



Potencial do tratamento fitoterápico no climatério versus terapia hormonal

Potential of herbal treatment in climacteric versus hormonal therapy

Douglas H. Corrêa¹, Isabela G. Ferreira², Isadora S. de Oliveira², Beatriz Arceni¹, Beatriz de C. da S. Jacob^{2*}

¹Curso de Farmácia, Faculdade Pitágoras, Poços de Caldas, Brasil.

²Departamento de Ciências BioMoleculares, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.

RESUMO

Introdução: A menopausa é um marco na vida da mulher, caracterizado ao final do ciclo reprodutivo, antes e após a menopausa, a mulher passa por alterações hormonais drásticas denominadas climatério, que repercutem em sua vida significativamente. Os fitoterápicos podem ser empregados no tratamento destes sintomas. Sua eficácia está relacionada a metabólitos secundários, como a isoflavona, presente na *Cimicifuga racemosa*, *Glycine max* e *Morus nigra*, estas apresentam mecanismos de ação distintos porém, resultados satisfatórios em relação à reposição hormonal. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando artigos de revistas científicas, livros, com o uso de ferramentas de busca como PubMed, Scientific Electronic Library Online, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações e Google Acadêmico. **Desenvolvimento:** Em relação ao tratamento do climatério, a efetiva terapia hormonal, pode gerar riscos à saúde como acidente vascular encefálico hemorrágico ou isquêmico, maior chance de câncer e tromboembolismo não justificando o seu uso. Sendo assim, a terapia fitoterápica se destaca por sua efetividade e segurança, já demonstrada por estudos, empregados aos fitohormônios similares aos hormônios endógenos. **Conclusão:** O tratamento hormonal muitas vezes se faz necessário aos sintomas apresentados pelo climatério, mas os avanços dos estudos com tratamento fitoterápico demonstram que estes podem ser viáveis e seguros à saúde das mulheres. Entretanto, para a implementação do tratamento ainda é necessário realizar pesquisas mais específicas com objetivo de padronizar e comprovação da eficácia definitivamente.

Palavras-chave: Fitoterápicos, climatério, terapia hormonal, metabólitos secundários, menopausa.

ABSTRACT

Introduction: Menopause is a milestone for a woman's life, when the end of the reproductive cycle occurs, before and after menopause, the woman goes through drastic hormonal changes termed as climacteric, which significantly affects her life. Herbal medicines can be used to treat these symptoms. Its effectiveness is used to secondary metabolites such as isoflavone, which can be found in *Cimicifuga racemosa*, *Glycine max* and *Morus nigra*, in a way that presents different mechanisms of action, but with satisfactory results in relation to hormone. **Methods:** A literature review was carried out in English and Portuguese using articles from scientific journals, books, using search tools, such as PubMed, Scientific Electronic Library Online, Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations and Google Scholar. **Development:** In relation to climacteric treatment, effective hormone therapy can generate health risks such as hemorrhagic or ischemic stroke, higher chance of cancer and thromboembolism not justifying its use. Thus, herbal therapy stands out for its effectiveness and safety, already demonstrated by studies, due to phytohormones similar to endogenous hormones. **Conclusion:** Hormonal treatment is often necessary for the symptoms presented by the climacteric, but advances in herbal care studies show that these can be potentially viable and safe for women's health. However, for the implementation of the treatment it is still necessary to conduct more specific research with the objective of standardizing and proving the effectiveness definitively.

Keywords: Medicinal herbs, climacteric, hormonal therapy, secondary metabolites, menopause.

*Autor correspondente (corresponding author): Beatriz de C. da S. Jacob

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Departamento de Ciências Biomoleculares

Av. do Café s/nº, Monte Alegre, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

CEP 14040-903

E-mail: beatrizjacobs@gmail.com.br

Recebido (received): 15/09/2020 / Aceito (accepted): 16/10/2020

1. INTRODUÇÃO

O climatério, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é definido como a transição do ciclo reprodutivo para o não reprodutivo, usualmente ocorrendo entre os 48 e 52 anos, caracterizado por sintomas que atingem a mulher devido a um grande desequilíbrio hormonal, podendo durar de dois anos antes a um ano após a menopausa, com características marcantes e significativas para o bem-estar feminino. Já a menopausa é caracterizada um marco no qual ocorre a cessação permanente de menstruação e seu diagnóstico é feito de acordo com a anamnese da paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; OLIVEIRA, 2017).

Existem plantas nas quais podemos encontrar substâncias que podem servir de opções de tratamento para esta fase, tais como a isoflavona, um fitoquímico que desenvolve funções importantes para as plantas, também pode ser utilizado para promover o bem-estar das mulheres (GENOVESE; LAJOLO, 2001). Esta substância é inerte no organismo até passar por transformações químicas na mucosa intestinal, onde se torna um composto de alta afinidade para o receptor de estrogênio e maior atividade estrogênica, possuindo, assim, efeitos similares aos do estrogênio (MARQUES *et al.*, 2016).

Profissionais da área da saúde estão indicando cada vez mais o uso de fitoterápicos como uma terapia alternativa, diminuindo os sintomas do climatério e proporcionando melhor qualidade de vida às mulheres, frente ao uso de hormônios sintéticos (FREITAS *et al.*, 2008). A terapia hormonal é a opção mais comum a ser utilizada; porém, a utilização de hormônios como estrogênio e progesterona podem gerar risco à saúde da mulher como a incidência de acidente vascular encefálico (AVE), isquêmico ou hemorrágico, maior propensão ao câncer de mama e ovários, bem como tromboembolismos venosos (OLIVEIRA *et al.*, 2016; BEZERRA *et al.*, 2018).

Por estes fatores, considerando todos os sintomas indesejáveis pelos quais as mulheres passam durante a fase do climatério e a vasta gama de moléculas presentes nas plantas disponíveis para a utilização em prol do bem-estar da mulher, o presente estudo buscou demonstrar terapias fitoterápicas que possam ser utilizadas por mulheres no climatério, evidenciando seus mecanismos de ação e efeitos positivos, além de demonstrar como estas terapias são menos prejudiciais à saúde da mulher, em relação às terapias hormonais.

2. MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica em inglês e português utilizando artigos de revistas científicas e livros, com o uso de ferramentas de busca, tais como PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD) e Google Acadêmico. Como descritores foram considerados “ciclo menstrual feminino”, “menopausa”, “climatério”, “estrogênio”, “progesterona”, “reposição hormonal”, “fitoterápicos”, “isoflavonas”, “*Morus nigra L*”, “*Cimicifuga racemosa*” e “*Glycine max*”. O período observado foi do ano de 1999 até o ano de 2018.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Fisiologia do ciclo menstrual

Os hormônios são substâncias que permitem a interação

entre os vários sistemas presentes no organismo, sendo responsáveis pela manutenção e estímulo celular, assim como, resposta a estímulos externos. O estrogênio e a progesterona são hormônios sexuais femininos responsáveis pelo ciclo menstrual, que ocorre devido a alterações hormonais durante aproximadamente 28 dias (BOLZAN; LIBERARI; COUTINHO, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2016).

O eixo Hipotálamo Hipófise Ovariano (HHO) é responsável por alterações fisiológicas do organismo feminino, preparando-o para a reprodução. O início de sua atividade é durante a vida fetal perdurando até os primeiros anos de vida da mulher, porém durante o período da infância entra em estado de latência e voltará a ficar ativo durante a fase da puberdade. Quando o eixo HHO volta a ficar ativo, ocorre um evento da puberdade feminina denominado menarca, que determina o início da capacidade reprodutiva, influenciando as características físicas e psicológicas da mulher (BOUZAS; BRAGA; LEÃO, 2010).

O ciclo menstrual é regulado no eixo hipotálamo e hipófise, que atua na adeno-hipófise pela liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) (PENTEADO, 2018). Normalmente, os ciclos menstruais ocorrem em intervalos de 21 a 35 dias, com hemorragia de até 7 dias. Durante este período, o organismo controla a produção e secreção hormonal promovendo a regulação de seus níveis plasmáticos. Desta forma, se houver alguma alteração durante este processo biológico, o ciclo menstrual também será afetado (SIMÕES, 2011).

Tem início com o aumento da secreção de estrogênio que resulta na fase folicular, em seguida começa a fase ovulatória, por três dias. Na fase lútea, ocorre o fim da ovulação e o início do fluxo menstrual, caracterizada pelo aumento dos níveis séricos de progesterona. Ao final do ciclo, ocorre a queda dos níveis de progesterona, estrogênio e a degradação do corpo lúteo que culmina no início da menstruação (CHAVES; SIMÃO; ARAÚJO, 2002).

Durante a menstruação e até mesmo antecedendo a ela, as alterações hormonais não afetam apenas a fisiologia dos ovários, mas também geram alterações físicas como inchaço, dismenorreia (cólica), dores no abdome, coxas e seios, além de alterações comportamentais como desconforto, irritabilidade, tristeza e fadiga. Esses sintomas não afetam todas as mulheres da mesma maneira, cada uma tem sintomas e passa por essa fase de maneira diferente, pois essas alterações estão fortemente relacionadas com o contexto biológico, psicobiológico, nutricional e ambiental (RATTI *et al.*, 2015).

3.2. Climatério e seu impacto da na vida das mulheres

A menopausa é caracterizada como um marco na vida da mulher, caracterizada pela cessação permanente da menstruação, levando à perda da função folicular ovariana. Sua ocorrência é por volta dos 48 aos 52 anos, sendo determinada a partir do último ciclo menstrual que foi seguido por doze meses de amenorreia (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

O climatério ocorre devido à queda na produção dos hormônios sexuais femininos, devido à redução dos folículos que pode gerar modificações hormonais (FRITZ; SPEROFF, 2015). No Brasil, em média 28% das mulheres encontram-se na menopausa e a presença dos sintomas característicos não ocorre para todas igualmente; porém, fatores genéticos e ambientais, juntamente com a diminuição hormonal

podem culminar, por exemplo, em um ganho de peso e o surgimento de morbidades como doenças metabólicas e cardiovasculares (YAMAMOTO; ARAUJO; LIMA, 2017).

O climatério é o período que surgem irregularidades menstruais e queixas vasomotoras, que antecedem a menopausa e vão até o primeiro ano seguinte a ela. Essas irregularidades possuem características marcantes, pois os ovários deixam de funcionar de forma normal, devido a alterações hormonais as quais geram mudanças significativas para o bem-estar da mulher (VIGUETA; BRÊTAS, 2004; FERREIRA; SILVA; ALMEIDA, 2015).

Desde a puberdade até a menopausa, o corpo da mulher passa por inúmeras alterações hormonais e um dos principais responsáveis por essas alterações é o estrogênio, que atua na proliferação e crescimento de células do corpo feminino (SELBAC *et al.*, 2018). Durante o climatério é possível observar manifestações genitais (redução da libido), extragenitais (dor, secura, distrofia da vulva e sangramento vaginal) e psíquicas (suor, cansaço, fraqueza, fogachos, irritabilidade, depressão e alterações no humor) levando a um grande impacto na vida da mulher (FERREIRA; SILVA; ALMEIDA, 2015).

Durante o climatério, a mulher deve ter uma atenção redobrada em relação à sua saúde, pois as alterações podem torná-la suscetível a algumas patologias. Dentre as principais, podemos destacar distúrbios no metabolismo lipídico, que alteram as concentrações das proteínas responsáveis pelo perfil lipídico e, conseqüentemente, desencadeando doenças cardiovasculares, substituição de musculatura por tecido adiposo levando a uma maior propensão ao ganho de peso e alterações no metabolismo ósseo, viabilizando a ocorrência de osteoporose (HOFFMANN *et al.*, 2014).

3.3. O reino vegetal e seu potencial farmacológico

No reino vegetal, há uma vasta gama de substâncias produzidas por plantas, podendo ser classificadas como: i) metabólitos primários, considerados essenciais para as plantas, são compostos por proteínas, carboidratos e ácidos nucléicos; ii) metabólitos secundários, exclusivos de algumas espécies e adquiridos por meio da evolução, têm o objetivo de prolongar a sobrevivência podendo colaborar na polinização, perpetuação da espécie e defesa de agressores (RÍOS, 2016).

A isoflavona é um metabólito secundário presente na soja que possui diversos benefícios à saúde humana principalmente pelo fato de conter fitoestrogênios, os quais possuem extrema semelhança aos estrógenos humanos (CARNEIRO, 2018). Plantas medicinais vêm sendo utilizadas pelo homem desde a pré-história, sendo consideradas os primeiros recursos terapêuticos e seus efeitos eram vistos por meio da experimentação (COWAN, 1999).

A obtenção de moléculas com potencial farmacológico oriundas de fontes naturais, tem destaque quando comparadas àquelas obtidas por meio de fontes sintéticas, pois seus constituintes contam com uma alta diversidade molecular e função biológica (SIMÕES *et al.*, 2007). Por serem moléculas de fontes naturais, são necessários cuidados ao utilizá-las devido ao risco de exposições à intoxicações, que torna importante informar à população em relação à sua provável ação terapêutica, possíveis efeitos tóxicos, indicações, contraindicações e forma de cultivo (VIEIRA, 2017).

Com o objetivo de promover a utilização consciente de fitoterápicos e plantas medicinais, o Ministério da Saúde desenvolveu a Política e o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, que estabelece diretrizes e linhas prioritárias para o desenvolvimento de ações voltadas ao: i) acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil; ii) desenvolvimento de tecnologias e inovações; iii) uso sustentável da biodiversidade brasileira; iv) desenvolvimento do Complexo Produtivo da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

3.3.1. Plantas que agem na redução dos sintomas gerados pelo climatério

A soja, *Glycine max*, é constituída por ácidos fenólicos, proteínas e flavonóides, sendo estes os mais importantes em relação à reposição hormonal e podem ser categorizados em flavonas, isoflavonas, catequinas, chalconas, antocianinas, flavonóis e flavononas. A concentração de isoflavonas na soja é de 1,3 a 3,3 mg/g, esta alta concentração de fitoestrógenos demonstra um grande potencial para o tratamento do climatério, devido à semelhança dos fitoestrógenos aos estrógenos endógenos (STOCCO, 2015).

As isoflavonas são componentes estrutural e funcionalmente similares ao estrogênio de mamíferos, o 17 β -estradiol (E2). Este hormônio é indispensável para a regulação de tecidos não reprodutivos, tais como a remodelação óssea, controle do mecanismo de vasodilatação, diferenciação do sistema nervoso central, metabolismo lipídico do fígado e, principalmente controle do funcionamento de órgãos reprodutivos feminino e masculino. Por apresentarem estas similaridades, as interações deles com os receptores estrogênicos também são correspondentes que podem desencadear respostas agonistas e antagonistas nos receptores de forma alvo tecido específica (MONTEIRO, 2018).

A *Cimicifuga racemosa* é uma planta que pertence à família da Ranunculaceae, popularmente conhecida por seus efeitos supressores dos sintomas da tensão pré-menstrual e do climatério, pois tem efeito acentuado sobre o hormônio luteinizante (LH) (SANTOS; LOPES, 2015). Possui como componentes taninos, compostos ácidos, glicosídeos triterpênicos, acteína e formononetina, outro tipo de isoflavona que promove a melhora nos sintomas do climatério. Essa isoflavona é amplamente utilizada para o tratamento de cólicas menstruais e sintomas vasomotores (OLIVEIRA, 2013; NICKEN *et al.*, 2017).

Os componentes de seu extrato interagem com receptores de serotonina (5-hydroxytryptamina, 5HT), na forma de ligantes competitivos, localizados no hipotálamo, onde ocorrem as reações de fogachos. O extrato tem a capacidade de elevar os níveis de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC). O aumento dos níveis de AMPC pode ser revertido na presença de um antagonista, o que demonstra a mediação por receptores. Também é possível observar a diminuição dos fogachos, que pode corresponder a uma ação central, além de ação estrogênica (SILVA *et al.*, 2009).

A amoreira preta, *Morus nigra* (Linnaeus), tem como componentes os alcalóides, cumarinas, flavonoides, triterpenos, esteróides e antocianinas, as quais se encontram, em média, em uma concentração de 116 a 194 mg/100 g. Essa concentração indica a presença de flavonoides na planta e, conforme foi citado anteriormente, pode levar a diminuição dos efeitos indesejáveis causados pela menopausa (SILVA, 2012; COSTA, 2017; SOUZA, 2018). Suas folhas,

raízes, cascas e frutos demonstraram ser ricas fontes de moléculas com potencial farmacológico, pois podem ser utilizadas como sedativo, emoliente, diurético, calmante, laxante, expectorante, antisséptico, antioxidante, diurético, hipoglicemiante e anti-inflamatório, além de atuarem na diminuição dos sintomas do climatério (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

De acordo com a pesquisa etnomedicinal de Miranda *et al* (2010) foi constatado que a *M. nigra* L. tem ação efetiva quando empregada no tratamento dos sintomas climatéricos, com consenso de uso popular maior que 50%, indicando que seria viável constituir um potencial medicamento oriundo de fonte natural para estudos químicos e farmacológicos, tendo como principal efeito a fonte de substâncias com atividade estrogênica (MIRANDA *et al.*, 2010).

3.4. Terapia hormonal versus fitoterapia

A terapia hormonal utiliza em sua maioria os hormônios estrógeno e progesterona, e pode ser realizada de várias formas, sempre priorizando a qualidade de vida da paciente. A escolha pelo tratamento deve não só priorizar a vontade da paciente, mas levar em conta também a opinião do médico a respeito do quadro clínico (PARDINI, 2014).

A ausência de progesterona e baixas concentrações de estrogênio desencadeiam alguns sintomas tais como sudorese noturna, atrofiamento dos caracteres sexuais secundários, variabilidade vasomotora, propensão a doenças cardiovasculares, massa óssea diminuída, insônia, mudanças de humor, depressão, dificuldades nas interações pessoais e sociais, que fazem as mulheres buscarem alternativas para aliviá-los (BEZERRA *et al.*, 2018).

Embora existam estudos que demonstram complicações à saúde da mulher, como descrito acima, outros estudos evidenciam a efetividade da terapia de reposição hormonal (TRH), melhorando a qualidade de vida da paciente (OLIVEIRA *et al.*, 2016; BEZERRA *et al.*, 2018).

A reposição hormonal oral pode ser realizada apenas com estrogênio ou a combinação de estrogênio e progesterona, variando de acordo com as necessidades de cada mulher. Porém, este tratamento pode ser realizado apenas por mulheres que não apresentam risco de doenças cardiovasculares e câncer de mama, sendo mais efetivo em mulheres que apresentam sintomas do climatério, com menos de 60 anos ou menos de 10 anos após a menopausa. Este tratamento pode ser realizado de três formas: i) mensal; ii) cíclico com estrogênio e progesterona por no mínimo 13 dias; iii) ou de maneira contínua em que são usadas doses baixas de estrogênio combinado com acetato de medroxiprogesterona (SOARES; BATISTA; SOUSA, 2019).

O estradiol possui alguns benefícios, tais como ação antidepressiva, devido à sua ação reguladora na síntese e metabolismo de neurotransmissores envolvidos (noradrenalina, serotonina e dopamina), além de levar a diminuição de radicais livres, por meio de sua ação na melhora da respiração mitocondrial. A TRH com estrogênio é considerada um dos tratamentos mais eficazes para o alívio dos sintomas genito-urinários e vasomotores, mas existem controvérsias em relação aos riscos e benefícios (ROVINSKI; 2017; SOARES; BATISTA; SOUSA; 2019).

Quando começou a ser implantada, a terapia hormonal demonstrou ser precursora de complicações uterinas e hiperplasia endometrial e aumentava os riscos para o

desenvolvimento de câncer. Na década de 1980 começaram a ser observados alguns benefícios em relação à terapia estrogênica tais como proteção do endométrio, melhoras dos sintomas do climatério, redução de riscos cardiovasculares, osteoporose, câncer de cólon e mama e de tromboembolismo. Sendo assim, a terapia hormonal começou a ser indicada não apenas para os sintomas do hipoestrogenismo, mas também para a prevenção da osteoporose e de doenças coronarianas (ROVINSKI; 2017; SOARES; BATISTA; SOUSA; 2019).

Em contrapartida, o uso de produtos naturais com propriedades terapêuticas evoluiu juntamente com a civilização humana, sendo transmitida de geração a geração até o surgimento da escrita. Estes produtos eram testados através de experimentações, de acordo com a semelhança ao corpo humano, pois apresentam uma gama de moléculas devido ao seu metabolismo (JACOB; BALDO, 2019).

Os chamados “fitohormônios” são substâncias de origem vegetal que levam a efeitos no corpo humano semelhantes aos de hormônios endógenos. Durante o século XXI, estas substâncias chegaram ao Brasil, devido ao fato de ser amplamente utilizados por mulheres ocidentais com objetivo de diminuir sintomas do climatério, além de proporcionar menores riscos à saúde da mulher (FARIA; OLIVEIRA, 2016). O tratamento com fitoestrógenos, diferente do tratamento hormonal, diminui os riscos de câncer de mama, sintomas associados à menopausa, a incidência de osteoporose e possuem um efeito antioxidante significativo, colaborando com a prevenção de doenças cardíacas e alguns tipos de câncer (GOMES, 2016).

No Brasil, o Ministério da Saúde incentiva o uso de alternativas terapêuticas, tais como a fitoterapia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Devido aos inúmeros benefícios observados em relação a sua utilização. Além disso, no Manual de Atenção à Mulher no Climatério, são indicadas, também, duas plantas para o tratamento dos sintomas do climatério como o *Trifolium pratense* e a *Cimicifuga racemosa*. Os fitohormônios podem ser utilizados de diferentes formas, sendo que seus princípios ativos podem ser extraídos por meio de maceração, percolação, ou até mesmo infusão, e também podem ser administrados após serem manipulados para forma farmacêutica (ROCHA; PEREIRA; CARNEIRO, 2018).

Demonstrou-se que a utilização de fitohormônios e plantas medicinais são efetivas no tratamento dos sintomas do climatério, porém ainda é necessário desenvolver mais pesquisas científicas específicas nessa área para comprovarem sua eficácia definitivamente e com isso padronizar doses e tratamento. Além disso, é indispensável a capacitação de profissionais desde a formação com objetivo de agregar os devidos conhecimentos para realizarem a prescrição de forma segura e eficaz. Existe a necessidade de fomentar pesquisas aprofundadas em relação às plantas utilizadas e também a busca por outras alternativas, pois a flora brasileira é extremamente rica em diversidade de moléculas com potencial farmacológico (FARIA; OLIVEIRA 2016; ROCHA; PEREIRA; CARNEIRO, 2018).

4. CONCLUSÃO

De acordo com as informações analisadas é possível afirmar que o emprego de fitoterápicos no tratamento dos sintomas do climatério está aumentando e são benéficos para a saúde feminina. Plantas como *Cimicifuga racemosa*, soja

(*Glycine max*) e amora (*Morus nigra L*) têm sido utilizadas com efeitos comprovados. As isoflavonas presentes nestas plantas atuam no organismo como fitoestrógenos e ainda reduzem o risco de complicações geradas pelo tratamento hormonal. O tratamento fitoterápico não pode excluir o tratamento hormonal quando recomendado pelo médico, cabe a ele ponderar riscos e benefícios e escolher a terapêutica a ser seguida. Além disso, é imprescindível o estudo aprofundado e padronização de doses de fitoterápicos para melhor segurança da paciente e aplicação do tratamento de forma efetiva, pois estes sintomas influenciam diretamente na vida da mulher e uma terapia segura seria ideal.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES, Código Financeiro 001, bolsas para IGF e BCSJ) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, bolsa para ISO no. 2017/03580-9).

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe qualquer conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- BOUZAS, Isabel; BRAGA, Claudia; LEÃO, Lenora. Ciclo menstrual na adolescência. Artigo Original, p. 59-63, volume 7, julho 2010.
- BOLZAN, Maria Sueli; LIBERARI, Rafaela; COUTINHO, Vanessa Fernandes. Efeitos da isoflavonas no perfil lipídico de mulheres na menopausa. *Ensaio e Ciências*, [S. l.], p. 181-194, 5 set. 2011.
- BEZERRA, Thallyta Alves *et al.* Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Reicen, Goiânia*, v. 9, p.247-249, 01 ago. 2018.
- CARNEIRO, Ariadne Magalhães. Estudo da Ocorrência de Isoflavonas em Resíduos da Cultura de Soja. 2018. Dissertação (mestre)- Biotecnologia, Botucatu, 2018.
- CHAVES, Christiane Pereira Giesbrecht ; SIMÃO, Roberto; ARAUJO, Claudio Gil Soares de. Ausência de variação da flexibilidade durante o ciclo menstrual em universitárias. *Bras med esporte*, Rio de Janeiro, dez. 2012.
- COSTA, Gisele Resende. Efeito de extratos ricos em antocianinas ou elagitaninos de amora silvestre (*Morus nigra L.*), amora preta (*Rubus spp*), e grumixama (*Eugenia brasiliensis Lam*) no crescimento e na expressão de genes e miRNAs de diferentes linhagens de células humanas de câncer de mama. 2017. Tese (Doutora) - Nutrição Experimental, São Paulo, 2017. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9132/tde-26102017-113658/en.php>. Acesso em 18 abr. 2019.
- COWAN, MARJORIE MURPHY. Plant Products as Antimicrobial Agents. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, [S.l.], v. 12, n. 4, p. 564-577, jan. 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88925/pdf/cm000564.pdf>>. Acesso em: 16 mar. 2019.
- FARIA, Ana Cláudia Pereira; OLIVEIRA, Franciêlda Queiroz. FITOESTROGÊNIO COMO ALTERNATIVA NA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NO CLIMATÉRIO. 2016. 24 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Faculdade Ciências da Vida, Pompeu, 2016.
- FERREIRA, Isabel Cristina Carqueijeiro ; SILVA, Samara Santos; ALMEIDA, Renata Santiago. Menopausa, Sinais e Sintomas e seus Aspectos Psicologicos em Mulheres sem Uso de Reposição Hormonal. *Ensaio e Ciências*, [S. l.], p. 60-64, 2015. Disponível em: <http://revista.pgsskroton.com.br/index.php/ensaioeciencia/article/view/3182/2921>. Acesso em: 9 abr. 2019.
- FREITAS, Luiza *et al.* Terapia Alternativa: Uso De Fitoterápicos Em Mulheres No Climatério. *Terapia Alternativa: Uso De Fitoterápicos Em Mulheres No Climatério*, [s. l.], 10 nov. 2008. Disponível em: <https://www.webartigos.com/artigos/terapia-alternativa-uso-de-fitoterapicos-em-mulheres-no-climaterio/11046/>. Acesso em: 20 set. 2019.
- FRITZ, M. A.; Speroff, L. 2015. Menopausa e a transição perimenopáusicas. In: *Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade*, PP. 689-723. Revinter.
- FROTA, Annyta Fernandes. *Cimicifuga racemosa*: Uma nova perspectiva para o tratamento de distúrbios neurológicos. 2015. 175 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Sobral, 2015.
- GENOVESE, Maria Inês; M.LAJOLO, Franco. DETERMINAÇÃO DE ISOFLAVONAS EM DERIVADOS DE SOJA. 2000. 6 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Universidade de São Paulo, Campinas, 2001.
- GOMES, Amanda da Costa. AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE E ANTIGLICANTE DE FITOTERÁPICOS UTILIZADOS PARA OS SINTOMAS DECLIMATÉRIO. 2016. Dissertação (Mestre)- Biociências, assis, 2016. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/133948/gomes_ac_me_assis_par.pdf?sequence=3&HYPERLINK=https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/133948/gomes_ac_me_assis_par.pdf?sequence=3&&isAllowed=y. Acesso em: 13 abr. 2019.
- HOFFMANN, Maichelei; MENDES, Karina Giane; CANUTO, Raquel; GARCEZ, Anderson da Silva; THEODORO, Heloísa; RODRIGUES, Alice Dalpicolli; OLINTO Maria Teresa Anselmo. Dietary patterns in menopausal women receiving outpatient care in Southern Brazil. *FREE THEMES*, p. 1565-1574, 09/10/2014.
- JACOB, Beatriz C. S.; BALDO, Mateus A.. Produtos naturais utilizados no combate á dengue. *Health And Diversity*, São José do Rio Pardo, v. 3, p.23-35, 27 abr. 2019.
- MARQUES, M.A.A.; LIMA, D. A.; ANDREOTTI, C.E.; GASPAROTTO JUNIOR, A.; LOURENÇO, E. L. B. Caracterização das plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos para tratamento da osteoporose utilizados no Brasil. *Arq. Ciência Saúde INIPAR*, Umuarama, v.20, n.3, p. 183-188, set/dez. 2016.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE; Monografia Da Espécie *Morus nigra L.* (AMOREIRA). 2015. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/11/Monografia-Morus-nigra.pdf>.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE; Plantas medicinais e fitoterápicos no SUS. 2018. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-ppnmpm/plantas-medicinais-e-fitoterapicos-no-sus>. Acesso em: 14/10/2019.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE; Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília-DF, 2016. Disponível em: http://bvsm.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf. Acesso em: 01/10/2019.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de atenção à mulher no climatério/menopausa. Brasília (DF), Ministério da Saúde, 2008.

- MIRANDA, M. A. *et al.* Uso etnomedicinal do chá de *Morus nigra* L. no tratamento dos sintomas do climatério de mulheres de Muriaé, Minas Gerais, Brasil. HU rev, v. 36, n. 1, Oct 2010.
- MONTEIRO, Naice Eleidiane Santana. AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE PROBIÓTICOS NA ABSORÇÃO E PRODUÇÃO DE METABÓLITOS DE ISOFLAVONAS DA SOJA EM MULHERES MENOPAUSADAS COM SINTOMATOLOGIA CLIMATÉRICA. 2018. 244 f. Tese (Doutorado) - Curso de Nutrição, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2018.
- NICKEN, Petra *et al.* *Cimicifuga racemosa* for treatment of vasomotor symptoms: Mode of action. Maturitas, [S. l.], p. 152-152, 1 jun. 2017. Disponível em: [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(17\)30273-6/pdf](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(17)30273-6/pdf). Acesso em: 13 abr. 2019
- OLIVEIRA, Jordânia Marques. Eficácia e segurança do fitomedicamento aplace® (*Cimicifuga racemosa*) em ensaio pré-clínico de periodontite: análise do envolvimento do fator de necrose tumoral – alfa (TNF- α). 2013. 71 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Área de Concentração: Biotecnologia., Universidade Federal do Ceará, Sobral, 2013
- OLIVEIRA, Jade *et al.* Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição. RBAC, [S. l.], 29 jan. 2016.
- OLIVEIRA, Pablo Gustavo de. Composição corporal de mulheres no climatério. 2017. 85 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.
- PARDINI, Dolores. Terapia de reposição hormonal na menopausa. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (sbem), São Paulo, v. 58, n. 2, p.10-23, nov. 2013.
- PENTEADO, Cliciane de Fátima Santana. Influência do ciclo menstrual e do uso de contraceptivos orais no desempenho aeróbico de corredoras. 2018. 64 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biomedicina, Ciências Biomédicas na área de Fisiologia e Fisiopatologia., Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2018. Disponível em: <http://tede2.uepg.br/jspui/bitstream/prefix/2635/1/Cliciane%20de%20F%C3%A1tima%20Penteado.pdf>. Acesso em: 02 maio 2019.
- RATTI, Claudia Ramos; AZZELLINI, Érica Camillo; BARRENSE, Heloísa; GROHMANN, Rafael. O Tabu da Menstruação Reforçado pelas Propagandas de Absorvente. XXXVIII Congresso Brasileiro de Ciências da Comunicação. Rio de Janeiro – RJ, 7/9/2015.
- RÍOS, Diego Héctor García. CARACTERIZACIÓN DE ALGUNOS METABOLITOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS EN DOS VARIEDADES COMERCIALES DE LÚCUMA (*Pouteria lucuma*). 2016. Tese (doutorado). INGENIERO EN INDUSTRIAS ALIMENTARIAS. Universidad Nacional Agraria La Molina, Facultad de Industrias Alimentarias. Lima, Perú.
- ROCHA, Bruna Maria de Almeida; PEREIRA, Maria do Socorro Vieira; CARNEIRO, Jefferson Queiroz. TERAPIAS COMPLEMENTARES: FITOTERAPIA COMO OPÇÃO TERAPÊUTICA NO CLIMATÉRIO E MENOPAUSA. Revista de Ciências da Saúde, Nova Esperança, v. 16, n. 1, p.1-25, abr. 2018.
- ROVINSKI, Denise. Terapia hormonal oral vs. não-oral em mulheres na pós-menopausa e o risco de primeiro episódio de tromboembolismo venoso: revisão sistemática e meta-análise. 2017. 14 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.
- SANTOS, Tainá dos; LOPES, GISELY CRISTINY. Início / Arquivos / v. 24 n. 3 (2015): TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL (TPM): FITOTERAPIA BASEADA EM EVIDÊNCIAS. Unigá Review, Maringá, 2015. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1707/1316>. Acesso em: 13 abr. 2019.
- SELBAC, Mariana Terezinha *et al.* Mudanças comportamentais e fisiológicas determinadas pelo ciclo biológico feminino – climatério à menopausa. Aletheia, [S. l.], p. 177-190, 1 dez. 2018.
- SIMÕES, Ana da Silva. Impacto da Atividade Desportiva no Ciclo Menstrual. 2011. 31 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2011.
- SILVA, Selma do Nascimento. Atividade fitoestrogênica de *Morus nigra* L., moraceae, em ratas ovariectomizadas. 2012. 125 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Área de Concentração: Recursos Naturais, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2012.
- SILVA, A.g. *et al.* Avanços na elucidação dos mecanismos de ação de *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. nos sintomas do climatério. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, [s.l.], v. 11, n. 4, p.455-464, 2009. FapUNIFESP (SciELO)
- SOUZA, Crisiane Iozwiak. Extração aquosa de compostos fenólicos presentes em folhas de amoreira preta (*Morus nigra* L) e encapsulamento em esferas de alginato de cálcio. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel) - Engenharia Química, Ponta Grossa, 2018.
- SOARES, Mirella Lanara Bezerra; BATISTA, Maria Stefania Nóbrega; SOUSA, Milena Nunes Alves de. BENEFÍCIOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL ORAL NA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES CLIMATÉRICAS. Revista Ciência e Desenvolvimento, [s.l.], v. 12, n. 2, p.285-299, 2019. Faculdade Independente do Nordeste.
- STOCCO, Bianca. Avaliação da atividade estrogênica de extrato de soja biotransformado por fungo na produção de colágeno. 2015. Tese (Doutorado) - Ciências, [S. l.], 2015.
- VIEIRA, Livia Gumieri. O uso de fitoterápicos e plantas medicinais por diabéticos. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel) - Farmacêutica, Brasília, 2017.
- VIGETA, Sônia Maria Garcia; BRÊTAS, Ana Cristina Passarella. A experiência da perimenopausa e pós-menopausa com mulheres que fazem uso ou não da terapia de reposição hormonal. 2004. 8 f. Monografia (Especialização) - Curso de Enfermagem, Departamento de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2004.
- YAMAMOTO, Heloisa Harumi; ARAUJO, Jacqueline Montalvão; LIMA, Sônia Maria Rolim Rosa. Síndrome metabólica após a menopausa: prevalência da hipertensão arterial em mulheres com sobrepeso e obesidade. Arquivos Médicos, São Paulo, p. 1-6, 18 abr. 2017.
- ZAMPIERI, Maria de Fátima Mota. O processo de viver e ser saudável das mulheres no climatério. Escola Anna Nery Revista de Enfermagem, vol. 13, núm. 2, abril-junio, 2009, pp. 305-312 Universidade Federal do Rio de Janeiro Rio de Janeiro, Brasil, junho, 2019.