

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



**Plantas medicinais e produtos à base de plantas com ação
na menopausa**

Gabriela Alexandra Topa Custódio

Monografia orientada pela Professora Doutora Ana Rita Conde, Professora Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



**Plantas medicinais e produtos à base de plantas com ação
na menopausa**

Gabriela Alexandra Topa Custódio

**Trabalho final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Ana Rita Conde, Professora Auxiliar

2023

Resumo

A esperança média de vida é cada vez maior, o que significa que há cada vez mais mulheres a chegar à menopausa e a permanecerem cada vez mais tempo nesta fase das suas vidas. A menopausa reflete falência ovárica e traduz-se na cessação permanente do período menstrual. A transição da menopausa envolve uma infinidade de mudanças físicas, endócrinas e psicológicas que são influenciadas por fatores étnicos, psicológicos e socioculturais.

Assim, numa primeira parte, pretendeu-se definir o conceito de menopausa e qual o mecanismo fisiológico pela qual esta ocorre, assim como, expor as várias manifestações clínicas resultantes da transição menopáusicas. Os sintomas experienciados pelas mulheres são variados, estando alguns diretamente relacionados com a menopausa como os sintomas vasomotores e a síndrome geniturinária, enquanto que as restantes manifestações clínicas como as alterações cardiovasculares, osteoporose e alterações cutâneas entre outras, têm alguma componente relacionada com o envelhecimento.

Nos últimos 20 anos, a procura por terapêuticas mais seguras alternativas à terapia hormonal e a outras terapias farmacológicas tem vindo a aumentar devido à maior probabilidade de ocorrência de efeitos adversos com estas últimas. Esta mudança foi precipitada pelos resultados do Women's Health Initiative que mostraram que a terapia hormonal está associada a um risco aumentado de acidente vascular cerebral, trombose venosa, cancro da mama invasivo e doença coronária.

Na segunda parte desta monografia, foram apresentadas as opções de fitoterapia com maior evidência científica relativa à eficácia nos sintomas da menopausa. Sendo elas a *Cimicifuga racemosa* que tem principalmente ação serotoninérgica e a soja e o trevo vermelho cujo modo de ação se deve à sua atividade estrogénica. Com base na literatura, foi feita uma descrição das plantas, identificados os principais compostos químicos responsáveis pela ação farmacológica e, por fim, foram abordados os efeitos farmacológicos, a segurança e possíveis contraindicações das plantas selecionadas com base em estudos experimentais e clínicos.

Palavras-chave: Menopausa, fitoterapia, *Cimicifuga racemosa*, *Glycine max*, *Trifolium pratense*

Abstract

The average life expectancy is increasing, which means that more and more women are reaching menopause and remaining in this phase of their lives for a longer period of time. Menopause reflects ovarian failure and results in the permanent cessation of the menstrual period. The menopause transition involves a variety of physical, endocrine and psychological changes that are influenced by ethnic, psychological and sociocultural factors.

Thus, in the first part, we intend to define the concept of menopause and the physiological mechanism by which it occurs, as well as to expose the various clinical manifestations resulting from the menopausal transition. The symptoms experienced by women are diverse, with some being directly related to menopause, such as vasomotor symptoms and genitourinary syndrome, while the remaining clinical manifestations, such as cardiovascular changes, osteoporosis and skin changes, among others, have at least some component related to aging.

Over the last 20 years, the search for safer therapeutic alternatives in relation to hormonal therapy and other pharmacological therapies has increased due to the greater likelihood of adverse effects occurring with the latter. This shift was precipitated by results from the Women's Health Initiative, which demonstrated that hormone therapy is associated with an increased risk of stroke, venous thrombosis, invasive breast cancer, and coronary heart disease.

In the second part of this monograph, the herbal medicine options with the greatest scientific evidence regarding their effectiveness in menopausal symptoms were presented. These are *Cimicifuga racemosa*, which has mainly serotonergic action, and soy and red clover, whose mechanism of action is due to their estrogenic activity. Based on the literature, a description of the plants was made, the main chemical compounds responsible for the pharmacological action were identified and, finally, the pharmacological effects, safety and possible contraindications of the selected plants were addressed based on experimental and clinical studies.

Keywords: Menopause, phytotherapy, *Cimicifuga racemosa*, *Glycine max*, *Trifolium pratense*

Abreviaturas

5-HT - Serotonina

ACCX - 25-acetilcimigenol xilopiranósido

AFC – Contagem de folículos antrais

AMH – Hormona anti-mulleriana

AVV – Atrofia vulvovaginal

BPF – Boas práticas de fabrico

cAMP – Monofosfato de adenosina cíclico

DCV – Doenças cardiovasculares

DHT - Dihidrotestosterona

DMO – Densidade mineral óssea

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EFSA – Agência Europeia para a Segurança dos Alimentos

EMA – Agência Europeia do Medicamento

ERK – *Extracellular Signal-Regulated Kinase*

FDA – Food and Drug Administration

FSH – Hormona folículo-estimulante

GABA – Ácido gama-aminobutírico

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HIV-AIDS – Vírus da imunodeficiência humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

HMPC - Herbal Medicinal Products Committee

iCR – Extrato isopropanólico de *Cimicifuga racemosa*

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IMC – Índice de massa corporal

INFARMED – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento

ITUs – Infecções do trato urinário

KNDy – Neurónios kisspeptina/neuroquinina B/dinorfina

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LH – Hormona luteinizante

NF-kB – *Nuclear factor kappa-B*

NK3R - Recetor neuroquinina-3

NKB – Neuroquinina B

NO – Óxido nítrico

PMF – Período menstrual final

RANKL – *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*

RCV – Risco cardiovascular

RE – Recetor de estrogénio

RNA – Ácido ribonucleico

SERT – Transportador de serotonina

SGM – Síndrome geniturinária da menopausa

SHBG – Globulina de ligação às hormonas sexuais

SSRIs - Inibidores seletivos da recaptção da serotonina

STRAW - *Stages of Reproductive Aging Workshop*

SVM – Sintomas vasomotores/Sintomatologia vasomotora

TE – Terapia com estrogénios

TEP – Terapia com estrogénio e progesterona

TH – Terapia hormonal

TNF- α – Fator de necrose tumoral α

TRH – Terapia de reposição hormonal

Índice

1. Introdução.....	9
1.1. Objetivos.....	9
1.2. Materiais e Métodos	10
2. Menopausa	11
2.1. Definição de menopausa.....	11
2.2. Mecanismo fisiológico da menopausa.....	12
2.3. Classificação e estadiamento da menopausa	14
2.4. Manifestações clínicas.....	17
2.4.1. Sintomas vasomotores.....	17
2.4.2. Alterações do humor e depressão	19
2.4.3. Perturbações do sono.....	20
2.4.4. Função cognitiva	20
2.4.5. Síndrome geniturinária da menopausa	21
2.4.6. Libido.....	22
2.4.7. Alterações cutâneas.....	23
2.4.8. Alterações cardiometabólicas.....	24
2.4.9. Alterações osteoarticulares	24
3. Fitoterapia.....	26
3.1. Ação serotoninérgica	27
3.1.1. Erva-de-São-Cristóvão (<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt.).....	27
3.1.1.1. Descrição botânica	27
3.1.1.2. Uso tradicional	28
3.1.1.3. Compostos químicos identificados.....	28
3.1.1.4. Ensaios farmacológicos e Estudos Clínicos	29
3.1.1.5. Eficácia e segurança do ponto de vista regulamentar	32
3.2. Ação estrogénica.....	35
3.2.1. Fitoestrogénios	35
3.2.2. Soja (<i>Glycine max</i> (L.) Merr.).....	38
3.2.2.1. Descrição botânica	38
3.2.2.2. Uso tradicional	38
3.2.2.3. Compostos químicos identificados.....	39

3.2.2.4. Ensaio farmacológico e Estudos Clínicos	39
3.2.2.5. Efeitos adversos e contraindicações	42
3.2.3. Trevo vermelho (<i>Trifolium pratense</i> L.)	43
3.2.3.1. Descrição botânica	43
3.2.3.2. Uso tradicional	43
3.2.3.3. Compostos químicos identificados.....	44
3.2.3.4. Ensaio farmacológico e Estudos Clínicos	44
3.2.3.5. Efeitos adversos e contraindicações	45
Conclusões e Perspetivas Futuras	47
Referências bibliográficas	48

Índice de Figuras

Figura 1 - Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal do sistema reprodutivo feminino	13
Figura 2 - Erva-de-São-Cristóvão	27
Figura 3 - Fruto da Erva-de-São-Cristóvão.....	28
Figura 4 - Estrutura química dos principais componentes de <i>Cimicifuga racemosa</i>	29
Figura 5 - Medicamento à base de extrato seco de rizoma de <i>C. racemosa</i> : Femmlux®	34
Figura 6 - Estrutura molecular dos principais fitoestrogénios	35
Figura 7 - Metabolismo das isoflavonas	36
Figura 8 - Comparação das estruturas do estradiol e do equol.....	37
Figura 9 - Vagem e flor da Soja	38
Figura 10 - Trevo Vermelho.....	43

1. Introdução

A menopausa é um processo natural e complexo que acontece em certo ponto da vida da mulher e que pode afetar de variadas formas a qualidade de vida desta. A transição da menopausa envolve uma infinidade de mudanças físicas, endócrinas e psicológicas que são influenciadas por fatores étnicos, psicológicos e socioculturais. A experiência de transição da menopausa de cada mulher é única, existindo vários fatores como estilo de vida (tabagismo, dieta, exercício e histórico reprodutivo), status socioeconómico, índice de massa corporal, humor, clima e cognições (incluindo atribuições de sintomas à menopausa, crenças e atitudes em relação à menopausa) que podem explicar variações nos relatos de sintomas da menopausa (1).

Nos últimos 60 anos, em Portugal a esperança de vida da mulher passou de 66,4 anos para 83,4 anos o que quer dizer que mais mulheres chegam a esta fase e que nela permanecem durante mais de um terço da sua vida. Em 2021, a população feminina na perimenopausa e menopausa representava 52,5% das mulheres portuguesas, ou seja, mais de metade da população feminina se encontra nesta fase da sua vida. Um inquérito realizado pela Sociedade Portuguesa de Ginecologia a mulheres com idades entre os 45 e os 60 anos residentes em Portugal Continental e Ilhas, revelou que das mulheres inquiridas, 80% apresentavam sintomatologia vasomotora (SVM), 66% tinham alterações do sono, 24% dor nas relações sexuais e 23% sentiam redução do desejo sexual, sendo que mais de metade (57%) afirmaram que os sintomas interferiam com a vida diária (2).

As mulheres experienciam de forma muito diferente a menopausa, podendo algumas mulheres não ter praticamente sintomas e estes serem leves, enquanto que outras mulheres podem ter sintomas bastante severos com um impacto muito negativo na qualidade de vida. Deste modo, não existe uma abordagem única quanto à terapêutica. Além disso, cada vez mais mulheres procuram medicinas complementares e alternativas, como por exemplo, as plantas medicinais em prol da terapia de reposição hormonal e outras terapias farmacológicas, quer seja devido a contraindicações, medo dos possíveis efeitos adversos ou simplesmente por questões socioculturais e crenças.

1.1. Objetivos

Esta monografia tem como objetivo expor os vários sintomas e sinais que advêm das alterações hormonais características da menopausa, assim como, obter uma melhor

compreensão e efetuar uma descrição do potencial efeito terapêutico das plantas com ação na menopausa com base em estudos clínicos e farmacológicos. Com esta pesquisa pretende-se também perceber quais os principais compostos químicos que exercem a ação terapêutica e os possíveis efeitos adversos.

1.2. Materiais e Métodos

Para o desenvolvimento desta monografia foi realizada uma pesquisa bibliográfica com recurso a bases de dados como o PubMed, ScienceDirect e Google Scholar. Foram usados os termos de pesquisa “menopause”, “phytotherapy”, “soy”, “red clover” e “black cohosh”, e usados artigos maioritariamente realizados após o ano 2000, tendo sido dada prioridade aos artigos mais recentes. Foram também consultadas páginas online de entidades como a EMA, o INFARMED e a Sociedade Portuguesa de Ginecologia.

2. Menopausa

2.1. Definição de menopausa

A menopausa é definida como uma cessação espontânea da menstruação, ou seja, quando se dá a última menstruação, resultante da depleção do património folicular funcionante do ovário e traduz falência ovárica definitiva. Em termos clínicos, diagnostica-se após um ano de amenorreia sem outra causa identificada. Habitualmente, ocorre entre os 45 e 55 anos (3) e pode durar vários anos, sendo a duração mais comum de 4 a 5 anos (4). A idade de estabelecimento da menopausa é, em média, de 51 anos nos países europeus (3).

Denomina-se **menopausa iatrogénica** a que é consequente à destruição do património folicular ovárico por causas médicas, nomeadamente quimioterapia ou radioterapia e ooforectomia (menopausa cirúrgica). A **menopausa precoce** é a que ocorre antes dos 45 anos, mas depois dos 40. No caso de ocorrer antes dos 40 anos, denomina-se de **insuficiência ovárica prematura**. Já a **menopausa tardia** é a que ocorre depois dos 54 anos (3).

O climatério é o período da vida da mulher compreendido entre o pleno potencial e a incapacidade reprodutiva e, ao longo do qual, ocorre um declínio progressivo da função ovárica, normalmente, associado a todo um conjunto de sinais e/ou sintomas (afrontamentos, suores noturnos, alterações do humor e do sono, entre outros) que, no seu conjunto, caracterizam a “síndrome climatérica”. Compreende três fases (pré, peri e pós-menopausa) cuja individualização não é linear (3).

Existem vários fatores que podem influenciar a idade em que as mulheres têm o seu último período menstrual. O tabagismo atual é um fator de risco para a menopausa precoce, reduzindo a idade da menopausa em 1 a 2 anos (5,6). A menopausa precoce está também associada a menor nível socioeconómico, nuliparidade ou ter menos filhos e nunca ter usado contraceptivos orais (6). No entanto, as associações entre a idade na menopausa e a etnia, índice de massa corporal (IMC), dieta e atividade física permanecem inconclusivas ou inconsistentes (7,8).

A idade avançada na menopausa tem sido associada a maior sobrevida global e maior expectativa de vida, redução do risco e mortalidade de doenças cardiovasculares, menos perda de densidade óssea e um risco reduzido de osteoporose e fratura, mas a um risco aumentado de cancro da mama, do endométrio e do ovário (7). A duração da transição menopáusicas também

parece ser influenciada pela idade em que começou, sendo que um início mais precoce foi associado a uma transição mais longa (9).

2.2. Mecanismo fisiológico da menopausa

As mulheres nascem com o seu complemento total de oócitos, dos cerca de 700 mil folículos ováricos existentes ao nascimento, restam 300 mil aquando da puberdade, que, quer por mecanismo ovulatório quer por atresia, se esgotam na menopausa (3).

Embora se pensasse que as elevações de FSH (hormona folículo-estimulante) fossem secundárias a uma queda dos níveis de estradiol, muitos estudos demonstraram que os níveis altos de FSH estão correlacionados com níveis normais ou até mesmo níveis aumentados de estradiol. É plausível que níveis elevados de FSH desempenhem um papel na manutenção ou mesmo no aumento dos níveis de estradiol (10).

Os níveis de inibina B decaem em paralelo com o número de folículos antrais em desenvolvimento, em contraste, a inibina A é um produto do folículo dominante e os níveis não alteram apreciavelmente até que os folículos dominantes deixem de ser originados no ovário. A menor secreção de inibina B, diminui o feedback negativo sobre as gonadotrofinas pituitárias (10). Desta forma, há um aumento de 10 a 20 vezes na produção de FSH e o triplo dos níveis de hormona luteinizante (LH). Os níveis de LH não são tão altos pelo facto de esta hormona ser rapidamente eliminada do sangue e por não ter nenhum péptido de feedback negativo específico (5).

Dentro do ovário, níveis baixos de hormona anti-mulleriana (AMH) facilitam o crescimento folicular estimulado pelo FSH e a síntese e secreção de estrogénio. Com a perda acelerada de folículos, estes mecanismos hormonais compensatórios deixam de ser adequados e o desenvolvimento folicular torna-se imprevisível. Este declínio na função ovárica leva, eventualmente, ao esgotamento da reserva ovárica, originando níveis de estradiol muito baixos (10-20 pg/mL) e um grande aumento no nível de FSH (>20 UI/L) (5,11).

À medida que ocorre a transição menopáusica, vai havendo um aumento de ciclos com fases foliculares prolongadas, assim como, um aumento na frequência dos ciclos anovulatórios, tendo Landgren *et al.* observado que nos últimos dez ciclos antes do período menstrual final, 62% eram anovulatórios. Estes ciclos anovulatórios ocorrem principalmente nos últimos 30 ciclos antes do último período menstrual (12). Em mulheres na perimenopausa, observou-se a ocorrência frequente de ciclos anovulatórios com picos de estrogénio equivalentes àqueles que

provocam surtos de LH em mulheres mais jovens, indicando uma falha no feedback positivo, assim como um grau de insensibilidade do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal que se encontra representado na Figura 1 (10).

A produção de estrogénio pelos ovários não continua para além da menopausa, no entanto, os níveis de estrogénio em mulheres na pós-menopausa podem ser significativos, principalmente por causa da conversão extra-glandular de androstenediona e testosterona em estrogénio. O peso corporal afeta a conversão de androstenediona em estrogénio, resultado da capacidade da gordura para aromatizar os androgénios. Existe uma correlação positiva entre o peso corporal e os níveis circulantes de estradiol e estrona (5).

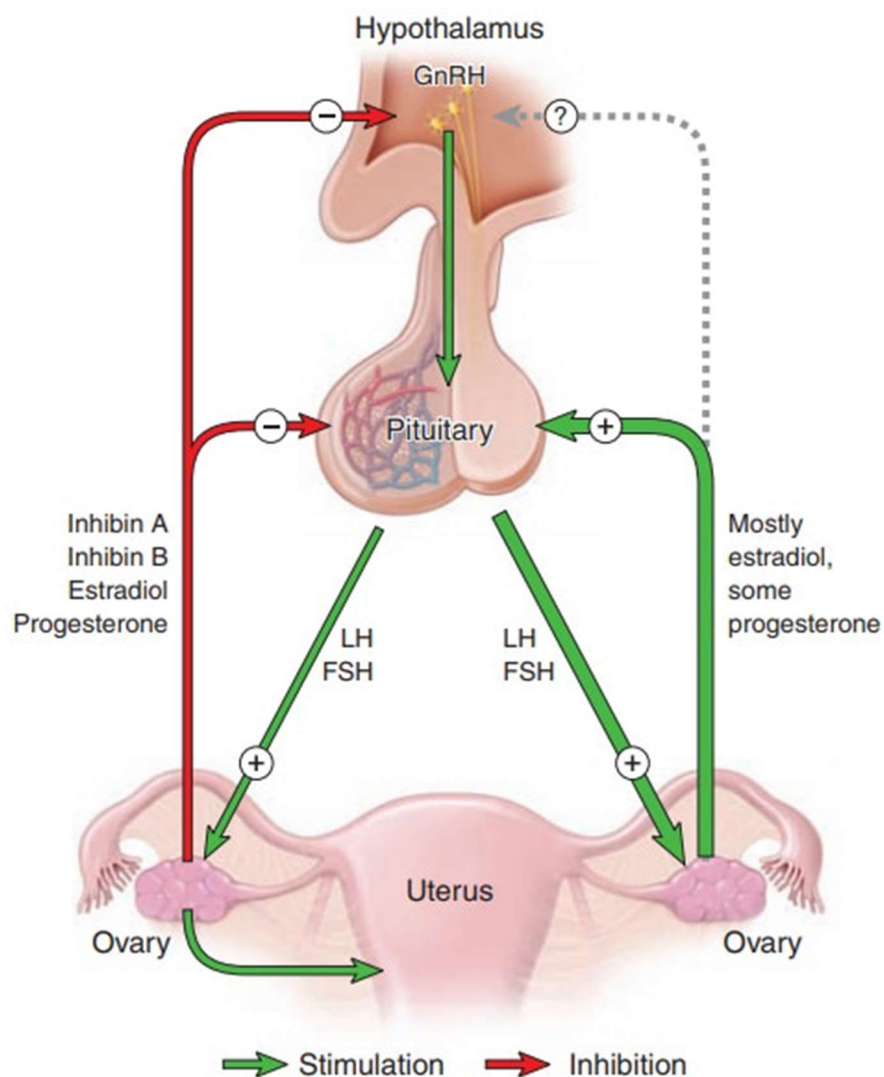


Figura 1 - Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal do sistema reprodutivo feminino (13)

2.3. Classificação e estadiamento da menopausa

De forma a melhor caracterizar e entender a saúde reprodutiva das mulheres, em 2001 foram criadas guidelines e um sistema de estadiamento no *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW+10), que é considerado o padrão-ouro para classificar e descrever as alterações associadas ao envelhecimento reprodutivo. É importante ressaltar que o STRAW facilitou a pesquisa que visava distinguir os efeitos na saúde do envelhecimento ovárico versus envelhecimento somático. O sistema STRAW serve também como uma ferramenta clínica para as mulheres e seus profissionais de saúde para orientar a avaliação da fertilidade, necessidades contraceptivas e tomada de decisões de saúde (14). Embora este modelo seja útil para descrever a progressão geral dos eventos que levam à menopausa, há que ter em consideração que existe uma variação individual substancial que pode levar a oscilação entre estádios ou mesmo a saltar certos estádios (4).

Como se pode ver na Tabela 1, o STRAW está dividido em três fases (período reprodutivo, transição menopáusica e pós-menopausa) que se subdividem em vários estádios. Para definir e descrever cada estádio, as características do ciclo menstrual são usadas como critério primário, sendo os níveis endócrinos e a contagem de folículos antrais o segundo critério. Alguns sintomas também podem ser usados para descrever certos estádios, no entanto, os sintomas do climatério não são usados para determinar o estádio porque se iniciam na pré-menopausa e podem durar até vários anos após a menopausa. Dada a falta de padronização internacional dos ensaios de biomarcadores, deve realçar-se que a contagem de folículos antrais, doseamento de FSH, AMH e inibina B são incluídos como critérios suplementares e não são essenciais para o diagnóstico da menopausa, sendo as alterações no padrão do ciclo menstrual o critério mais importante (3,14).

O STRAW + 10 é aplicável a mulheres, independentemente da idade, demografia, IMC ou estilo de vida. No entanto, existem determinadas populações às quais estes critérios de estadiamento baseados no ciclo menstrual não são aplicáveis. Estas populações incluem: mulheres que atendam aos critérios para insuficiência ovárica prematura (idade <40 anos com 4 meses de amenorreia e dois níveis séricos de FSH [pelo menos um mês de intervalo] na faixa da menopausa); mulheres que tenham sido submetidas a ablação endometrial ou histerectomia; mulheres com síndrome do ovário poliquístico apresentam frequentemente oligomenorreia que não é atribuível ao envelhecimento ovárico; mulheres submetidas a tratamento oncológico, particularmente com agentes alquilantes, podem apresentar aumentos transitórios de FSH e

reduções de AMH e AFC com retorno do sangramento mesmo após 12 meses ou mais de amenorreia; mulheres submetidas ao tratamento com tamoxifeno representam um problema adicional porque os níveis de FSH e estradiol podem ser alterados por este tratamento e, portanto, podem ser enganosos e causar sangramento anormal; mulheres com doença crônica como o HIV-AIDS também representam um problema quanto ao estadiamento devido à falta de fiabilidade dos padrões de sangramento e marcadores hormonais (14).

O **estadio reprodutivo tardio (Estadio -3)** marca o momento em que a fecundidade começa a diminuir e durante o qual a mulher pode começar a notar mudanças nos seus ciclos menstruais. Os parâmetros endócrinos críticos começam a alterar antes das mudanças na ciclicidade menstrual serem perceptíveis (o FSH elevado pode preceder o início da irregularidade do ciclo, ou seja, a transição para a menopausa em 3 a 10 anos (10)), sendo que estas alterações endócrinas são importantes para avaliações de fertilidade (14).

A **transição precoce da menopausa (Estadio -2)** é marcada pelo aumento da variabilidade na duração do ciclo menstrual, definida como uma diferença persistente de 7 dias ou mais na duração de ciclos consecutivos. A persistência é definida como a recorrência dentro de 10 ciclos desde o primeiro ciclo de comprimento variável. Nesta fase, os ciclos são também caracterizados por níveis elevados, mas variáveis, de FSH na fase folicular inicial e baixos níveis de AMH e contagem de folículos antrais (14).

A **transição tardia da menopausa (Estadio -1)** é marcada pela ocorrência de amenorreia de 60 dias ou mais. A duração dos ciclos menstruais torna-se bastante variável com flutuações extremas nos níveis hormonais e aumento da prevalência de anovulação. Neste estadio, os níveis de FSH tanto podem estar elevados com valores na faixa da menopausa como podem estar dentro da faixa característica dos primeiros anos reprodutivos, particularmente em associação com altos níveis de estradiol. Este estadio parece durar entre 1 a 3 anos. É também neste estadio que ocorrem maior parte dos sintomas, principalmente os vasomotores (14).

Durante a **pós-menopausa precoce (Estadio +1)** ocorre um aumento contínuo de FSH e diminuição do estradiol até aproximadamente 2 anos após o último período menstrual, quando os níveis destas hormonas começam a estabilizar (14).

Tabela I – Critérios de estadiamento do *Stages of Reproductive Aging in Women* (STRAW + 10) (14)

		Menarca				Último período menstrual					
	Período Reprodutivo				Transição menopáusica		Pós-menopausa				
					Perimenopausa						
Estadio	Precoce	Pico	Tardio		Precoce	Tardio	Precoce			Tardio	
	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Duração	Variável				Variável	1-3 anos	2 anos (1+1)	3-6 anos	Anos de vida restantes		
Critérios principais											
Ciclo menstrual	Variável a regular	Regular	Regular	Alterações subtis na duração/fluxo	Duração variável, persistência na diferença da duração dos ciclos > 7 dias	Intervalos de amenorrea ≥ 60 dias					
Critérios secundários											
Níveis endócrinos			Baixo	Variável	↑ Variável	↑ >25 IU/L	↑ Variável	Estabilizado			
FSH			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito baixo			
AMH			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito baixo			
Inibina B			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito baixo			
Contagem foliculos antrais			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito baixo	Muito baixo			
Características descritivas											
Sintomas						Sintomas vaso-motores prováveis	Sintomas vaso-motores muito prováveis			Agrava-mento dos sintomas urogenitais	

A **pós-menopausa tardia (Estadio +2)** representa o período em que as mudanças posteriores na função endócrina reprodutiva são mais limitadas e os processos de envelhecimento somático tornam-se mais relevantes. Os sintomas de secura vaginal e atrofia urogenital tornam-se cada vez mais prevalentes neste momento. No entanto, observou-se que muitos anos após a menopausa, pode haver um declínio adicional nos níveis de FSH em pessoas já muito idosas (14).

2.4. Manifestações clínicas

Muitos sintomas têm sido atribuídos à menopausa, mas apenas a disfunção vasomotora e a secura vaginal estão consistentemente associadas a esta fase da vida em estudos epidemiológicos. Outros sintomas comuns, como alterações de humor, distúrbios do sono, incontinência urinária, alterações cognitivas, queixas somáticas, disfunção sexual e redução da qualidade de vida, podem ser secundários a outros sintomas ou relacionados a outras causas (4). Além disso, existe uma variação considerável na gravidade e duração dos sintomas da menopausa entre as mulheres. Os sintomas associados à transição da menopausa afetam mais de 80% das mulheres e são graves em cerca de um terço delas (15).

A curto prazo há a destacar a sintomatologia vasomotora, as alterações do sono e as perturbações emocionais. A médio prazo podem surgir a síndrome geniturinária da menopausa (SGM) e, possivelmente, alterações cutâneas. Como repercussões mais tardias, destacam-se as complicações cardiovasculares, a osteoporose e as doenças neurocognitivas como a doença de Alzheimer (3).

2.4.1. Sintomas vasomotores

Os episódios vasomotores são o sintoma mais comum do climatério e manifestam-se como sensações espontâneas de calor, sentidas no peito, pescoço e face, geralmente associadas a sudorese e, por vezes, seguidas de calafrios, palpitações e ansiedade. Os episódios vasomotores variam em frequência, duração e gravidade, às vezes são recorrentes e, por norma, duram menos de 5 minutos. Podem ser desencadeados por ambientes quentes, alimentos ou bebidas quentes e estresse (4,16). Um estudo mostrou que até 87% das mulheres que relatam ondas de calor apresentam sintomas diários, sendo que um terço experiencia mais de 10 por dia (17). Os SVM podem manifestar-se também como suores noturnos, estes podem perturbar o padrão de sono da mulher e causar insónia, irritabilidade e dificuldades de memória e

concentração (18). No geral, os SVM estão associados a uma diminuição na qualidade do sono e de vida, o que pode também provocar o agravamento de sintomas depressivos e sinalizar o início ou a recaída de um episódio depressivo maior (19).

Vários estudos afirmam que a duração média dos sintomas é de cerca de quatro anos (16,20,21). Porém, num estudo coorte que acompanhou várias mulheres durante 13 anos, a duração média de ondas de calor moderadas/graves foi de 10,2 anos (19). O pico de prevalência dos sintomas vasomotores ocorre aproximadamente um ano após a menopausa (20), sendo a idade mais comum de início dos afrontamentos moderados/graves entre os 45 e 49 anos (19).

A duração das ondas de calor está fortemente associada ao estágio da menopausa aquando do início dos afrontamentos, sendo que a duração destes é maior, quanto menor for a idade de início. As mulheres que relataram o início de ondas de calor moderadas a graves numa fase mais precoce da transição da menopausa tiveram uma duração superior a 11 anos e apenas 21% neste grupo relataram cessação no intervalo do estudo; em contraste, mulheres cujo início das ondas de calor ocorreu na transição tardia ou nas fases pós-menopáusicas tiveram uma duração média de aproximadamente 4 anos, tendo 52% relatado a cessação durante o intervalo de acompanhamento (19).

Numa meta-análise, mulheres com afrontamentos moderados/graves estavam associadas a um score inicial significativamente mais alto em parâmetros como humor deprimido, ansiedade e estresse, menor nível de educação e/ou empregabilidade e tabagismo (20). Outros preditores independentes da duração das ondas de calor moderadas a graves foram a raça (mulheres afro-americanas tiveram maior duração de ondas de calor do que mulheres caucasianas) e IMC (mulheres obesas tiveram menor duração de ondas de calor do que mulheres não obesas). Embora vários estudos como o referido anteriormente tenham relatado que mulheres fumadoras são mais propensas a relatar ondas de calor, possivelmente devido aos efeitos antiestrogénicos do tabagismo, este estudo concluiu que o tabagismo atual não teve associação significativa com a duração nem com o estadio em que apareceram as ondas de calor (19).

Os mecanismos responsáveis pelos sintomas vasomotores não estão totalmente esclarecidos mas pensa-se que estejam associados a baixos níveis de estrogénio, que afetam as concentrações de endorfina no hipotálamo que, por sua vez, aumenta a libertação de noradrenalina e serotonina. Estes neurotransmissores diminuem o ponto de ajuste no centro

termorregulador hipotalâmico, responsável pela regulação da faixa de temperatura e, assim, os estímulos desencadeiam a vasodilatação e a sudorese a temperaturas mais baixas (4).

Recentemente, a FDA aprovou um novo medicamento chamando Fezolinetant para o tratamento dos sintomas vasomotores moderados a graves (22). O centro termorregulador no hipotálamo é innervado pelos neurónios kisspeptina/neuroquinina B/dinorfina (KNDy). Estes neurónios são estimulados pelo neuropéptido neuroquinina B (NKB), que atua nos recetores da neuroquinina 3, e inibidos pelo estrogénio. O Fezolinetant é um antagonista seletivo não hormonal do recetor neuroquinina-3 (NK3R) que bloqueia a ligação de NKB no neurónio KNDy, restaurando a sensibilidade normal do centro termorregulador (23).

2.4.2. Alterações do humor e depressão

Existe um debate sobre até que ponto outros sintomas, em particular o distúrbio do humor, se relacionam com a transição da menopausa. A perimenopausa tem sido descrita como uma “janela de vulnerabilidade” para a depressão, existindo uma associação entre sintomas vasomotores e depressivos durante a perimenopausa. Esta associação é bidirecional, já que mulheres com sintomas depressivos estão mais propensas a desenvolver SVM e mulheres com SVM mais propensas a desenvolver sintomas depressivos (24). Existe também um risco elevado de depressão em mulheres após histerectomia com ou sem ooforectomia. Mulheres com insuficiência ovárica primária também apresentaram taxas elevadas de depressão (25).

Um estudo mostrou que o risco de sintomas depressivos é mais elevado durante a perimenopausa, mesmo em mulheres sem histórico de transtorno depressivo maior e após ajuste para fatores de confundimento como sintomas vasomotores e distúrbios do sono (26). No entanto, a natureza dos sintomas depressivos é multifatorial, havendo vários fatores sociodemográficos, psicossociais e relacionados com a saúde que atuam em paralelo para o aumento do risco de depressão (25,27).

Tem sido sugerido que as mudanças nos níveis hormonais durante a transição da menopausa podem influenciar o cérebro por meio da função hipotalâmica e do hipocampo. As hormonas esteróides afetam a sinalização de serotonina e GABA, que, juntamente com os níveis flutuantes dos opióides neuronais durante a menopausa, estão associados à depressão, irritabilidade e ansiedade (28).

Existem algumas evidências de que a TE tem efeitos antidepressivos de magnitude semelhante aos observados com agentes antidepressivos clássicos quando administrados a

mulheres deprimidas na perimenopausa com ou sem SVM. No entanto, a terapia com estrogénio é ineficaz como tratamento para transtornos depressivos em mulheres pós-menopáusicas, o que sugere que existe uma possível janela de oportunidade para o uso efetivo de TE para o tratamento de transtornos depressivos durante a perimenopausa (25).

2.4.3. Perturbações do sono

Entre 40 a 56% das mulheres de meia-idade relatam dificuldades para dormir e 26% apresentam sintomas graves que afetam o funcionamento diurno. Os despertares noturnos e a dificuldade em manter o sono aumentam durante a transição da menopausa e o início da pós-menopausa. A privação de sono diminui a qualidade de vida e é um fator de risco para obesidade e diabetes, bem como para doenças cardiovasculares e transtornos psiquiátricos (29).

À medida que as mulheres envelhecem, o ritmo circadiano muda, resultando na redução da duração do sono e no despertar matinal. No entanto, os distúrbios do sono podem ser multifatoriais, e acredita-se que muitos aspetos da transição da menopausa estejam associados aos distúrbios do sono, além das alterações hormonais. Primeiro, os sintomas vasomotores, particularmente suores noturnos, estão associados à dificuldade de manter o sono (30). Além disso, a depressão e os problemas do sono também estão bastante interligados: sintomas de insónia, como dificuldade em adormecer e acordar durante a noite, são sintomas comuns de depressão e má qualidade do sono pode ser um fator de risco para episódios depressivos (31).

A maioria dos estudos mostra que as alterações hormonais estão correlacionadas com distúrbios do sono e que tanto o estrogénio como a progesterona, administrados isoladamente ou combinados, são eficazes na redução dos distúrbios do sono durante a transição da menopausa e no início da pós-menopausa. No entanto, os riscos têm de ser cuidadosamente avaliados em relação aos benefícios (29).

2.4.4. Função cognitiva

Os sintomas associados à função cognitiva relatados por muitas mulheres de meia-idade incluem diminuição da fluência e memória verbal, dificuldade em concentrar, memorizar ou em aprender coisas novas. A etiologia do comprometimento cognitivo em mulheres na perimenopausa ainda não é bem compreendida, mas os níveis baixos de estrogénios endógenos poderão estar envolvidos, já que os recetores estrogénicos estão amplamente espalhados nas áreas cerebrais responsáveis pelo desempenho da memória e funções cognitivas. O declínio

cognitivo também pode ser desencadeado por outros sintomas da menopausa, como distúrbios do sono ou depressão (32).

O impacto das alterações hormonais associadas à menopausa no desenvolvimento da Doença de Alzheimer e demência é ainda um tema controverso (33). Num estudo longitudinal, a transição para a menopausa não foi acompanhada por um declínio cognitivo significativo, exceto na fluência verbal (34). As alterações cognitivas relacionadas com a transição menopáusicas parecem ser limitadas no tempo, já que os sintomas na pós-menopausa parecem melhorar, voltando aos níveis da pré-menopausa (35).

O Cache County Study observou também que a TRH é possivelmente benéfica se tomada durante uma janela crítica perto da menopausa e se iniciada mais tarde na vida pode estar associada a um risco aumentado de Doença de Alzheimer (36). Os resultados do Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) demonstram que, de facto, existe um risco aumentado de demência com o uso de estrogénio isolado ou combinado com progesterona em mulheres entre os 65 e 79 anos de idade (37).

2.4.5. Síndrome geniturinária da menopausa

Em 2013, o termo atrofia vulvovaginal (AVV) foi substituído por síndrome geniturinária da menopausa (SGM), de modo, a incluir e descrever os diversos sinais e sintomas associados às alterações físicas da vulva, vagina e trato urinário inferior. A SGM inclui sintomas genitais (ressecamento, ardor e irritação), sintomas sexuais (falta de lubrificação, dispareunia, sangramento pós-coito) e sintomas urinários (urgência, frequência, disúria, noctúria, incontinência e infeções recorrentes do trato urinário (ITUs)). Em pesquisas online recentes em países da Europa Ocidental, 80% das mulheres na pós-menopausa relataram sintomas vulvovaginais, sendo a secura vaginal o mais comum (38,39).

Estes sintomas estão diretamente relacionados à redução dos níveis de esteróides sexuais circulantes após a menopausa. Os recetores de estrogénio durante a vida reprodutiva estão presentes na vagina, vulva, músculos do pavimento pélvico, fásia endopélvica, uretra e trígono da bexiga. Os recetores androgénicos estão amplamente distribuídos no epitélio vaginal e também na lâmina própria, com menor expressão na camada muscular e nas paredes dos vasos sanguíneos (38).

Como resultado da deficiência de estrogénios e androgénios, ocorrem alterações anatómicas e histológicas nos tecidos genitais femininos, tais como, menor irrigação sanguínea,

conteúdo reduzido de colagénio e ácido hialurónico, bem como níveis reduzidos de elastina, epitélio mais fino e mais células parabasais na camada superficial e aumento da densidade do tecido conjuntivo. Estas alterações levam a uma diminuição do fluxo sanguíneo e redução da elasticidade e distensibilidade das paredes vaginais que podem, por sua vez, causar dispareunia devido ao encurtamento da vagina e perda das rugas. Existe também um aumento do pH vaginal, alterações na flora vaginal, diminuição da lubrificação e aumento da vulnerabilidade a irritações físicas e traumas (38,39).

A microbiota vaginal tem um papel crucial na prevenção da colonização por organismos patogénicos e na manutenção da saúde ginecológica e reprodutiva da mulher. Com a diminuição nos níveis de estrogénio, o conteúdo de glicogénio (substrato dos lactobacilos) diminui, levando à diminuição da produção de ácido láctico e ao aumento do pH vaginal para valores maiores que 5. À medida que o pH aumenta, a colonização por lactobacilos diminui, levando a uma diminuição adicional no metabolismo do glicogénio e à propagação de um pH vaginal elevado. Esta alteração na flora e acidez vaginal aumenta a suscetibilidade a infeções ginecológicas e do trato urinário (40–42).

O diagnóstico baseia-se na presença de pelo menos dois sintomas, ou um sinal e um sintoma, considerados desagradáveis, associados à menopausa e não atribuíveis a outra causa. A evolução da SGM é crónica e progressiva, diminuindo significativamente a qualidade de vida (38).

Existem várias opções de tratamento atualmente disponíveis para a SGM que incluem lubrificantes vaginais não hormonais para serem usados durante a relação sexual, hidratantes vaginais de ação prolongada, terapias vaginais de estrogénio de baixa dose (por exemplo, cremes vaginais, comprimidos intravaginais ou anéis intravaginais), prasterona intravaginal e terapias hormonais sistémicas (38). A North American Menopause Society (NAMS) sugeriu uma abordagem de escalada de terapia para uma gestão ideal da SGM, começando com terapia local não hormonal e optando por medicamentos prescritos em caso de resposta inadequada (43).

2.4.6. Libido

A diminuição da libido está relacionada com a redução nas concentrações de estrogénio e testosterona. A dispareunia, as infeções vaginais e o prolapso vaginal resultantes da falta de estrogénio têm também impacto no comportamento sexual. No entanto, existem outros fatores

que podem também contribuir para uma diminuição da libido, tais como, genética, função neuroendócrina, existência de comorbilidades, medicação concomitante (antidepressivos podem ter um efeito adverso na libido), fatores intrapsíquicos (por exemplo, imagem corporal, sintomas depressivos) e interpessoais (por exemplo, qualidade dos relacionamentos atuais/passados, disponibilidade de parceiro, stressores da vida) e elementos socioculturais (por exemplo, religião/expectativas e normas sociais/culturais) (3,18,44).

2.4.7. Alterações cutâneas

O metabolismo celular dérmico é influenciado pelo hipoestrogenismo causado pela menopausa, já que vários recetores estrogénicos se encontram na pele, sendo a densidade de recetores maior na genitália, face e membros inferiores (45). Os efeitos da privação de estrogénio na pele podem incluir enrugamento, ressecamento, flacidez e má cicatrização de feridas (46).

A nível celular ocorrem alterações que incluem o abrandamento da divisão celular, atrofia celular, alterações degenerativas no tecido conjuntivo elástico e diminuição da capacidade de reparação tecidual. A diminuição do conteúdo de colagénio, fibras elásticas e ácido hialurónico reduz a elasticidade e espessura da pele, resultando num aumento da flacidez da pele facial (47). Ao nível da epiderme, ocorre uma diminuição dos lípidos e da capacidade de retenção de água levando a uma menor função de barreira da pele e aumento do ressecamento (46). Além disso, a velocidade do fluxo sanguíneo capilar diminui significativamente e verifica-se também uma diminuição dos melanócitos que pode resultar numa despigmentação ou pigmentação heterogénea da pele (3,45).

Os androgénios também desempenham um papel importante na fisiologia cutânea. A ação da testosterona na pele é dependente de sua conversão em dihidrotestosterona (DHT) pela enzima 5α -redutase. Aproximadamente 70% das mulheres na pós-menopausa que não fazem TRH demonstram desenvolvimento gradual de hirsutismo facial com afinamento simultâneo dos pelos púbicos e axilares. Treze por cento das mulheres na pré-menopausa e 37% das mulheres na pós-menopausa demonstram recessão da linha do cabelo frontal e fronto-parietal. As mulheres na pós-menopausa também podem desenvolver queda de cabelo como parte de uma alopecia androgénica (47).

2.4.8. Alterações cardiometabólicas

As alterações nas hormonas reprodutivas e na composição corporal durante a transição da menopausa estão associadas ao aumento geral do risco metabólico e de doenças cardiovasculares (DCV) (48). O aumento dos lípidos (colesterol total, LDL e apolipoproteína B), risco de síndrome metabólica e remodelação vascular na meia-idade são impulsionados principalmente pela menopausa, enquanto que aumentos na pressão arterial, insulina e glicose parecem ser mais influenciados pelo envelhecimento cronológico (49).

Durante a transição menopáusicas, ocorrem alterações no gasto energético, havendo um grande aumento da gordura central/visceral, acompanhado de um agravamento do perfil lipídico, que contribui para o aumento do risco cardiometabólico e, conseqüentemente, para o aumento do risco de mortalidade. Além disso, o HDL mostrou perder o seu efeito cardioprotetor após a menopausa e níveis mais altos de HDL parecem estar associados a um aumento do processo aterosclerótico e, por sua vez, a maior risco de DCV (48,49).

A DCV é a principal causa de mortalidade em mulheres na pós-menopausa. Os fatores de risco de DCV que se tornam mais prevalentes após a menopausa incluem disfunção vascular, hipertensão e disfunção cardíaca. O endotélio vascular torna-se disfuncional durante o processo de envelhecimento devido, em parte, à redução da disponibilidade de óxido nítrico (NO), secundário ao aumento do stress oxidativo e inflamação. O stress oxidativo é caracterizado por uma produção excessiva de espécies reativas de oxigénio que eliminam o NO e subsequentemente prejudicam a função endotelial e aumentam a rigidez vascular (48). Os fatores metabólicos e clínicos secundários à menopausa, como dislipidemia, resistência à insulina, redistribuição de gordura e hipertensão arterial sistémica, contribuem para o risco acelerado de envelhecimento e doenças cardiovasculares. Deste modo, a aterosclerose acelerada parece ser o resultado de uma complexa interação entre os fatores de risco cardiovascular e a sua acentuação durante o período da perimenopausa (50).

2.4.9. Alterações osteoarticulares

A osteoporose é uma doença frequente nas mulheres pós-menopáusicas que afeta quase 1 em cada 3 mulheres após os 50 anos, havendo diversos fatores, incluindo idade, sexo, raça (especialmente caucasianos), genética, estado reprodutivo, baixa ingestão de cálcio e exercício físico, que afetam a massa óssea (51,52).

O osso é um tecido fortemente dependente de estrogénio, sendo que este desempenha um papel importante na aquisição e manutenção do conteúdo mineral ósseo ao longo da vida. Na menopausa, a principal consequência da deficiência de estrogénio é o aumento da reabsorção osteoclástica sem um aumento correspondente na atividade osteoblástica, deste modo, a quantidade de osso reabsorvido é maior do que a quantidade depositada. O resultado é uma aceleração da perda óssea e alteração da microarquitetura, com desorganização, adelgaçamento e rutura das trabéculas ósseas, o que contribui para um risco aumentado de fratura (51,52).

A densidade mineral óssea (DMO) começa a diminuir cerca de 1 ano antes da transição menopáusica e continua a diminuir até haver uma ligeira redução na taxa de perda da DMO cerca de 2 anos após o PMF. Cada duplicação do nível de FSH durante a perimenopausa está associada a um declínio adicional de 0,3% por ano na DMO tanto no colo femoral quanto na coluna lombar (53). Além disso, as diminuições nos níveis de inibina A e inibina B também estão significativamente correlacionadas com o aumento da remodelação óssea (54). A TRH não só previne a perda óssea e a degradação da microarquitetura óssea, mas também reduz significativamente o risco de fratura em todos os locais ósseos em 20-40% em comparação com o tratamento com cálcio e vitamina D (52).

Na menopausa, ocorrem também mudanças estruturais e funcionais nas estruturas articulares, levando a um aumento na prevalência de osteoartrite. A osteoartrite é uma doença crónica muito comum que afeta todos os tecidos articulares, causando danos progressivos e irreversíveis e, por fim, falência da articulação. As alterações patológicas características da osteoartrite não incluem apenas a degeneração da cartilagem articular, mas também o espessamento do osso subcondral, a formação de osteófitos e a inflamação sinovial, associados à frouxidão da cápsula e diminuição da força muscular (55).

3. Fitoterapia

Na medicina convencional, a TRH é amplamente utilizada no tratamento dos sintomas da menopausa e é o tratamento mais eficaz para os SVM e SGM. O estudo Women's Health Initiative (WHI) foi concebido para avaliar os riscos e benefícios da TRH na prevenção de doenças crónicas, incluindo os efeitos nas doenças cardiovasculares, na osteoporose e no cancro da mama invasivo em mulheres na pós-menopausa, com idade entre 50 e 79 anos. Em 2002, os resultados iniciais do WHI sugeriram que a terapia hormonal estava associada a um risco aumentado de acidente vascular cerebral e eventos tromboembólicos venosos. A TEP foi também associada a maior risco de doença coronária e cancro da mama invasivo (1,4,21,56,57).

Subsequente à publicação do estudo, houve uma grande controvérsia quanto à aplicabilidade dos resultados do WHI a mulheres que estariam a entrar na menopausa, já que a idade média das participantes era de 63 anos e apenas 3.5% das mulheres tinham entre 50–54 anos, idade em que normalmente as mulheres tomam uma decisão quanto ao início da TRH (56). Além disso, mulheres que iniciaram a terapia hormonal dentro de 10 anos do início da menopausa tiveram um risco reduzido de doença coronária, em comparação com as que iniciaram mais tarde (4).

Ainda assim, após a divulgação destes dados, muitas mulheres interromperam a TRH por receio dos efeitos adversos e possíveis riscos a longo prazo, tendo aumentado a procura por medicinas complementares e alternativas, na esperança de que estas pudessem atenuar os sintomas da menopausa (1,4).

Existem diversas plantas que têm sido usadas para o tratamento dos sintomas da menopausa, nomeadamente, a Erva-de-São-Cristóvão que tem ação em diversos recetores do sistema nervoso central, principalmente, a nível serotoninérgico. Por outro lado, também tem crescido o uso de plantas contendo fitoestrogénios, mais especificamente isoflavonas, que tal como o nome indica tem ação nos recetores estrogénicos e estão presentes em várias leguminosas como a soja e o trevo vermelho.

3.1. Ação serotoninérgica

3.1.1. Erva-de-São-Cristóvão (*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.)

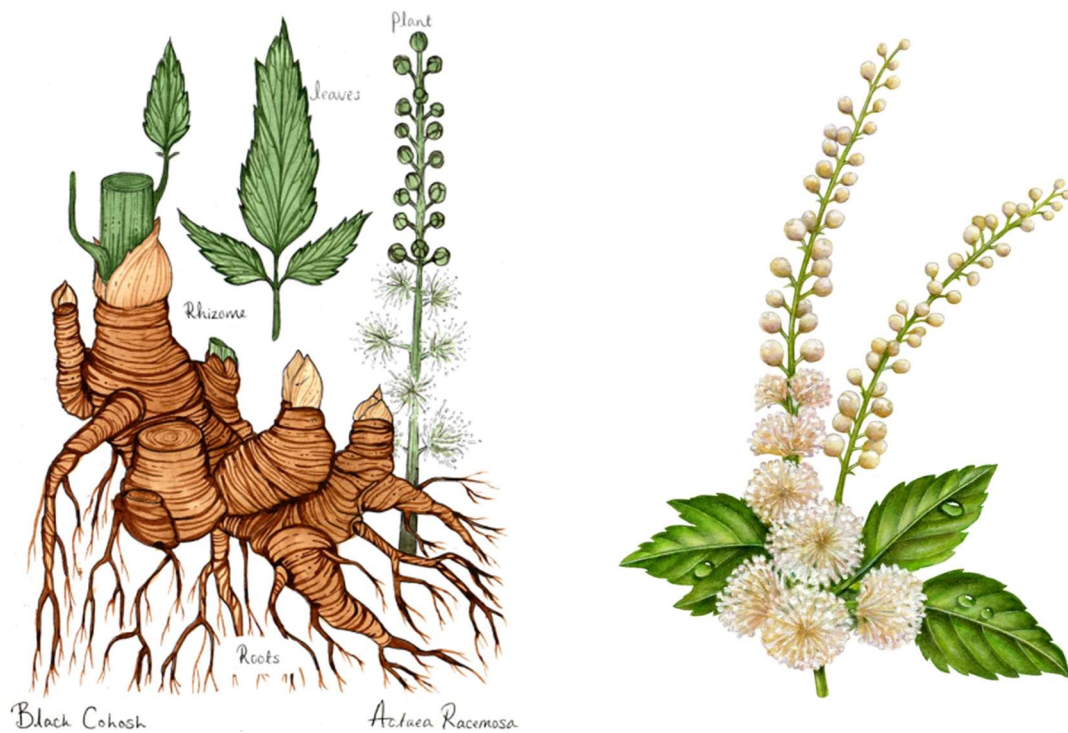


Figura 2 - Erva-de-São-Cristóvão (58,59)

3.1.1.1. Descrição botânica

A *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. ou *Actaea racemosa* L. é uma planta perene e endêmica do leste dos Estados Unidos e do Canadá. Esta planta pertence à família *Ranunculaceae*. É uma planta ereta com caule liso que pode crescer de um a dois metros e meio de altura e forma até 2 m de rizomas rastejantes. As folhas são grandes, alongadas, compostas, triternadas e nascem em pecíolos curtos. Os folíolos têm forma oval e aguda, com cinco a sete centímetros de comprimento e são finos, lisos, de dois ou três lóbulos, com margens duplas serrilhadas afiadas (Fig. 2).

Entre maio e agosto, longas flores brancas nascem de um racemo ramificado terminal em forma de espiga com cerca de 2,5 centímetros de diâmetro. A principal característica das flores são os numerosos estames vistosos, constituídos por filamentos delgados com anteras brancas. Quatro ou cinco pequenas sépalas côncavas brancas são maiores do que as quase impercetíveis pétalas semelhantes a estames. O pistilo branco solitário é liso e sésil.

O fruto é um folículo seco com nervuras ovais que se divide ao longo de uma sutura ventral com oito a dez sementes triangulares castanhas em duas fileiras (Fig. 3). Nas florestas decíduas ricas, é comum em encostas e geralmente cresce sob sombra intensa. No caso de florestas abertas que tenham sido cortadas seletivamente ou mesmo desmatadas, sobreviverá por um ou dois anos em pleno sol (60,61).



Figura 3 - Fruto da Erva-de-São-Cristóvão (62)

3.1.1.2. Uso tradicional

A raiz e o rizoma de *C. racemosa* eram tradicionalmente usados no tratamento de doenças como reumatismo, malária, dores de garganta e constipações, dismenorreia e complicações associadas ao parto (63).

Atualmente, é amplamente utilizada para mitigar os sintomas da menopausa, como ondas de calor, suores noturnos, distúrbios do sono, vertigem, nervosismo, alterações de humor e secreção vaginal (63).

3.1.1.3. Compostos químicos identificados

Existem três grupos de compostos na *C. racemosa* que são responsáveis pela sua ação farmacológica: compostos fenólicos, incluindo ácido ferúlico, ácido isoferúlico e derivados do ácido cafeico, glicosídeos triterpênicos tipo cicloartano (acteína, 26-desoxiacteína) e fenilpropanóides (61). A acteína e a 23-epi-26-desoxiacteína são triterpenos altamente

abundantes encontrados na raiz e rizoma de *C. racemosa*, e são frequentemente usados como marcadores de padronização para formulações de *C. racemosa* (Fig. 4) (63).

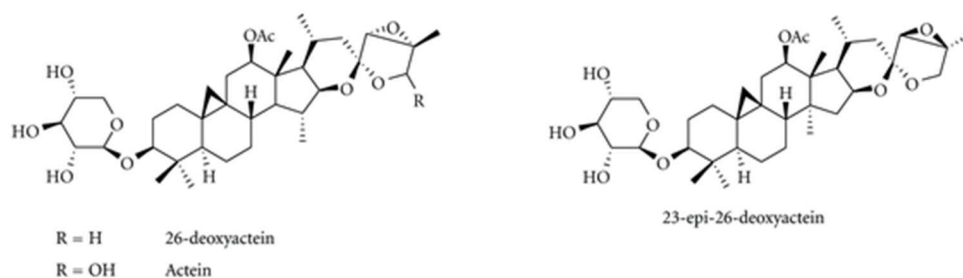


Figura 4 - Estrutura química dos principais componentes de *Cimicifuga racemosa* (64)

3.1.1.4. Ensaios farmacológicos e Estudos Clínicos

Os primeiros estudos em animais com extrato de *C. racemosa* postularam a sua capacidade de possuir atividade semelhante ao estrogénio (65). No entanto, vários modelos animais demonstraram que os extratos de *C. racemosa* não têm ações estrogénicas nem na glândula mamária nem no útero (66).

Embora o mecanismo de ação não se encontre completamente elucidado, pensa-se que a sua eficácia possa ser atribuída à ligação e modulação dos principais recetores do sistema nervoso central para a termorregulação, humor e sono (por exemplo, recetores de serotonina, dopamina, ácido γ -aminobutírico (GABA), μ -opioide), o que explica também o facto de não ter influência nas hormonas, densidade ou proliferação do tecido mamário e na espessura endometrial ou citologia vaginal (67).

Vários estudos demonstraram um possível papel da serotonina na patogénese das ondas de calor. Os níveis séricos de serotonina são mais baixos em mulheres na pós-menopausa, sendo normalizados com o tratamento hormonal. Quando os níveis de estrogénio caem, a quantidade de triptofano hidroxilase no corpo responsável pela conversão de triptofano em serotonina é reduzida, limitando a formação de serotonina o que resulta na regulação positiva do recetor de 5-hidroxitriptamina (5-HT) no hipotálamo (68,69).

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs), que operam através do transportador de serotonina (SERT), demonstraram aliviar as ondas de calor. Além do SERT, os recetores de serotonina 5-HT₇ e 5-HT_{1A} também estão envolvidos na termorregulação, o que sugere que os agonistas destes recetores possam ser benéficos para o alívio das ondas de calor (70). Num estudo que comparou a fluoxetina com um extrato de *C. racemosa*, esta última

demonstrou ser mais eficaz no tratamento de afrontamentos e suores noturnos. Embora a fluoxetina também tenha mostrado eficácia no tratamento de sintomas vasomotores, esta é mais eficaz nos sintomas de depressão (69).

Com base nisto, foi realizado um estudo *in vitro* com o objetivo de avaliar a atividade serotoninérgica do extrato de *C. racemosa*. Powell *et al.* concluíram que os triterpenóides e os ácidos fenólicos de *C. racemosa* têm uma ligação fraca ao recetor 5-HT7, sem atividade cAMP ou SSRI. No entanto, conseguiram identificar a molécula N ω -metilserotonina que revelou uma potente afinidade de ligação ao recetor 5-HT7, indução do cAMP e bloqueio da recaptação da serotonina, apresentando maior seletividade para os recetores 5-HT1A e 5-HT7. Estes dados sugerem que a N ω -metilserotonina possa ser responsável pela atividade serotoninérgica de *C. racemosa*. Assim sendo, embora os triterpenos e os polifenóis sejam marcadores adequados para padronização química, eles não têm correlação com a atividade serotoninérgica (70).

Outro mecanismo de ação de *C. racemosa* parece ser a afinidade para o sistema opióide, especialmente o recetor opiáceo μ , já que este está intimamente associado ao humor, homeostase e níveis hormonais sexuais. Um estudo investigou a atividade dos extratos de *C. racemosa* no recetor humano opiáceo μ expresso em células de ovário de hamster chinês, tendo sido demonstrada a afinidade com o recetor e que o extrato atua como um agonista parcial (71).

Num estudo randomizado, em que foram incluídas 180 mulheres, o extrato de *C. racemosa* (extrato etanólico a 60% (v/v)) levou a uma redução significativa na gravidade dos sintomas da menopausa, de maneira dose-dependente, comparativamente ao placebo. Mostrou também melhorar a qualidade de vida geral e ser seguro. Numa análise de subgrupo observou-se que tanto a dose baixa (6,5 mg) quanto a dose alta (13 mg) demonstraram, de maneira dose-dependente, um efeito significativamente maior do que o placebo em pacientes com sintomas leves a moderados. No entanto, para pacientes com sintomas graves, apenas a dose alta foi eficaz. A dose baixa foi superior ao placebo apenas na pós-menopausa precoce e tardia (72).

Um estudo realizado em mulheres chinesas com queixas climatéricas comparou a administração de 40 mg/dia de extrato isopropanólico de *C. racemosa* (iCR) com a tibolona 2,5 mg/dia por via oral. Mais uma vez foi demonstrada a eficácia do iCR nos sintomas da menopausa, mesmo para sintomas moderados a graves, tendo a relação benefício-risco do iCR sido significativamente superior à tibolona. Em ambos os grupos houve um bom perfil de segurança e tolerabilidade, porém, observou-se uma incidência significativamente menor de eventos adversos a favor do tratamento fitoterapêutico. Nenhuma das pacientes a tomar iCR na

pós-menopausa apresentou hemorragia vaginal em contraste com a tibolona. Além disso, nenhum evento adverso grave foi observado no grupo iCR, enquanto que dois ocorreram no grupo tibolona (73).

Noutro estudo, um extrato de *C. racemosa* demonstrou também ter efeito terapêutico nos sintomas vasomotores, metabolismo ósseo e endométrio e provou ser equipotente ao estrogénio e superior ao placebo na redução das queixas climatéricas. Além disso, a *C. racemosa* não teve efeito sobre a espessura endometrial, que foi significativamente aumentada pelo estrogénio (74).

O efeito de *C. racemosa* na perda óssea pode estar associado à sua capacidade de reduzir os níveis de prolactina (efeito demonstrado devido a uma ação no recetor D2). Níveis elevados de prolactina têm sido associados a uma perda prematura de massa óssea. O tratamento com um agonista da dopamina, suprimindo os níveis séricos de prolactina, previne a perda óssea adicional e aumenta ligeiramente (não significativamente) a densidade mineral óssea. Dois estudos recentes sobre a expressão de recetores de estrogénio relataram um aumento nos níveis de recetores por *C. racemosa*, uma vez que os recetores de dopamina do tipo D1 medeiam a ativação transcricional in vitro dos recetores de estrogénio (65).

Vários estudos sugerem o efeito osteoprotetor de *C. racemosa*, tendo sido observado um aumento na produção de osteoprotegerina em osteoblastos humanos, responsável pela inibição da diferenciação e da atividade dos osteoclastos, inibindo assim a reabsorção óssea. Aumentos nos marcadores de diferenciação osteoblástica osteocalcina e a atividade da fosfatase alcalina também foram observados (67).

A acteína e a desoxiacteína, que são os principais triterpenos encontrados no extrato de *C. racemosa*, parecem ter um efeito positivo na estrutura esquelética de mulheres na pós-menopausa. A acteína protege o osso prevenindo o dano oxidativo aos osteoblastos em pacientes osteoporóticos e a desoxiacteína resulta num aumento considerável do crescimento das células, conteúdo de colagénio, ação da fosfatase alcalina e mineralização nas células, protegendo assim a densidade óssea (63). Foi também demonstrado que o 25-acetilcimigenol xilopiranósido (ACCX), um glicosídeo triterpenóide isolado de *C. racemosa*, bloqueia a osteoclastogénese através da inibição das vias NF-kB e ERK induzidas pelo RANKL e TNF α , respetivamente (75).

Castelo-Branco *et al.* encontraram 35 ensaios clínicos e uma meta-análise envolvendo 43.759 mulheres, 13.096 das quais foram tratadas com extrato isopropanólico de *C. racemosa*.

Com base nos dados recolhidos, verificaram que o extrato iCR foi significativamente superior ao placebo no tratamento dos sintomas neurovegetativos e psicológicos da menopausa, mas que teve um efeito mais pronunciado nos sintomas psicológicos quando combinado com a erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*) (67).

Em pacientes com cancro da mama a tomar iCR ou a fazer uma associação da terapia com iCR houve uma diminuição do risco de desenvolver cancro da mama, assim como uma maior sobrevivência livre de recorrência. iCR inibiu de forma dependente da dose a proliferação de células de cancro da mama dependentes de estrogénio e independentes de estrogénio devido à ativação de caspases e indução da apoptose; reduziu a invasividade e potencializou os efeitos do tamoxifeno. Com seu bom perfil de segurança em geral e em órgãos sensíveis ao estrogénio, o iCR é particularmente útil em mulheres com malignidades dependentes de estrogénio (67).

3.1.1.5. Eficácia e segurança do ponto de vista regulamentar

Os extratos de plantas contêm misturas de múltiplas substâncias diferentes cuja composição varia dependendo de fatores diversos (por exemplo, cultivo, condições de colheita, processo de extração, extrator e padronização), o que pode levar a diferentes efeitos e eficácias. Logo, ao analisar dados científicos, é crucial diferenciar entre medicamentos à base de plantas e suplementos alimentares e entre diferentes extratos (67).

Com base nisto, Beer *et al.* fizeram uma revisão da literatura com o objetivo de fazer uma avaliação diferenciada, levando em consideração o tipo de extrato, qualidade farmacêutica (refletida em status regulatório) e indicação. Ao diferenciar por status regulatório, tornou-se óbvio que todos os medicamentos registados contendo *C. racemosa* sustentados por investigação em estudos clínicos demonstram uniformemente evidência para a sua eficácia. Em contraste, os extratos não registados como medicamentos, na maioria não forneceram nenhuma evidência de eficácia. A melhor evidência foi fornecida pelo extrato isopropanólico de *Cimicifuga racemosa* (iCR) seguido do extrato etanólico BNO 1055 (76).

A monografia para *C. racemosa* pelo Herbal Medicinal Products Committee (HMPC) da European Medicines Agency (EMA) estipula um claro benefício terapêutico para três extratos específicos e confirma um perfil positivo de benefício-risco, sendo a produção do extrato com qualidade farmacêutica comprovada através das BPF (76).

Além disso, os estudos analisados demonstraram que os extratos de *C. racemosa* têm uma tolerabilidade boa a muito boa, independentemente do status regulatório. De um modo

geral, não foram registados efeitos adversos, que vão além dos efeitos adversos conhecidos listados na monografia do HMPC. Não houve também evidência de nenhuma alteração clinicamente relevante dos testes de função hepática nem de nenhum dano hepático (76).

No entanto, existem relatos de casos individuais, que suspeitam da espécie *C. racemosa* no contexto da hepatotoxicidade. Estes incluem relatórios sobre suplementos alimentares, que não estão sujeitos aos mesmos controlos de qualidade rigorosos que os medicamentos. Para suplementos alimentares são conhecidas impurezas e adulterações (como o uso de espécies asiáticas de *Cimicifuga* mais baratas). Portanto, os casos suspeitos relatados de efeitos adversos hepáticos relacionados com suplementos alimentares não podem ser aplicados a medicamentos aprovados de *C. racemosa* (76).

Em julho de 2006, a EMA, juntamente com o HMPC, publicou uma avaliação de relatos de casos relacionados com medicamentos à base de plantas contendo *C. racemosa*. Este documento incluiu 42 relatos de casos de hepatotoxicidade que foram obtidos das Autoridades Competentes Nacionais Europeias (34 casos) e relatos de casos publicados (8 casos). Destes, apenas 16 casos foram notificados com detalhamento suficiente para serem analisados. Nestes 16 relatos de casos, a causalidade foi excluída em 5 casos; em 7 casos, a causalidade foi considerada improvável; em 2 casos, a causalidade foi classificada como possível; e em 2 casos a causalidade foi classificada como provável. Um grande corpo de estudos pré-clínicos e clínicos sugere que *C. racemosa* é relativamente segura; no entanto, muitos desses estudos foram de curta duração (77).

Há que também ter em conta possíveis interações medicamentosas, tendo sido observada uma potente inibição da isoenzima CYP3A4 pela *C. racemosa*. Os glicosídeos triterpénicos são os principais constituintes responsáveis pela inibição do CYP3A4. Deste modo, deve-se ter cuidado para evitar a ingestão concomitante de *C. racemosa* com medicamentos metabolizados por esta isoenzima, devido à possibilidade de aumentar a concentração biodisponível do medicamento (78).

Existe atualmente um medicamento à base plantas contendo 6,5 mg extrato seco de rizoma de *Cimicifuga racemosa* extraído com etanol a 60% (v/v). *Femmlux*[®] foi aprovado pelo INFARMED em 2020 e é atualmente comercializado para o alívio dos sintomas da menopausa, tais como afrontamentos e suores noturnos (Fig. 5) (79).

O extrato de *C. racemosa* tem uma quantidade considerável de evidência a favor da sua eficácia nos sintomas da menopausa, no entanto, são necessários mais estudos a longo-termo

relativos à sua segurança e mais estudos que explorem a eficácia para outros tipos de indicações. De qualquer modo, é uma ótima alternativa para mulheres com contraindicações ou que não queiram fazer terapia hormonal.



Figura 5 - Medicamento à base de extrato seco de rizoma de *C. racemosa*: Femmlux® (80)

3.2. Ação estrogénica

3.2.1. Fitoestrogénios

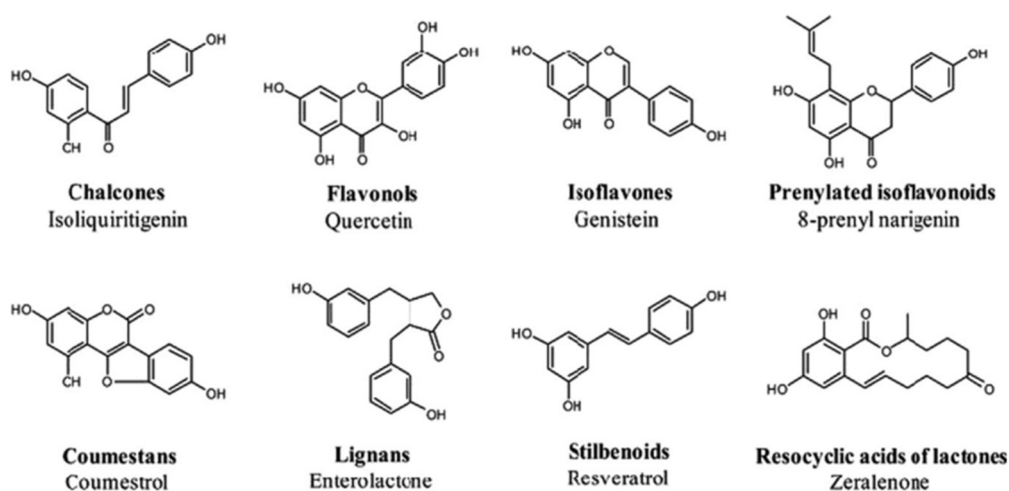


Figura 6 - Estrutura molecular dos principais fitoestrogénios (81)

Os fitoestrogénios são compostos vegetais fenólicos não esteróides de ocorrência natural e podem ser divididos em dois grupos principais: flavonóides e não flavonóides. Os flavonóides incluem isoflavonas, coumestanos e prenilflavonóides, e os não flavonóides incluem as chalconas, lignanas e estilbenóides, entre outras classes (Fig. 6). Os fitoestrogénios são conhecidos por estarem presentes em frutas, vegetais e grãos integrais comumente consumidos por humanos. As isoflavonas são encontradas em leguminosas (principalmente na soja), sendo a linhaça uma importante fonte de lignanas e os coumestanos estão significativamente presentes no trevo, alfalfa e rebentos de soja. As isoflavonas constituem a classe de compostos com maior atividade estrogénica. A principal fonte de isoflavonas são as leguminosas da família *Fabaceae*, nomeadamente a soja (*Glycine max*) como fonte de daidzeína, genisteína e gliciteína e o trevo vermelho (*Trifolium pratense*) como fonte de formononetina e biochanina A (81,82).

Na proteína da soja e na maioria dos produtos derivados da soja, as isoflavonas encontram-se na sua forma natural conjugadas com glicosídeos, sendo os β -glicosídeos, 6''-O-malonil-glicosídeos e 6''-O-acetil-glicosídeos os mais frequentes. Quando consumidas, as isoflavonas não conseguem ser absorvidas na sua forma glicada devido à maior hidrofilicidade e massa molecular, sendo portanto, metabolizadas pelas enzimas da flora bacteriana intestinal em agliconas metabolicamente ativas. Após a metabolização, aproximadamente um terço das agliconas são absorvidas como isoflavonas livres, e dois terços sofrem metabolismo adicional

pela microflora intestinal e são convertidas em metabolitos como o equol e *p*-etilfenol, que são também absorvidos (82,83). Já no trevo vermelho, as principais isoflavonas são a formononetina e a biochanina A que são desmetiladas pelo citocromo P450 no intestino e fígado para as formas mais ativas daidzeína e genisteína, respectivamente (Fig. 7) (84).

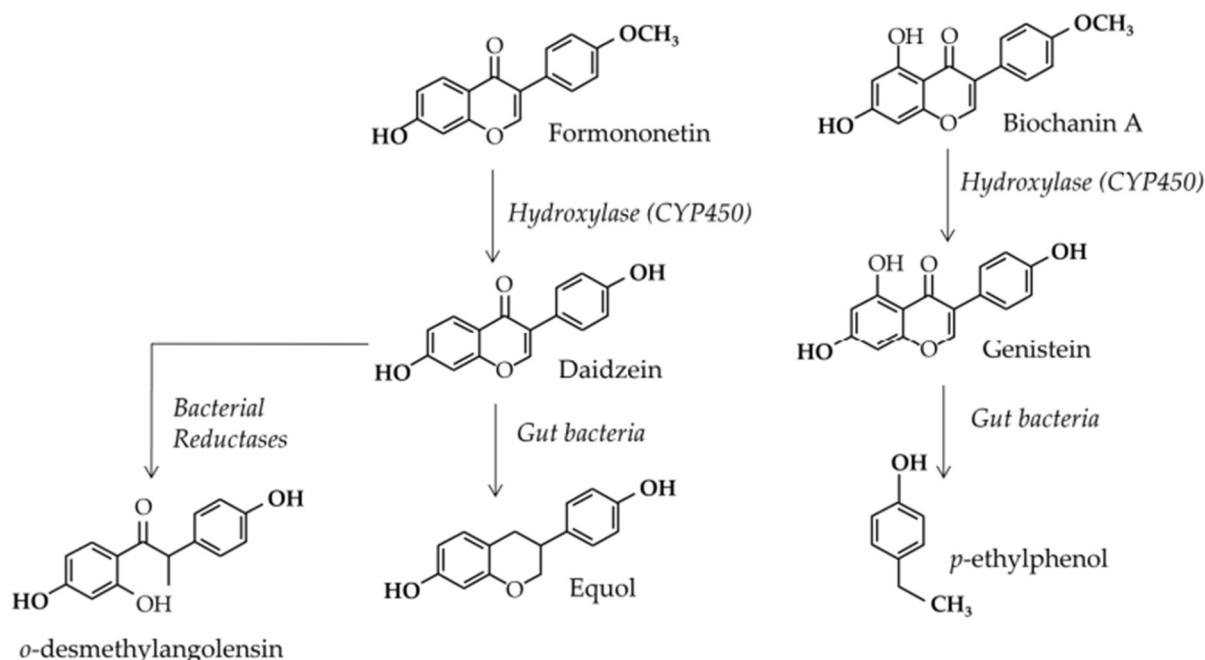


Figura 7 - Metabolismo das isoflavonas (85)

O equol, como metabolito da daidzeína, não é um composto natural da planta, mas sim um produto metabólico de bactérias intestinais. O metabolismo intestinal parece ser a chave para a determinação da potência de ação. O efeito biológico dos fitoestrogénios deve-se principalmente aos seus metabolitos gerados pela microflora intestinal. A pesquisa está cada vez mais voltada para a hipótese de que a eficácia clínica das isoflavonas possa ser função da capacidade de transformá-las num metabolito estrogénico mais potente, principalmente o equol. A metabolização da daidzeína em equol parece estar restrita a aproximadamente 1/3 da população. Estudos *in vitro* provaram que o equol é mais bioativo, mais estrogénico e um antioxidante mais potente do que a forma de origem daidzeína (81,82).

Alguns estudos com animais levantaram preocupações sobre o S-equol devido à infertilidade e anomalias reprodutivas observadas em animais alimentados com dietas contendo soja ou trevo vermelho. Em ratos submetidos a ooforectomias, a alimentação com uma alta dose de equol por 3 meses induziu efeitos mamotrópicos. No entanto, o uso de S-equol parece seguro para o uso humano entre os vários estudos disponíveis (86).

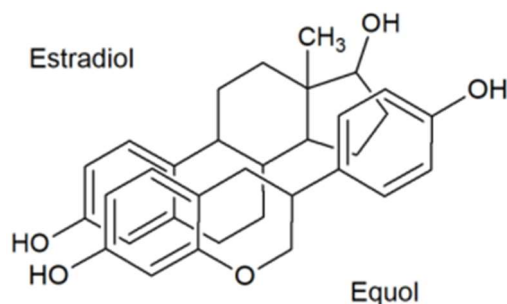


Figura 8 - Comparação das estruturas do estradiol e do equol (82)

Com base em estudos *in vitro* e *in vivo* da potência dos fitoestrogénios, estimou-se a seguinte ordem de classificação da potência estrogénica: estradiol > genisteína e equol > gliciteína > daidzeína > formononetina e biochanina A (Fig. 8) (82). As isoflavonas podem apresentar comportamento estrogénico e antiestrogénico, de acordo com o nível de estradiol endógeno e o número e tipo de RE, sendo que estas exercem efeitos agonistas com baixas concentrações de estrogénio endógeno (87).

Os fitoestrogénios são bastante semelhantes em estrutura química ao estradiol, sendo a característica comum o grupo fenol, que permite a sua ligação e ativação de recetores estrogénicos. Após a ligação, estes recetores são capazes de se mover do citoplasma para o núcleo, ligar e afetar as regiões de controle da transcrição do DNA ou pequenos RNAs e, portanto, a expressão de genes específicos. A afinidade das isoflavonas para as isoformas RE- β é aproximadamente cinco vezes maior do que a afinidade para as isoformas RE- α , em contraste com o estradiol, cujas afinidades para ambos os tipos de recetores são praticamente as mesmas. Os RE- β estão situados predominantemente nos ossos, pulmões, próstata, bexiga urinária, pele, cérebro e sistema cardiovascular enquanto os RE- α estão situados principalmente na glândula mamária, testículos, útero, rins e hipófise (81,82,86).

Os fitoestrogénios, além de sua capacidade de se ligar aos recetores de estrogénio, possuem outros efeitos biológicos, que não são mediados por esses recetores - ativação de recetores serotoninérgicos, recetores de IGF-1, ligação a radicais livres, indução da metilação do DNA, afetando tirosina quinases, fatores de transcrição NF- κ B, atividades da topoisomerase do DNA, modificação de histonas, expressão de RNA e muitas outras vias de regulação intracelular do ciclo celular e apoptose. Estas capacidades são provavelmente responsáveis pelos efeitos antioxidantes, antiproliferativos, antimutagénicos e antiangiogénicos dos fitoestrogénios e pela sua capacidade de promover a saúde e a longevidade (81).

3.2.2. Soja (*Glycine max* (L.) Merr.)

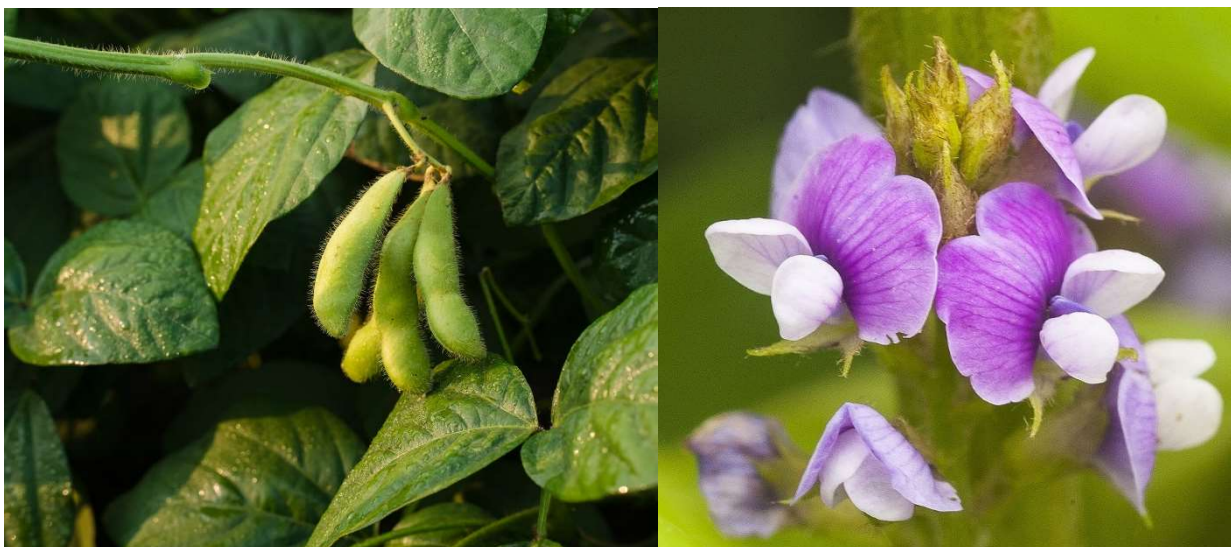


Figura 9 - Vagem e flor da Soja (88,89)

3.2.2.1. Descrição botânica

A soja é uma planta pertencente à família das leguminosas (*Fabaceae*), sendo nativa do leste da Ásia (61). A soja é uma planta herbácea, anual com caule ereto e piloso, podendo crescer até 1,5 metros de altura. Possui folhas ovais trifoliadas e flores pequenas cuja tonalidade pode variar de branco a rosa-púrpura. O fruto é uma vagem pubescente que cresce em grupos de 3-5, sendo que, cada vagem contém 2 a 4 grãos. O clima ideal para o crescimento da planta é tropical, subtropical e temperado (Fig. 9) (90).

3.2.2.2. Uso tradicional

A soja é um ingrediente onipresente na culinária asiática e é amplamente consumida na forma de leite de soja, tofu (que consiste numa coalhada do leite de soja com uma textura semelhante à do queijo), molho de soja (produzido a partir de soja e trigo triturados que são fermentados em água salgada durante seis meses a um ano ou mais). Outros alimentos fermentados de soja incluem o tempeh, miso e natto. Os rebentos de soja também são usados como ingrediente de salada ou como vegetal. A soja ainda verde, conhecida como edamame, é comumente cozida a vapor ou fervida (91).

A semente de soja é processada para extrair óleo para alimentação e para diversos fins industriais. As lecitinas de soja são utilizadas como emulsionantes na indústria alimentar, na farmácia e na produção industrial de vários produtos como, por exemplo, tintas, pesticidas,

entre outros. O óleo de soja é a principal fonte comercial de α -tocoferol (vitamina E natural) e contém estigmasterol, que é utilizado para a síntese comercial de hormonas esteróides e outros produtos farmacêuticos. O bolo que sobra após a extração do óleo é rico em proteínas e constitui um importante alimento animal. A proteína também é utilizada na produção de fibras sintéticas, colas e espumas. A soja também é cultivada para forragem e adubo (91,92).

3.2.2.3. Compostos químicos identificados

A soja é fonte de muitos nutrientes, como proteínas, lípidos e carboidratos, bem como de compostos funcionais, como o α -tocoferol (87). O teor de isoflavonas da soja varia de acordo com o cultivo e condições de crescimento mas geralmente representa 0,2–0,3% do peso seco (93). Existem 12 formas químicas de isoflavonas na soja, sendo a genisteína, daidzeína e gliciteína as agliconas com três formas possíveis de glicosídeos, β -glicosídeos, 6''-*O*-malonil-glicosídeos e 6''-*O*-acetil-glicosídeos (83).

3.2.2.4. Ensaio farmacológico e Estudos Clínicos

As isoflavonas têm ganho bastante popularidade como tratamento alternativo para os sintomas relacionados com a menopausa. No entanto, as pesquisas atuais ainda não chegaram a um consenso sobre os efeitos da isoflavonas em humanos (86).

Num estudo randomizado com dupla ocultação, cujo objetivo era comparar um suplemento dietético de soja (45 mg de isoflavonas, 2 vezes por dia), terapia hormonal de baixa dose (1 mg de estradiol e 0,5 mg de acetato de noretisterona) e placebo, observou-se que a terapia hormonal e a suplementação dietética de soja foram significativamente mais eficazes na melhoria dos sintomas somáticos (ondas de calor e dores articulares e musculares) e sintomas urogenitais (secura vaginal) em comparação com o placebo. No entanto, a terapia hormonal teve um efeito mais notável comparativamente ao suplemento de soja. Relativamente aos sintomas psicológicos, não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os três grupos de tratamento (94).

Num estudo recente, mulheres com, pelo menos, 2 episódios diários de ondas de calor moderadas a severas, foram atribuídas aleatoriamente a um grupo de intervenção, tendo este iniciado uma dieta vegan, baixa em gordura e o consumo diário de 86 g de grãos de soja cozinhados, equivalente a uma dosagem de aproximadamente 55 a 60 mg de isoflavonas ou a um grupo controlo sem alterações na dieta. No grupo de intervenção, observou-se uma redução

de 88% entre os participantes com sintomas vasomotores moderados a graves e uma redução de 93% nos participantes com, pelo menos, sete episódios de afrontamentos moderados a graves por dia no início do estudo, quando comparado com 34% e 36% nos grupos controlo, respetivamente (95). Pensa-se que a composição da dieta possa influenciar o metabolismo por parte da microbiota intestinal, já que uma dieta rica em carboidratos e fibras alimentares foi associada a uma maior produção de equol (96).

Williamson-Hughes *et al.* estratificaram estudos de acordo com a quantidade de genisteína em vários extratos de soja, tendo chegado à conclusão de que os extratos de isoflavonas fornecendo um mínimo de 15 mg de genisteína por dia podem ser eficazes na redução da gravidade e frequência das ondas de calor (96). Numa meta-análise realizada por Howes *et al.*, os resultados sugerem que a suplementação dietética com isoflavonas pode resultar numa redução pequena a modesta na frequência dos afrontamentos sofridos pelas mulheres e que esse benefício parece ser maior quando usadas doses crescentes de isoflavonas e quando o número de afrontamentos diários é maior (97). No entanto, uma revisão Cochrane de 2013 concluiu que dos estudos analisados nenhum mostrou evidência conclusiva que sugerisse que dietas contendo soja ou extratos de soja tivessem um efeito positivo na frequência ou gravidade dos afrontamentos (98).

De modo a avaliar o efeito das isoflavonas da soja para tratamento da atrofia vulvovaginal, Rosa Lima *et al.* desenvolveram um gel vaginal contendo isoflavonas a 4% (1g/dia) aplicado diariamente durante 12 semanas. Os resultados demonstraram a sua eficácia no tratamento e controlo dos sintomas de atrofia vaginal e no aumento do efeito proliferativo e da expressão de RE no epitélio da vagina. O gel vaginal de isoflavonas foi eficaz no alívio dos sintomas de secura vaginal e dispareunia, tendo-se observado um aumento na espessura do epitélio vaginal. O pH vaginal no grupo tratado era de 7,1 no início e 5,4 após 12 semanas, enquanto no grupo placebo não houve alteração significativa. A percentagem de células positivas para recetores de estrogénio no epitélio vaginal para o grupo tratado variou de 58,5% no início do tratamento para 82,6% após 12 semanas, tendo estes resultados sido superiores ao gel placebo. O gel não apresentou absorção sistémica, podendo ser utilizado em mulheres que não queiram fazer uso de opções hormonais ou que tenham contraindicações (99).

Relativamente aos efeitos das isoflavonas da soja na osteoporose, estes parecem ainda não ser muito claros. No geral, estudos em ratinhos ovariectomizados indicaram que a soja poderá ter um efeito benéfico na osteoporose e reduzir a perda óssea (100–102).

Um estudo duplo-cego incluiu 200 mulheres que não tinham mais de 2 anos desde o início da menopausa, tendo estas sido randomizadas para a administração de 15 g de proteína de soja contendo 66 mg de isoflavonas ou 15 g de proteína de soja apenas, diariamente durante 6 meses. Os resultados sugeriram que o consumo de soja com isoflavonas poderá ter um efeito benéfico na saúde óssea, tendo havido uma diminuição significativa nos marcadores de remodelação óssea, tanto de reabsorção como de formação (103).

Por outro lado, num estudo randomizado com dupla ocultação e duração de 2 anos realizado por Levis *et al.*, a administração diária de comprimidos contendo 200 mg de isoflavonas extraídas da proteína de soja demonstrou não ser superior ao placebo na prevenção da perda óssea ou na redução da remodelação óssea e outros sintomas comuns em mulheres nos primeiros 5 anos da menopausa. No entanto, ao fazerem uma comparação com outro estudo italiano, a cujo grupo de intervenção foi administrada aproximadamente metade da dose de genisteína, tendo essa dose mostrado um efeito protetor considerável no osso, notaram que a possível discrepância nos resultados poderia ser devido ao tipo de intervenção e diferenças nas taxas de perda óssea entre as duas populações de estudo. Os autores explicam que a pequena quantidade de perda óssea no grupo controlo, 2,3% na coluna lombar e 2,1% no colo do fémur, pode ter impedido a deteção de qualquer efeito do tratamento, tendo esta taxa sido ligeiramente menor do que a relatada nas mulheres nos primeiros 4 anos da menopausa do estudo italiano. Além disso, o papel do peso corporal é particularmente importante já que as taxas de perda óssea são 35% a 55% mais lentas em mulheres com maior peso corporal, sendo que, a maioria das mulheres incluídas neste estudo estavam acima do peso (104).

A suplementação com proteína de soja contendo isoflavonas durante 6 meses melhorou significativamente os marcadores de risco cardiovascular (RCV) em comparação com a proteína de soja apenas. O cálculo dos parâmetros de RCV mostrou uma redução significativa na doença coronária calculada a 10 anos (27%), no enfarte agudo do miocárdio (37%), no risco cardiovascular (24%) e na morte por doença cardiovascular (42%) com a suplementação de proteína de soja com isoflavonas (105).

O tempo de semivida da daidzeína e da genisteína é de quase 8 h, deste modo, uma concentração plasmática estável é melhor alcançada através de uma maior frequência da posologia, do que pela ingestão apenas uma vez ao dia. Variações na administração de isoflavonas podem explicar as diferenças nos resultados dos estudos (96). Um estudo revelou que dividir a dose em duas vezes ao dia em vez de administrar a quantidade total do suplemento

de soja numa só dose, resultou numa maior redução da gravidade dos sintomas vasomotores, sugerindo um melhor efeito dos fitoestrogénios devido aos níveis circulantes consistentes (86).

3.2.2.5. Efeitos adversos e contraindicações

O grão de soja não deve ser consumido cru devido ao facto de conter inibidores de tripsina que podem inibir a digestão enzimática de proteínas, levando a cólicas e desconforto associado (106). De forma geral, as isoflavonas da soja são bem toleradas e os efeitos adversos, por norma, são leves e principalmente gastrointestinais, como inchaço, náusea, obstipação e diarreia (86).

Existe ainda alguma controvérsia quanto ao papel das isoflavonas da soja no cancro da mama. No entanto, alguns estudos indicam que a exposição a isoflavonas, seja proveniente de alimentos à base de soja ou suplementos, não contribuem para a recorrência do cancro da mama (107), e estudos epidemiológicos prospetivos sugerem que essa exposição poderá até ter um efeito benéfico através da diminuição da recorrência e mortalidade (108–110).

Mulheres (18–49 anos) que consumiam regularmente fórmula de soja durante a infância apresentam um risco duas vezes maior de endometriose em comparação com mulheres que não foram expostas à fórmula de soja. Crianças e mulheres asiáticas que consomem tradicionalmente maiores quantidades de soja, apresentam uma elevada prevalência de endometriose. A alta ingestão de isoflavonas de soja, tanto durante a infância quanto na idade adulta, está também associada a um risco maior de miomas uterinos. Em relação ao risco de cancro endometrial, os resultados sobre os efeitos protetores das isoflavonas da soja são mais consistentes. Uma meta-análise relatou uma correlação negativa entre o consumo de isoflavonas de soja e o risco de cancro endometrial (93,111).

Em 2015, a Agência Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) realizou uma avaliação de risco relativa a suplementos contendo isoflavonas, tendo concluído que, para as mulheres pós-menopáusicas, as isoflavonas da soja não afetam negativamente a mama, o útero nem a tiroide (112).

3.2.3. Trevo vermelho (*Trifolium pratense* L.)

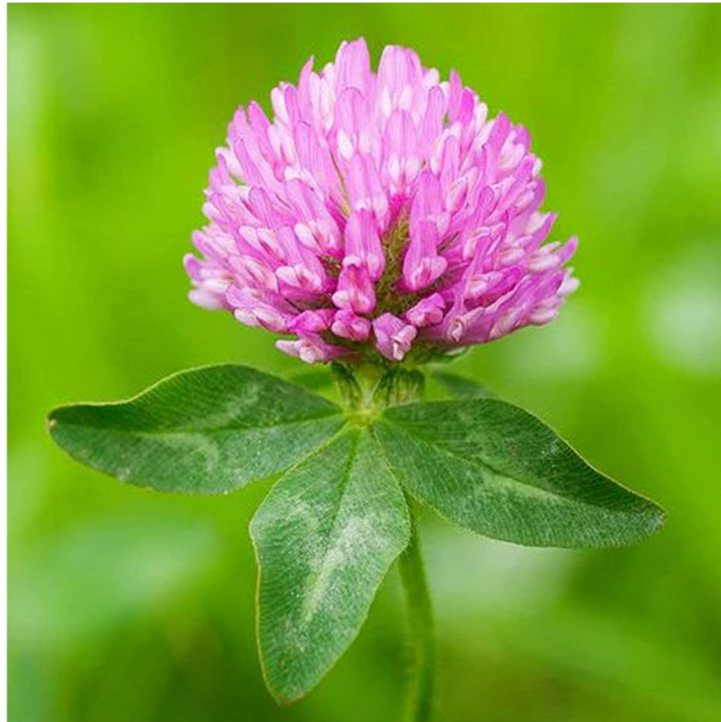


Figura 10 - Trevo Vermelho (113)

3.2.3.1. Descrição botânica

Trifolium pratense L. conhecido como trevo vermelho pertence, tal como a soja, à família *Fabaceae*. É nativo da Europa, Ásia e África, tendo sido introduzido em todos os outros continentes. Cresce principalmente em regiões temperadas e subtropicais. É uma planta herbácea, perene, que cresce até 80 cm de altura. As folhas são trifoliadas e alternadas com pecíolo curto. As flores são de cor rosa a vermelho e florescem entre maio e setembro (Fig. 10) (61,114).

3.2.3.2. Uso tradicional

Na Turquia, o trevo é usado como composto antissético, analgésico e sedativo. No Paquistão, *T. pratense* é usada para tratar lesões orais e da garganta, febre e meningite. Em partes da Europa, incluindo a Albânia, o trevo vermelho é usado para fazer bebidas para tratar distúrbios estomacais e diarreia. Os nativos americanos também usam o trevo vermelho para tratar lesões da pele, bem como distúrbios pulmonares, neuropáticos e reprodutivos (115). Tem sido utilizado pelas culturas oriental e europeia e, mais recentemente, também pelos

americanos, como erva medicinal para o tratamento de eczema e psoríase. Além disso, era também bastante usado para pastagem, feno e silagem para o gado. Atualmente, extratos de trevo vermelho são comercializados como suplementos dietéticos nos mercados dos EUA e da Europa, principalmente para sintomas da menopausa (61,114).

3.2.3.3. Compostos químicos identificados

Ao contrário da soja, as principais isoflavonas no trevo vermelho são a formononetina e biochanina A que contribuem para 51% e 40% do peso, respetivamente. As folhas contribuem com 73,9% do conteúdo total de isoflavonas, enquanto os caules contribuem com 17,6% e as flores com aproximadamente 9% (61).

3.2.3.4. Ensaio farmacológico e Estudos Clínicos

Problemas com a criação de rebanhos de ovelhas na Austrália na década de 1940, que se alimentavam de trevos, chamaram a atenção para os possíveis efeitos hormonais desta planta (61). Vários estudos em ratos ovariectomizados tratados com isoflavonas de trevo vermelho mostraram os diversos benefícios terapêuticos desta planta na menopausa. Num dos estudos, *T. pratense* revelou uma potencial redução dos fatores de risco para doenças cardiovasculares, ao diminuir significativamente os níveis séricos de triglicéridos, colesterol total e LDL e aumentar o nível de HDL (116). Outros estudos demonstraram a atividade estrogénica através do aumento da expressão do gene do RE- β , sendo a ação benéfica na osteoporose resultado de uma subregulação da expressão de um gene envolvido na iniciação da diferenciação dos osteoclastos levando a uma menor reabsorção óssea (117). Além disso, o extrato de *T. pratense* levou também a um aumento no conteúdo mineral ósseo, na resistência mecânica da tíbia, no peso e densidade femoral e preveniu o aumento dos níveis séricos de fosfatase alcalina (118). O trevo vermelho mostrou também ser eficaz na redução do envelhecimento da pele induzido pela privação de estrogénio, tendo-se observado um aumento significativo na espessura da pele e no conteúdo de colágeno nos ratinhos ovariectomizados (119).

Uma meta-análise de 2007 que incluiu 5 artigos indicou uma redução na frequência de ondas de calor nos grupos de tratamento ativo (40-82 mg por dia), comparativamente ao placebo. No entanto, não conseguiram concluir se o tamanho do efeito teve relevância clínica, já que as mulheres incluídas nestes ensaios tinham, em média, cinco a nove ondas de calor por dia, tendo a suplementação por 12 a 16 semanas reduzido a frequência de afrontamentos em

aproximadamente um por dia. Outra meta-análise mostrou também que *T. pratense* teve um efeito positivo no alívio das ondas de calor em mulheres na menopausa. Os dados sugeriram alterações muito pequenas na FSH, LH, testosterona e SHBG. No entanto, a interpretação dos resultados destas meta-análises foi limitada devido a falhas metodológicas dos estudos incluídos e à grande heterogeneidade entre eles (120,121).

Uma meta-análise revelou evidências de um benefício estatístico e clinicamente significativo para o uso de um extrato padronizado de isoflavonas de *T. pratense* comercializado como *Promensil* 80 mg/dia para o tratamento das ondas de calor em mulheres na menopausa. A preparação foi segura durante a curta duração dos estudos (3 meses) (122). Outra meta-análise recente avaliou o efeito da administração de um extrato contendo 40-80 mg de isoflavonas de trevo vermelho nos sintomas da menopausa e mostrou uma redução moderada na frequência diária de ondas de calor, realçando a necessidade de mais estudos bem desenhados, de modo a determinar e confirmar os efeitos do trevo vermelho no alívio dos afrontamentos (123). O extrato de isoflavona de trevo vermelho foi mais eficaz em mulheres com mais de cinco ondas de calor por dia, em doses superiores a 80 mg do extrato por dia e quando o teor de biochanina A era maior (61).

Dez estudos incluindo 910 mulheres na peri e pós-menopausa foram selecionados para revisão sistemática e meta-análise. Os resultados sugerem que o extrato de trevo vermelho é eficaz na redução das concentrações de colesterol total, já as alterações no HDL, LDL e triglicéridos não são tão pronunciadas (124). Alguns estudos clínicos sugerem que a suplementação com isoflavonas de trevo vermelho pode influenciar favoravelmente a pressão arterial e a função endotelial em mulheres diabéticas tipo 2 na pós-menopausa (125), assim como a saúde óssea através da atenuação da perda de DMO causada por deficiência de estrogênio e aumento da renovação óssea devido a uma diminuição na atividade dos osteoclastos e promoção da atividade dos osteoblastos (126,127). Além disso, parece também ter efeito na redução dos sintomas depressivos e de ansiedade em mulheres na pós-menopausa (128). No entanto, são necessários estudos adicionais para abordar os efeitos de *T. pratense* em mulheres na pós-menopausa, principalmente nas áreas da diabetes, doenças cardiovasculares e saúde óssea.

3.2.3.5. Efeitos adversos e contraindicações

O extrato de trevo vermelho demonstrou ser seguro num estudo com uma duração de 12 meses. Como *T. pratense* contém várias cumarinas que podem interferir com a coagulação do

sangue, foi levantada a preocupação de que pudesse haver interferência com medicamentos anticoagulantes, tal como a varfarina, no entanto, o trevo vermelho não apresentou atividade anticoagulante (121,129). Enquanto que a exposição de ratinhos ao trevo vermelho resultou numa regulação negativa significativa de várias isoformas do citocromo P 450 (130), os dados de segurança de um ensaio clínico sugerem não haver interações clinicamente relevantes dos suplementos dietéticos de trevo vermelho com as enzimas mais importantes do CYP450 (131).

Além disso, *T. pratense* não aumentou a densidade mamográfica da mama numa população de mulheres com idades entre os 49 e 65 anos a tomar um suplemento de isoflavonas de trevo vermelho diariamente durante 1 ano (132). Outro estudo observou uma redução na espessura endometrial, fornecendo suporte adicional para o papel seguro das isoflavonas em termos de hiperplasia endometrial (133).

Conclusões e Perspetivas Futuras

A menopausa é uma fase da vida da mulher que traz consigo alterações profundas a vários níveis. Cada mulher tem uma experiência individual quanto à natureza, gravidade, e duração dos sintomas da menopausa, deste modo, é importante que a abordagem terapêutica seja também ela individualizada. A TRH é atualmente a melhor opção terapêutica, no entanto, a procura por alternativas medicinais eficazes e mais seguras tem aumentado.

Com base na evidência, *Cimicifuga racemosa* parece ser a planta com maior eficácia nos sintomas da menopausa, principalmente nos sintomas vasomotores e psicológicos. Já os estudos relativos aos fitoestrogénios contidos na soja e no trevo vermelho mostraram uma potencial eficácia no osso, colesterol e doenças cardíacas, para além dos sintomas vasomotores.

No entanto, existe ainda alguma inconsistência nos resultados dos estudos, sendo muitas vezes difícil tirar uma conclusão clara quanto à eficácia e benefício das plantas estudadas. Isto deve-se à grande heterogeneidade entre estudos, sendo vários os fatores que contribuem para tal, como, por exemplo, mau desenho do estudo (pequena amostra da população, duração da intervenção, método de ocultação, desistências, entre outros), variações na composição química e administração dos produtos, uso de diferentes escalas de classificação e avaliação dos sintomas da menopausa, assim como, diferenças interindividuais (produção de equol).

Além disso, existem muitas outras plantas como, por exemplo, a linhaça, o lúpulo e o alcaçuz entre outras com potencial terapêutico, mas com muito pouca evidência científica não mencionadas neste texto que carecem de mais atenção e investimento. Deste modo, futuras investigações devem não só focar em estudos com maior qualidade e homogeneidade mas também explorar e aprofundar outras possíveis alternativas.

Embora as plantas sejam consideradas seguras no geral, o farmacêutico tem um papel importante no acompanhamento dos utentes, devendo ter em atenção possíveis efeitos adversos, interações ou sobreposições dos efeitos das plantas com outros medicamentos e a contraindicação a certas populações. O farmacêutico é também imprescindível na garantia da qualidade e segurança dos produtos farmacêuticos através da implementação de normas, nomeadamente, as BPF.

Referências bibliográficas

1. O'Neill S, Eden J. The pathophysiology of menopausal symptoms. Vol. 27, *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. Churchill Livingstone; 2017. p. 303–10.
2. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Dia Mundial da Menopausa 2022 - SPG [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 26]. Available from: <https://spginecologia.pt/noticia/22308/>
3. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso Nacional sobre Menopausa [Internet]. 2021 [cited 2023 May 9]. Available from: <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/10/Consenso-Nacional-Menopausa-2021.pdf>
4. Nelson HD. Menopause. *The Lancet*. 2008;371(9614):760–70.
5. Edwards BJ, Li J. Endocrinology of menopause. *Periodontol 2000*. 2013 Jan;61(1):177–94.
6. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, et al. Factors Associated with Age at Natural Menopause in a Multiethnic Sample of Midlife Women. *Am J Epidemiol*. 2001 May;153(9):865–74.
7. Gold EB. The Timing of the Age at Which Natural Menopause Occurs. Vol. 38, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2011. p. 425–40.
8. Schoenaker DAJM, Jackson CA, Rowlands J V., Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: A systematic review and meta-analyses of studies across six continents. Vol. 43, *International Journal of Epidemiology*. Oxford University Press; 2014. p. 1542–62.
9. Paramsothy P, Harlow SD, Nan B, Greendale GA, Santoro N, Crawford SL, et al. Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: The multiethnic Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2017;24(2):142–9.
10. Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: Focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. Vol. 13, *Human Reproduction Update*. 2007. p. 559–65.
11. Hall JE. Endocrinology of the Menopause. Vol. 44, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. p. 485–96.

12. Landgren BM, Collins A, Csemiczky G, Burger HG, Baksheev L, Robertson DM. Menopause transition: Annual changes in serum hormonal patterns over the menstrual cycle in women during a nine-year period prior to menopause. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004. p. 2763–9.
13. The Benefits of Testosterone in Female HRT - The Men's Health Clinic [Internet]. [cited 2023 Sep 8]. Available from: <https://themenshealthclinic.co.uk/the-benefits-of-testosterone-in-female-hrt/>
14. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012 Apr;97(4):1159–68.
15. Talaulikar V. Menopause transition: Physiology and symptoms. Vol. 81, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd; 2022. p. 3–7.
16. Freedman RR. Menopausal hot flashes: Mechanisms, endocrinology, treatment. Vol. 142, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Elsevier Ltd; 2014. p. 115–20.
17. Freedman RR. Physiology of hot flashes. *American Journal of Human Biology*. 2001;13(4):453–64.
18. Bruce D, Rymer J. Symptoms of the menopause. Vol. 23, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2009. p. 25–32.
19. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors. *Obstetrics and Gynecology*. 2011 May;117(5):1095–104.
20. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: A meta-analysis. Vol. 23, *Journal of General Internal Medicine*. 2008. p. 1507–13.
21. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. Vol. 106, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2021. p. 1–15.

22. FDA. FDA Approves Novel Drug to Treat Moderate to Severe Hot Flashes Caused by Menopause [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 6]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-drug-treat-moderate-severe-hot-flashes-caused-menopause>
23. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Jul 14;
24. Worsley R, Bell R, Kulkarni J, Davis SR. The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause: A systematic review. Vol. 77, *Maturitas.* Elsevier Ireland Ltd; 2014. p. 111–7.
25. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: Summary and recommendations. *J Womens Health.* 2019 Feb 1;28(2):117–34.
26. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for New Onset of Depression During the Menopausal Transition The Harvard Study of Moods and Cycles. *JAMA Psychiatry.* 2006;63(4):385–90.
27. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of Hormones and Menopausal Status With Depressed Mood in Women With No History of Depression. *JAMA Psychiatry.* 2006;63(4):375–82.
28. Alblooshi S, Taylor M, Gill N. Does menopause elevate the risk for developing depression and anxiety? Results from a systematic review. *Australasian Psychiatry.* 2023 Apr 1;31(2):165–73.
29. Haufe A, Baker FC, Leeners B. The role of ovarian hormones in the pathophysiology of perimenopausal sleep disturbances: A systematic review. Vol. 66, *Sleep Medicine Reviews.* W.B. Saunders Ltd; 2022.
30. Xu Q, Lang CP, Rooney N. A systematic review of the longitudinal relationships between subjective sleep disturbance and menopausal stage. Vol. 79, *Maturitas.* Elsevier Ireland Ltd; 2014. p. 401–12.
31. Morssinkhof MWL, van Wylick DW, Priester-Vink S, van der Werf YD, den Heijer M, van den Heuvel OA, et al. Associations between sex hormones, sleep problems and

- depression: A systematic review. Vol. 118, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2020. p. 669–80.
32. Stefanowski B, Kucharski M, Szeliga A, Snopek M, Kostrzak A, Smolarczyk R, et al. Cognitive decline and dementia in women after menopause: Prevention strategies. Vol. 168, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2023. p. 53–61.
 33. Stute P, Wienges J, Koller AS, Giese C, Wesemüller W, Janka H, et al. Cognitive health after menopause: Does menopausal hormone therapy affect it? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021 Dec 1;35(6).
 34. Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, Lu SR, Juang KD. A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas*. 2006 Mar 20;53(4):447–53.
 35. Greendale GA, Huang MH, Wight DRG, Seeman T, Luetters C, Avis NE, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*. 2009 May 26;72(21):1850–7.
 36. Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, Wang J, Hayden K, Wengreen H, et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia New findings from the Cache County Study. *Neurology* [Internet]. 2012 Oct 30;79(18):1846–52. Available from: www.neurology.org
 37. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women Women’s Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004 Jun 23;291(24):2947–58.
 38. Palacios S, Combalia J, Emsellem C, Gaslain Y, Khorsandi D. Therapies for the management of genitourinary syndrome of menopause. Vol. 26, *Post Reproductive Health*. SAGE Publications Ltd; 2020. p. 32–42.
 39. Lachowsky M, Nappi RE. The effects of oestrogen on urogenital health. Vol. 63, *Maturitas*. 2009. p. 149–51.
 40. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. Vol. 91, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 42–50.

41. Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause. Vol. 36, *Drugs and Aging*. Springer International Publishing; 2019. p. 897–908.
42. Phillips NA, Bachmann GA. Genitourinary syndrome of menopause: Common problem, effective treatments. Vol. 85, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Cleveland Clinic Educational Foundation; 2018. p. 390–8.
43. Nappi RE, Cucinella L, Martini E, Cassani C. The role of hormone therapy in urogenital health after menopause. Vol. 35, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2021.
44. Lee JH, Lee JE, Harsh V, Clayton AH. Pharmacotherapy for Sexual Dysfunction in Women. Vol. 24, *Current psychiatry reports*. NLM (Medline); 2022. p. 99–109.
45. Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y. Skin Aging and Menopause Implications for Treatment. Vol. 4, *Am J Clin Dermatol*. 2003.
46. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. Vol. 53, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005. p. 555–68.
47. Wines N, Willsteed E. Continuing professional development program: Menopause and the skin. Vol. 42, *Australasian Journal of Dermatology*. 2001. p. 149–58.
48. Marlatt KL, Pitynski-Miller DR, Gavin KM, Moreau KL, Melanson EL, Santoro N, et al. Body composition and cardiometabolic health across the menopause transition. Vol. 30, *Obesity*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 14–27.
49. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. Vol. 142, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. E506–32.
50. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular Changes in Menopause. *Curr Cardiol Rev*. 2020 Nov 6;17(4).
51. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Vol. 142, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Elsevier Ltd; 2014. p. 155–70.

52. Gosset A, Pouillès JM, Trémollières F. Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis. Vol. 35, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Bailliere Tindall Ltd; 2021.
53. Karlamangla AS, Burnett-Bowie SAM, Crandall CJ. Bone Health During the Menopause Transition and Beyond. Vol. 45, Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018. p. 695–708.
54. Nicks KM, Fowler TW, Akel NS, Perrien DS, Suva LJ, Gaddy D. Bone turnover across the menopause transition: The role of gonadal inhibins. In: Annals of the New York Academy of Sciences. Blackwell Publishing Inc.; 2010. p. 153–60.
55. Roman-Blas JA, Castañeda S, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. Vol. 11, Arthritis Research and Therapy. BioMed Central Ltd.; 2009.
56. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: An endocrine society scientific statement. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010;95(7):s1–66.
57. Chester RC, Kling JM, Manson JAE. What the Women’s Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. Vol. 41, Clinical Cardiology. John Wiley and Sons Inc; 2018. p. 247–52.
58. Black Cohosh - Herbal Reality [Internet]. [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://www.herbalreality.com/herb/black-cohosh/>
59. Black Cohosh – Materia Medica [Internet]. 2013 [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://materiamedicaresource.wordpress.com/2013/08/11/black-cohosh/>
60. Foster S. Black Cohosh: A Literature Review [Internet]. 1999 [cited 2023 Aug 27]. p. 35–50. Available from: <https://www.herbalgram.org/resources/herbalgram/issues/45/table-of-contents/article2659/>
61. Kenda M, Glavač NK, Nagy M, Dolenc MS. Herbal products used in menopause and for gynecological disorders. Vol. 26, Molecules. MDPI; 2021.
62. Black Cohosh-Actaea (Cimicifuga) Racemosa Fruits - Northeast School of Botanical Medicine [Internet]. 2004 [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://7song.com/photogallery/black-cohosh-actaea-cimicifuga-racemosa-fruits/>

63. Mohapatra S, Iqbal A, Ansari MJ, Jan B, Zahiruddin S, Mirza MA, et al. Benefits of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for Women Health: An Up-Close and In-Depth Review. Vol. 15, Pharmaceuticals. MDPI; 2022.
64. Jia M, Nie Y, Cao DP, Xue YY, Wang JS, Zhao L, et al. Potential antiosteoporotic agents from plants: A comprehensive review. Vol. 2012, Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2012.
65. Borrelli F, Izzo AA, Ernst E. Pharmacological effects of *Cimicifuga racemosa*. Vol. 73, Life Sciences. Elsevier Inc.; 2003. p. 1215–29.
66. Wuttke W, Jarry H, Haunschild J, Stecher G, Schuh M, Seidlova-Wuttke D. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*). Vol. 139, Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. Elsevier Ltd; 2014. p. 302–10.
67. Castelo-Branco C, Gambacciani M, Cano A, Minkin MJ, Rachoń D, Ruan X, et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms—an update on the evidence. Vol. 24, Climacteric. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 109–19.
68. Burdette JE, Liu J, Chen SN, Fabricant DS, Pierson CE, Barker EL, et al. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *J Agric Food Chem*. 2003 Sep 10;51(19):5661–70.
69. Oktem M, Eroglu D, Karahan HB, Taskintuna N, Kuscu E, Zeyneloglu HB. Black Cohosh and Fluoxetine in the Treatment of Postmenopausal Symptoms: A Prospective, Randomized Trial. *Adv Ther*. 2007;24(2):448–61.
70. Powell SL, Gödecke T, Nikolic D, Chen SN, Ahn S, Dietz B, et al. In vitro serotonergic activity of black cohosh and identification of N ω -methylserotonin as a potential active constituent. *J Agric Food Chem*. 2008 Dec 24;56(24):11718–26.
71. Rhyu MR, Lu J, Webster DE, Fabricant DS, Farnsworth NR, Wang ZJ. Black cohosh (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*) behaves as a mixed competitive ligand and partial agonist at the human μ opiate receptor. *J Agric Food Chem*. 2006 Dec 27;54(26):9852–7.
72. Schellenberg R, Saller R, Hess L, Melzer J, Zimmermann C, Drewe J, et al. Dose-dependent effects of the *Cimicifuga racemosa* extract Ze 450 in the treatment of

- climacteric complaints: A randomized, placebo-controlled study. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2012;2012.
73. Bai W, Henneicke-von Zepelin HH, Wang S, Zheng S, Liu J, Zhang Z, et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: A randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas*. 2007 Sep 20;58(1):31–41.
 74. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*. 2003;44:67–77.
 75. Qiu SX, Dan C, Ding LS, Peng S, Chen SN, Farnsworth NR, et al. A Triterpene Glycoside from Black Cohosh that Inhibits Osteoclastogenesis by Modulating RANKL and TNF α Signaling Pathways. *Chem Biol*. 2007 Jul 30;14(7):860–9.
 76. Beer AM, Neff A. Differentiated evaluation of extract-specific evidence on cimicifuga racemosa's efficacy and safety for climacteric complaints. Vol. 2013, Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2013.
 77. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. Vol. 199, American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2008. p. 455–66.
 78. Tsukamoto S, Aburatani M, Ohta T. Isolation of CYP3A4 inhibitors from the black cohosh (*Cimicifuga racemosa*). *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2005 Jun;2(2):223–6.
 79. INFARMED. Femmlux [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 1]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
 80. Femmlux 6.5 mg 30 Comprimidos Revestidos - Pharma Scalabis [Internet]. [cited 2023 Sep 1]. Available from: <https://www.pharmascalabis.com.pt/store/femmlux-6-5-mg-30-comprimidos-revestidos/>
 81. Alexander V. S. Phytoestrogens and their effects. Vol. 741, European Journal of Pharmacology. Elsevier; 2014. p. 230–6.
 82. Křížová L, Dadáková K, Kašparovská J, Kašparovský T. Isoflavones. Vol. 24, Molecules. MDPI AG; 2019.

83. Murphy PA, Barua K, Hauck CC. Solvent extraction selection in the determination of isoflavones in soy foods. *Journal of Chromatography B*. 2002;777:129–38.
84. Dietz BM, Hajirahimkhan A, Dunlap TL, Bolton JL. Botanicals and their bioactive phytochemicals for women’s health. Vol. 68, *Pharmacological Reviews*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapy; 2016. p. 1026–73.
85. Canivenc-Lavier MC, Bennetau-Pelissero C. Phytoestrogens and Health Effects. Vol. 15, *Nutrients*. MDPI; 2023.
86. Chen LR, Chen KH. Utilization of isoflavones in soybeans for women with menopausal syndrome: An overview. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021. p. 1–23.
87. Xiao Y, Zhang S, Tong H, Shi S. Comprehensive evaluation of the role of soy and isoflavone supplementation in humans and animals over the past two decades. Vol. 32, *Phytotherapy Research*. John Wiley and Sons Ltd; 2018. p. 384–94.
88. 照片與活動相簿 - 大明毛豆 [Internet]. [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://taimeifood.com.tw/photo-albums/>
89. Society for Soybean Research and Development (SSRD), Indore [Internet]. [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://ssrd.co.in/>
90. Glycine max - Plant Finder [Internet]. [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://www.missouribotanicalgarden.org/PlantFinder/PlantFinderDetails.aspx?taxonid=280548>
91. Soybean | Description, Cultivation, Products, & Facts | Britannica [Internet]. [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://www.britannica.com/plant/soybean>
92. Glycine max (PROTA) - PlantUse English [Internet]. [cited 2023 Sep 3]. Available from: [https://uses.plantnet-project.org/en/Glycine_max_\(PROTA\)](https://uses.plantnet-project.org/en/Glycine_max_(PROTA))
93. Kim IS. Current perspectives on the beneficial effects of soybean isoflavones and their metabolites for humans. Vol. 10, *Antioxidants*. MDPI; 2021.
94. Carmignani LO, Pedro AO, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. The effect of dietary soy supplementation compared to estrogen and placebo on menopausal symptoms: A randomized controlled trial. *Maturitas*. 2010 Nov;67(3):262–9.

95. Barnard ND, Kahleova H, Holtz DN, Znayenko-Miller T, Sutton M, Holubkov R, et al. A dietary intervention for vasomotor symptoms of menopause: a randomized, controlled trial. *Menopause*. 2023 Jan 1;30(1):80–7.
96. Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, Grossklaus R, Lampen A. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms - A systematic review. Vol. 53, *Molecular Nutrition and Food Research*. 2009. p. 1084–97.
97. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: A systematic review and meta-analysis. Vol. 55, *Maturitas*. 2006. p. 203–11.
98. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
99. Rosa Lima SMR, Bernardo BFA, Yamada SS, Reis BF, Da Silva GMD, Longo Galvão MA. Effects of Glycine max (L.) Merr. soy isoflavone vaginal gel on epithelium morphology and estrogen receptor expression in postmenopausal women: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Maturitas*. 2014;78(3):205–11.
100. Liu K, Phd GM, Lv G, Zou Y, Wang W, Liu L, et al. Effects of soybean isoflavone dosage and exercise on the serum markers of bone metabolism in ovariectomized rats. Vol. 16, *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007.
101. Yoo HW, Chang MJ, Kim SH. Fermented soybeans by *Rhizopus oligosporus* reduce femoral bone loss in ovariectomized rats. *Nutr Res Pract*. 2014 Oct 1;8(5):539–43.
102. Li LL, Yang Y, Ma CM, Li XM, Bian X, Fu Y, et al. Effects of soybean isoflavone aglycone on osteoporosis in ovariectomized rats. *Front Nutr*. 2023;10.
103. Sathyapalan T, Aye M, Rigby AS, Fraser WD, Thatcher NJ, Kilpatrick ES, et al. Soy Reduces Bone Turnover Markers in Women During Early Menopause: A Randomized Controlled Trial. *John Wiley and Sons Ltd*. 2016;32:157–64.
104. Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, Xu P, Doerge DR, Krischer J. Soy Isoflavones in the Prevention of Menopausal Bone Loss and Menopausal Symptoms A Randomized, Double-blind Trial. *JAMA Network*. 2011 Aug;171:1363–9.
105. Sathyapalan T, Aye M, Rigby AS, Thatcher NJ, Dargham SR, Kilpatrick ES, et al. Soy isoflavones improve cardiovascular disease risk markers in women during the early

- menopause. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018 Jul 1;28(7):691–7.
106. McCue P, Shetty K. Health benefits of soy isoflavonoids and strategies for enhancement: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2004;44(5):361–7.
 107. Messina MJ, Wood CE. Soy isoflavones, estrogen therapy, and breast cancer risk: Analysis and commentary. Vol. 7, *Nutrition Journal*. 2008.
 108. Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, et al. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA*. 2009 Dec 9;302(22):2437–43.
 109. Wei Y, Lv J, Guo Y, Bian Z, Gao M, Du H, et al. Soy intake and breast cancer risk: a prospective study of 300,000 Chinese women and a dose–response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020 Jun 1;35(6):567–78.
 110. Kang X, Zhang Q, Wang S, Huang X, Jin S. Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2010 Nov 23;182(17):1857–62.
 111. Qin H, Lin Z, Vásquez E, Luan X, Guo F, Xu L. High soy isoflavone or soy-based food intake during infancy and in adulthood is associated with an increased risk of uterine fibroids in premenopausal women: a meta-analysis. Vol. 71, *Nutrition Research*. Elsevier Inc.; 2019. p. 30–42.
 112. Risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA Journal*. 2015 Oct 1;13(10).
 113. Red Clover Seed Medium | Seed World [Internet]. [cited 2023 Sep 5]. Available from: <https://www.seedworldusa.com/products/red-clover-seed>
 114. Sabudak T, Guler N. *Trifolium L.*-A Review on its Phytochemical and Pharmacological Profile. *Phytother Res*. 2009;23:439–46.
 115. Akbaribazm M, Khazaei F, Naseri L, Pazhouhi M, Zamanian M, Khazaei M. Pharmacological and therapeutic properties of the Red Clover (*Trifolium pratense L.*): an overview of the new findings. Vol. 41, *Journal of Traditional Chinese Medicine*. *Journal of Traditional Chinese Medicine*; 2021. p. 642–9.

116. Quah Y, Park NH, Lee EB, Lee KJ, Yi-Le JC, Ali MS, et al. Trifolium pratense ethanolic extract alters the gut microbiota composition and regulates serum lipid profile in the ovariectomized rats. *BMC Complement Med Ther.* 2022 Dec 1;22(1).
117. Quah Y, Yi-Le JC, Park NH, Lee YY, Lee EB, Jang SH, et al. Serum biomarker-based osteoporosis risk prediction and the systemic effects of Trifolium pratense ethanolic extract in a postmenopausal model. *Chinese Medicine (United Kingdom).* 2022 Dec 1;17(1).
118. Occhiuto F, De Pasquale R, Guglielmo G, Palumbo DR, Zangla G, Samperi S, et al. Effects of Phytoestrogenic Isoflavones from Red Clover (*Trifolium pratense* L.) on Experimental Osteoporosis. *Phytother Res.* 2007;21(21):130–4.
119. Circosta C, De Pasquale R, Palumbo DR, Samperi S, Occhiuto F. Effects of Isoflavones from Red Clover (*Trifolium pratense*) on Skin Changes Induced by Ovariectomy in Rats. *Phytother Res.* 2006;20:1096–9.
120. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Latifnejad Roudsari R, Mirzaii Najmabadi K, mousavi bazaz M, abdolahian S, et al. Effects of red clover on hot flash and circulating hormone concentrations in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *AJP.* 2015;5(6):498–511.
121. Thompson Coon J, Pittler MH, Ernst E. Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flushes: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine.* 2007 Feb 19;14(2–3):153–9.
122. Myers SP, Vigar V. Effects of a standardised extract of Trifolium pratense (Promensil) at a dosage of 80 mg in the treatment of menopausal hot flushes: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine.* 2017 Jan 15;24:141–7.
123. Kanadys W, Bará Nska A, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Drop B, Kanecki K, et al. Evaluation of Clinical Meaningfulness of Red Clover (*Trifolium pratense* L.) Extract to Relieve Hot Flushes and Menopausal Symptoms in Peri-and Post-Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2021;13(4):1258.
124. Kanadys W, Baranska A, Jedrych M, Religioni U, Janiszewska M. Effects of red clover (*Trifolium pratense*) isoflavones on the lipid profile of perimenopausal and

- postmenopausal women—A systematic review and meta-analysis. Vol. 132, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 7–16.
125. Howes JB, Tran D, Brillante D, Howes LG. Effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on ambulatory blood pressure and endothelial function in postmenopausal type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5(5):325–32.
 126. Thorup AC, Lambert MN, Kahr HS, Bjerre M, Jeppesen PB. Intake of novel red clover supplementation for 12 weeks improves bone status in healthy menopausal women. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015.
 127. Norman M, Lambert T, Thybo CB, Lykkeboe S, Rasmussen LM, Frette X, et al. Combined bioavailable isoflavones and probiotics improve bone status and estrogen metabolism in postmenopausal osteopenic women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:909–29.
 128. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Stammer M, Imhof M. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts. *Maturitas*. 2010 Mar;65(3):258–61.
 129. Geller SE, Shulman LP, Van Breemen RB, Banuvar S, Zhou Y, Epstein G, et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: A randomized controlled trial. *Menopause*. 2009 Nov;16(6):1156–66.
 130. Tripathi A SSRKWGJ. Effect of Red Clover on CYP Expression: An Investigation of Herb-Drug Interaction at Molecular Level. *Indian J Pharm Sci*. 2014 May;76(3):261–6.
 131. Chen L, Choi J, Leonard SW, Banuvar S, Barengolts E, Viana M, et al. No Clinically Relevant Pharmacokinetic Interactions of a Red Clover Dietary Supplement with Cytochrome P450 Enzymes in Women. *J Agric Food Chem*. 2020 Nov 25;68(47):13929–39.
 132. Atkinson C, Warren RML, Sala E, Dowsett M, Dunning AM, Healey CS, et al. Red clover-derived isoflavones and mammographic breast density: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial [ISRCTN42940165]. *Breast Cancer Research*. 2004 Feb 24;6(3).
 133. Imhof M, Gocan A, Reithmayr F, Lipovac M, Schimitzek C, Chedraui P, et al. Effects of a red clover extract (MF11RCE) on endometrium and sex hormones in postmenopausal women. *Maturitas*. 2006 Aug 20;55(1):76–81.

