão foram: amenorreia de mais de um ano; sintomas climatéricos; FSH >30 mUI/ml e estradiol <30pg/ml.

Os critérios de não inclusão foram: diabetes melito; doenças cardiovasculares; hipersensibilidade aos fármacos utilizados no estudo; câncer estrogênio-dependente; insuficiência hepática; nefropatia; lúpus eritematoso sistêmico; porfiria; citologia cérvico vaginal alterada; osteoporose (desvio-padrão maior que -2,5); espessura do eco endometrial > 6 mm e útero com volume >200 cm³; mamografia BIRADS 3, 4 ou 5; uso de tratamento hormonal com esteróides sexuais ou de fitoestrogênios nos últimos seis meses.

Este estudo foi prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. O tratamento foi de um ano. Foram feitas quatro visitas: antes (randomização), e com quatro, oito e 12 meses de tratamento. O estudo foi realizado no período de dezembro de 2005 a dezembro de 2008.

MASCARAMENTO DOS FÁRMACOS

Os frascos foram identificados por um conjunto de quatro algarismos separados por uma barra, exemplo: 01/01 em que o primeiro número indica a paciente e o segundo indica o mês. Exemplo: A paciente 01 sempre deverá receber amostras identificadas com esses números: 01/01; 01/02; 01/12.

RANDOMIZAÇÃO

As mulheres incluídas (n = 120) foram randomizadas com auxílio de programa de computador e as siglas do mascaramento foram conhecidas após o término do tratamento de todas as pacientes. O tratamento teve a duração de um ano.

TÉRMINO DO ESTUDO

Das 120 mulheres incluídas, 20 não completaram o estudo por motivos pessoais (n = 12) ou não tomaram mais de 80% do fármaco (n = 8). Assim, o número final foi de 100 mulheres que estavam divididas em números iguais nos grupos estudados: grupo *Trifolium* (GT) = receberam 40mg/dia de *Trifolium pratense* (n = 50) e grupo placebo (GP) = receberam um comprimido de lactose como placebo ao dia (n = 50).

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 até 19; moderado, de 20 a 35; e, acentuado, acima de 35. Os sintomas vasomotores seguiram os padrões descritos por Kupperman²⁶. Este índice foi avaliado em cada consulta, isto é, no início e no quarto, oitavo e 12º mês de tratamento.

DOSAGENS HORMONAIS

A amostra de sangue foi retirada por punção venosa na seleção com a voluntária em jejum de 12 horas durante o

procedimento em que foram avaliados os seguintes exames: FSH e estradiol antes da inclusão das pacientes no estudo.

INVENTÁRIO DE SATISFAÇÃO SEXUAL - VERSÃO PARA MULHERES (GRISS)

A avaliação subjetiva da sexualidade das mulheres com vida sexual ativa foi realizada por meio do Inventário de Satisfação Sexual - versão para mulheres (GRISS)²⁷, questionário reprodutível e validado no Brasil²⁸.

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 do 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 avaliação²⁸.

Para análise dos dados, dentre as cinco opções de respostas, foram consideradas afirmativas o sempre e geralmente; e, negativas, nunca, quase nunca e ocasionalmente”.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo amostral inicial do estudo baseado em fogachos beta = 10% (*power calculation*) = 80%) para 38 pacientes por grupo (72). Após avaliação da homogeneidade da amostra pelo teste de Barlett, foi empareado o teste de T de Student para comparar os resultados entre o GT e o GP, nos diferentes tempos. Para avaliar a influência da variável tempo (antes e após quatro, oito e 12 meses), foi aplicado o teste *two-way* ANOVA em cada grupo. Fixou-se alfa igual a 5% ($p < 0,05$) como significante.

RESULTADOS

Após análise dos dados clínicos, não houve diferenças significativas entre os grupos GT e GP nos parâmetros: idade da menopausa, tempo de menopausa, peso inicial e Índice de Massa Corpórea (IMC) antes do tratamento (Tabela 1).

Os resultados do Índice Menopausal de Kupperman total foram semelhantes entre os dois grupos nos momentos: antes do tratamento (GT = $25,34 \pm 10,17$ e GP = $25,12 \pm 9,02$; $p = 0,65$); aos quatro meses (GT = $16,96 \pm 9,16$ e GP = $17,22 \pm 8,34$; $p = 0,45$); aos oito meses (GT = $13,16 \pm 9,55$ e GP = $13,3 \pm 7,06$, $p = 0,39$); aos 12 meses (GT = $11,12 \pm 8,68$ e GP = $12,01 \pm 9,01$, $p = 0,87$). Em relação ao tempo de tratamento, houve melhora dos sintomas durante as avaliações aos quatro meses, oito meses e 12 meses de tratamento ($p < 0,01$) tanto no GT como no GP pelo teste *two-way* ANOVA.

Na Tabela 2, os dados da evolução dos sintomas vasomotores estão descritos e revelam comportamento semelhante nos dois grupos.

Na Tabela 3, estão expostos os valores das médias e desvios-padrão da evolução do Inventário Satisfação Sexual - versão feminina (GRISS), nos grupos estudados. Não houve diferenças significantes antes e após o tratamento em ambos os grupos.

Não foram registrados efeitos colaterais durante o tratamento.

Tabela 1 - Característica clínicas das pacientes em cada grupo estudado

	GT (n = 50)	GP (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 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. O teste T Student foi empregado para análise estatística

Tabela 2 - Evolução dos sintomas vasomotores durante o estudo nos grupo estudados

Vasomotores	GT (n = 50)	GP (n = 50)	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

* $p < 0,001$ comparado com os tempos 4, 8 e 12 meses no GT; ** $p < 0,001$ comparado com os tempos quatro, oito e doze meses no GP. O teste *two-way* ANOVA aplicados para as análises anteriores nesta tabela. *** O teste de T de Student para comparar os resultados entre o GT e o GP no mesmo tempo de avaliação

Tabela 3 - Evolução do inventário da satisfação sexual - GRISS nos grupos estudados

GRISS	GP (n = 50)	GT (n = 50)	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

O teste de *two-way* ANOVA e o teste de T de Student foram usados para comparar os resultados

DISCUSSÃO

Estima-se que aproximadamente 75% das mulheres têm algum sintoma relacionado à deficiência estrogênica durante a pós-menopausa, e, em média, 40% vão procurar orientação médica para o alívio dos sintomas da menopausa, principalmente, ondas de calor, suores noturnos, secura vaginal e perturbações do sono^{3, 6}. Estes sintomas podem ter influência negativa nas atividades diárias e de sua qualidade de vida¹¹. Por esta razão, a terapia para amenizar estes sintomas é importante nesta fase.

Tradicionalmente a TH é a principal forma de tratamento para os sintomas relacionados com hipoestrogenismo da pós-menopausa. Todavia há estudos sobre os efeitos negativos sobre esta terapia, entre os quais salientamos *Estrogen/Progestin*

Replacement Study (HERS II)²⁹, e do *Womens Health Initiative* (WHI)⁵, do *Million Women's Study*⁶. Nestes estudos, observaram maior risco de doenças cardiovasculares, bem como de câncer mamário com a terapia clássica estroprogestativa. Por estes motivos, vários autores procuraram alternativas para diminuir os sintomas do climatério, principalmente os vasomotores^{16, 17, 18, 22}.

Nos últimos anos, houve incremento do interesse do emprego dos fitoestrogênios nos sintomas vasomotores em mulheres na pós-menopausa^{7,8}. Portanto, escolhemos estudar o *Trifolium pratense* nesta população. Contudo, os efeitos tanto nos sintomas climatéricos avaliados pelo Índice Menopausal de Kupperman²⁶ quanto na sexualidade avaliada pelo questionário de GRISS²⁷, não houve diferença significativa em relação às pacientes que receberam o placebo após um ano de tratamento. À primeira análise, estes dados parecem conflitantes com a literatura. Salientamos ainda que nosso estudo foi randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, o que é diferente da maioria dos trabalhos da literatura¹⁶⁻²².

Lethaby et al.¹⁵, em meta-análise para avaliar os sintomas vasomotores com *Trifolium pratense*, observou que mais de 70% dos trabalhos não puderam ser incluídos por problemas na metodologia. A dose mínima eficaz foi de 40 mg ao dia (a mesma empregada em nosso estudo). Contudo, outros trabalhos observaram melhora com 80 mg ao dia. Por isto, uma possível explicação pela não identificação de efeitos superiores ao placebo em nosso estudo foi a menor dose¹⁵. Contudo, deve-se salientar que, durante a elaboração deste protocolo de estudo, outros trabalhos mostravam que a dose de 40 mg seria suficiente para debelar os fogachos²⁹⁻³⁰.

Salienta-se ainda que expectativas do tratamento, positivas ou negativas, são fatores modulares que influenciam percepção, comportamento e até processo biológico⁶. As verificações justificam o efeito placebo na redução da sintomatologia durante o estudo. Possivelmente, este fato explica a melhora nos sintomas menopausais encontrados 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 GRISS²⁸. Este questionário é validado no Brasil²⁸ e em 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 sexual²⁸. 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.

CONCLUSÃO

O tratamento por 12 meses com *Trifolium pratense*, na dose de 40mg/dia, não promoveu melhora significativa dos sintomas menopausais e da satisfação sexual.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

EFFECTS OF TRIFOLIUM PRATENSE ON THE CLIMACTERIC AND SEXUAL SYMPTOMS IN POSTMENOPAUSE

OBJECTIVE. To evaluate effects of treatment with *Trifolium pratense* on climacteric symptoms and sexual satisfaction in postmenopausal women.

METHODS. This study was prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled. We selected 120 women, aged between 45 and 65 years with climacteric symptoms, with absence of menstruation (amenorrhea) for more than one year and without any treatment in the last six months. After selection, women were divided into two groups: GT received 40 mg of *Trifolium pratense* (one capsule per day); GP received placebo (control, one capsule of lactose per day). Treatment lasted 12 months and women were evaluated before and after four, eight and twelve months of treatment by clinical (Kupperman Menopausal Index -KMI and the Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction) and laboratory exams. At study end, each group had 50 patients.

RESULTS. There was a significant decrease of symptoms after four months of treatment according to the KMI, mainly of hot flashes in relation to baseline data for both groups, but not between both groups. Evaluation of sexual satisfaction did not disclose any difference in both groups before and after treatment.

CONCLUSION. The 40mg/day *Trifolium pratense* treatment may not ameliorate menopausal symptoms or improve sexual satisfaction. [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(5): 558-62]

KEY WORDS: Menopause. Sexual satisfaction. *Trifolium pratense*. Hot Flashes.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Report of a WHO Scientific Group. Research on the menopause. Geneva; 1981. (WHO Technical report series 670).
2. Speroff L. The menopause: a signal for the future. In: Lobo RA. Treatment of the postmenopausal woman. 2nd ed. New York: Raven Press; 2005. p.1-7.
3. Dennerstein L, Lehert P, Guthrie J. The effects of the menopausal transition and biopsychosocial factors on well-being. Arch Women Ment Health. 2002;5:15-22
4. Wolff LPG, Martins MR, Bedone AJ, Monteiro IMU. Avaliação do endométrio em menopausadas após uso de isoflavonas. Rev Assoc Med Bras. 2006;52: 419-23.
5. WHI Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA. 2002;288:321-33.
6. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2005;365:1543-51.
7. Han KK, Soares Junior JM, Haidar MA, Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2002;99:389-94.
8. Kaari C, Haidar MA, Soares Júnior JM, Nunes MG, Quadros LG, Kemp C, et al. Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. Maturitas. 2006;53:49-58.
9. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. Obstet Gynecol. 1996;87:897-904.
10. Setchell KD. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. Am J Clin Nutr. 1998; 68:1333S-1346S.
11. Bachmann GA. Vasomotor Flashes in menopausal women. Obstet Gynecol. 1999;180:S312-S6.
12. Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. Climacteric. 1999;2:85-92.
13. Dornstauder E, Jisa E, Unterrieder I, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A. Estrogenic activity of two standardized red clover extracts (Menoflavon®) intended for large scale use in hormone replacement therapy. J Steroid Biochem Mol Biol. 2001;78:67-75.
14. Nachtigall LE. Isoflavones in the management of menopause. J Br Menopause Soc. 2001;(Suppl 1):8-11.
15. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2007;1-17.

16. Atkinson C, Compston JE., Day NE., Dowsett M, Bingham SA. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:326-33.
17. Atkinson C, Warren RML, Sala E, Dowsett M, Dunning A, Healey CS. Rede clover- derived isoflavonas and mammographic breast density: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res.* 2004;8:170-9.
18. Coon JT, Pittler MH, Ernst E. *Trifolium pratense* isoflavones in the treatment of menopausal hot flashes: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy.* 2007;14:153-9.
19. Hale G, Hughes CL, Robboy SJ, Agarwal SK, Bievre M. A double blind randomised study on the effects of red clover isoflavones on the endometrium. *Menopause.* 2001;8: 338-46.
20. Howes JB, Sullivan D, Lai N, Nestel P, Pomeroy S, West L, et al. The effects of dietary supplementation with isoflavones on the lipoprotein profiles of post menopausal women with mild to moderate hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2000;152:143-7.
21. Tice JA., Ettinger B, Ensrud KE, Wallace RB, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the isoflavone clover extract (ICE) study. *JAMA.* 2003;290:207-14.
22. Ingram DM., Hickling C, West L, Mahe LJ, Dunbar PM. A double blind randomised controlled trial of isoflavones in the treatment of cyclical mastalgia. *Breast.* 2001;11:170-4.
23. Van de Weijer PHM., Barentsen R. Isoflavones from red clover (PromensilR) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas.* 2000;42:187-93.
24. Penteado SR, Fonseca AM, Bagnoli VR, Abdo CH, Júnior JM, Baracat EC. Effects of the addition of methyltestosterone to combined hormone therapy with estrogens and progestogens on sexual energy and on orgasm in postmenopausal women. *Climacteric.* 2008;11:17-25.
25. Chedraui P., Hidalgo L., San Miguel G., Morocho N., Ross S. Red clover extract (MF 11 CE) supplementation and postmenopausal vaginal and sexual health. *Obstet Gynecol.* 2006;95:296-7.
26. Kupperman HS, Blatt MH, Wiesbader H, Filler W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol Metab.* 1953;13:688-703.
27. Golombok S, Rust J. The GRISS: a psychometric instrument for the assessment of sexual dysfunction. *Arch Sex Behav.* 1986;15:157-65.
28. Cavalcanti AL, Bagnoli VR, Fonseca RP, Cardoso E, Paixão J, Soares Jr J, et al. Effect of sildenafil on clitoral blood flow and sexual response in postmenopausal women with orgasmic dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2008;102:115-9.
29. Knight DC, Howes JB, Eden JA. The effect of promensil, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric.* 1999;2:79-84.

Artigo recebido: 10/03/10
Aceito para publicação: 07/06/10
