



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RAFAELA PEREIRA FERNANDO

PLANTAS MEDICINAIS NA MENOPAUSA. ARTIGO DE REVISÃO.

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE PLANTAS MEDICINAIS NA PRÁTICA CLÍNICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Prof. Doutor Celso Pereira

Dr.^a Beatriz Tavares

ABRIL/2023

Plantas medicinais na menopausa. Artigo de revisão.

Autor: Rafaela Pereira Fernando ^a

Orientador: Prof. Doutor Celso Pereira ^a

Coorientador: Dr.^a Beatriz Tavares ^b

(a) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(b) Serviço de Imuno-Alergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Índice

Resumo.....	5
Abstract.....	7
Lista de abreviaturas	9
Introdução	11
Materiais e métodos	13
Menopausa	15
Plantas Medicinais	17
Discussão.....	19
<i>Glycine max</i>	19
Introdução	19
Propriedades terapêuticas.....	19
<i>Trifolium pratense</i>	29
Introdução	29
Propriedades terapêuticas.....	29
Critérios de fármaco-segurança: <i>Glycine max</i> e <i>Trifolium pratense</i>	37
<i>Cimicifuga racemosa</i>	39
Introdução	39
Propriedades terapêuticas.....	40
Critérios de fármaco-segurança	45
Situações especiais	47
Limitações.....	49
Conclusão	51
Agradecimentos	55
Referências bibliográficas	57

Resumo

Aproximadamente 25 milhões de mulheres no mundo encontram-se na menopausa a cada ano. A menopausa é um processo fisiológico e multidimensional que corresponde a um terço da vida da mulher. Decorrente do estado de hipoestrogenismo, manifestam-se sintomas sistêmicos que podem afetar significativamente a qualidade de vida da mulher na menopausa. Embora a terapêutica hormonal seja globalmente aceita como o tratamento de eleição, esta apresenta contraindicações absolutas que impossibilitam a sua prescrição, bem como efeitos adversos e potenciais riscos associados. Estes motivos, aliados ao aumento da procura e utilização de plantas medicinais, contribuíram para o interesse crescente pela procura de alternativas não farmacológicas, seguras e eficazes, para o tratamento dos sintomas da menopausa. As plantas mais amplamente utilizadas nesta condição são a *Glycine max* e o *Trifolium pratense*, uma vez que são constituídas por fitoestrogénios que apresentam semelhanças estruturais e funcionais ao estradiol, e a *Cimicifuga racemosa*, enquanto alternativa não estrogénica. Com este artigo de revisão pretende-se avaliar a eficácia e a segurança dos fitoestrogénios, derivados da *G. max* e *T. pratense*, e do extrato de *C. racemosa* no tratamento das condições associada à menopausa. O tratamento com *G. max*, *T. pratense* e *C. racemosa* apresentou resultados clinicamente favoráveis para uma variedade de condições decorrentes da menopausa. Foi demonstrada eficácia terapêutica no âmbito ginecológico, ósseo, endócrino, cognitivo, neurovegetativo, no humor e na qualidade do sono em mulheres perimenopáusicas e pós-menopáusicas. Tanto os fitoestrogénios como o extrato de *C. racemosa* são bem tolerados, apresentando uma frequência de eventos adversos semelhante ao placebo. As mulheres tratadas com fitoestrogénios apresentam taxas significativamente mais elevadas de efeitos adversos gastrointestinais. Não se observaram efeitos clinicamente relevantes na função hepática ou hepatotoxicidade mesmo com doses mais elevadas (128 mg/dia) de *C. racemosa* durante 3 a 6 meses. Além disso, os dados obtidos são consensuais quanto à segurança no endométrio e na mama sob tratamento com estas plantas medicinais. A evidência científica sustenta que a *G. max*, *T. pratense* e *C. racemosa* são opções eficazes e seguras na sintomatologia decorrente da menopausa, pelo que podem constituir opções no enquadramento terapêutico na menopausa, desde que garantidas as condições de farmacosseguurança e eventuais comorbilidades presentes nessas mulheres.

Palavras-chave: *Glycine max*; *Trifolium pratense*; *Cimicifuga racemosa*; Sintomas vasomotores; Afrontamentos

Abstract

Approximately 25 million women worldwide experience the menopause each year. The menopause is a physiological and multidimensional process that corresponds to one-third of a woman's life. As a result of the state of hypoestrogenism, systemic symptoms manifest that can significantly affect the quality of life of menopausal women. Although hormone therapy is globally accepted as the treatment of choice, it has absolute contraindications that make its prescription impossible, as well as adverse effects and potential risks associated. These reasons, combined with the increased demand for and use of medicinal plants, have contributed to a growing interest in the search for safe and effective non-pharmacological alternatives for the treatment of menopausal symptoms. The most widely used plants in this condition are *Glycine max* and *Trifolium pratense*, since they consist of phytoestrogens that have structural and functional similarities to estradiol, and *Cimicifuga racemosa*, as a non-estrogenic alternative. This review article aims to evaluate the efficacy and safety of phytoestrogens, derived from *G. max* and *T. pratense*, and of *C. racemosa* extract in the treatment of menopausal conditions. Therapeutic efficacy has been demonstrated in gynecological, bone, endocrine, cognitive, neurovegetative, mood and sleep quality in perimenopausal and postmenopausal women. Both phytoestrogens and *C. racemosa* extract are well tolerated, showing a similar frequency of adverse events compared to placebo. Women treated with phytoestrogens have significantly higher rates of gastrointestinal adverse effects. No clinically relevant effects on liver function or hepatotoxicity were observed even with higher doses (128 mg/day) of *C. racemosa* for 3 to 6 months. Furthermore, the data obtained are in consensus regarding safety in the endometrium and breast under treatment with these medicinal plants. The scientific evidence supports that *G. max*, *T. pratense* and *C. racemosa* are effective and safe options in the symptomatology arising from menopause, so they may constitute options in the therapeutic framework in menopause, provided that pharmacosafety conditions and possible comorbidities present in these women are guaranteed.

Keywords: *Glycine max*; *Trifolium pratense*; *Cimicifuga racemosa*; Vasomotor symptoms; Hot flushes

Lista de abreviaturas

- C-HDL** Colesterol de lipoproteínas de alta densidade
- C-LDL** Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade
- CR** *Cimicifuga racemosa*
- CT** Colesterol total
- DMO** Densidade mineral óssea
- FSH** Hormona folicular estimulante
- IFS** Isoflavonas de soja
- KI** Índice de Kupperman
- LH** Hormona luteínica
- MENQOL** Qualidade de vida específica na menopausa
- MRS** Escala de classificação da menopausa
- RCT** Estudo randomizado controlado
- RE** Recetores de estrogénios
- RE- α** Recetor alfa de estrogénio
- RE- β** Recetor beta de estrogénio
- RS** Revisão sistemática
- SGUM** Síndrome geniturinária da menopausa
- SHBG** Globulina transportadora das hormonas sexuais
- SMD** Diferença de médias estandardizada
- STRAW** Stages of Reproductive Aging in Women
- SVM** Sintomas vasomotores
- TH** Terapêutica hormonal
- TP** *Trifolium pratense*
- WMD** Diferença de médias ponderada

Introdução

Aproximadamente 25 milhões de mulheres no mundo iniciam a menopausa a cada ano.(1) A menopausa é um processo fisiológico e multidimensional, enquadrando-se na sequência evolutiva biológica da mulher e que corresponde a um terço da sua vida. Decorrente do estado de hipoestrogenismo, manifestam-se sintomas sistêmicos que podem afetar significativamente a qualidade de vida da mulher na menopausa.(2)

A terapêutica hormonal (TH) é globalmente aceite como o tratamento de eleição para esta condição.(3) No entanto, esta abordagem terapêutica apresenta não só contraindicações absolutas que impossibilitam a sua prescrição, como também efeitos adversos e potenciais riscos associados, motivos que contribuíram em parte para o interesse crescente pela procura de alternativas não hormonais, seguras e eficazes, para o tratamento da sintomatologia decorrente da menopausa.(4)

Concomitantemente, a procura e a utilização de plantas medicinais aplicadas em inúmeras patologias e distúrbios, tem tido um aumento em todos os países industrializados. Assim, e sendo a menopausa uma área com enorme impacto, reforça-se a importância do estudo da aplicabilidade das plantas medicinais neste contexto.(5)

Uma pesquisa efetuada em mulheres na menopausa revelou que 70% recorriam a suplementos dietéticos e não o comunicavam aos seus médicos e apenas 4% receberam informações sobre os suplementos por parte destes.(4) Estes dados enfatizam a necessidade de os médicos envolvidos na gestão da menopausa acederem a informação baseada em evidência sobre a eficácia e a segurança dos fitofármacos, permitindo sugerir diferentes abordagens terapêuticas.(6,7) Uma vez que, as intervenções que reduzem a gravidade e/ou a frequência dos sintomas da menopausa melhorarão o bem-estar e a qualidade de vida das mulheres que os experienciam, prevenindo possíveis consequências socioeconómicas.(8,9)

As plantas mais amplamente utilizadas para o alívio dos sintomas da menopausa são: a *Glycine max* e o *Trifolium pratense* (TP), por serem constituídos por fitoestrogénios que apresentam semelhanças estruturais e funcionais ao estradiol e porque epidemiologicamente os sintomas vasomotores (SVM) são muito menos frequentes em mulheres asiáticas, com uma dieta abundante em alimentos ricos em fitoestrogénios, do que em mulheres ocidentais; e a *Cimicifuga racemosa* (CR), enquanto alternativa não estrogénica.(10-13)

Embora haja um grande volume de literatura referente ao uso de plantas medicinais na menopausa, os resultados são frequentemente inconclusivos e controversos, em grande medida devido à heterogeneidade existente entre os estudos, impossibilitando um consenso sobre a sua recomendação na prática clínica. No que diz respeito à segurança, devido à

afinidade dos fitoestrogénios pelos recetores de estrogénios (RE), foram sendo expressas preocupações relativas à sua ação nos tecidos sensíveis aos estrogénios, sobretudo na mama e no endométrio, além dos seus potenciais efeitos adversos a longo prazo.

Assim, através da realização de uma revisão criteriosa da literatura mais atual e com maior evidência científica, pretende-se avaliar a eficácia e a segurança dos fitoestrogénios, contidos na *G. max* e *T. pratense*, e do extrato de *C. racemosa* no tratamento das condições associadas à menopausa.

Materiais e métodos

Para a elaboração deste artigo procedeu-se à pesquisa na base de dados *PubMed* durante o período compreendido entre os dias 15 de setembro de 2022 e 10 de novembro de 2022. Para esta pesquisa foram aplicados filtros relativamente à data de publicação – inclusão de artigos publicados desde 2007 - e ao idioma - pesquisa limitada a artigos redigidos em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Não obstante, artigos publicados anteriormente mas que fossem considerados relevantes, foram selecionados. Foram usados, em várias combinações, os seguintes termos de pesquisa: *menopause*, *perimenopause*, *postmenopause*, *Cimicifuga racemosa*, *black cohosh*, *Trifolium pratense*, *Red clover*, *Glycine max*, *soy*, *soy isoflavones*, *menopausal syndrom*, *menopausal women*, *menopausal symptoms*, *vasomotor symptoms*, *hot flashes*, *genitourinary syndrome*, *osteoporosis*. Adicionalmente, foram consultados o website da Agência Europeia do Medicamento (EMA) com vista à obtenção das monografias das plantas em estudo e consensos ou normas de orientação clínica. Dos 2120 resultados inicialmente obtidos, apuraram-se um total de 1248 referências após eliminação dos duplicados.

Seguidamente e numa primeira fase, iniciou-se a seleção dos estudos elegíveis através da análise dos títulos e/ou dos resumos de todas as referências, atendendo aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Os critérios de inclusão compreenderam, cumulativamente, a seleção de estudos em humanos que incluíam como participantes mulheres, na perimenopausa e pós-menopausa e quando esta foi espontânea. Foram excluídos estudos relativos a preparações multibotânicas ou associação de *G. max*, *T. pratense* e *C. racemosa* com outras intervenções designadamente exercício físico, dieta, probióticos, lactobacilos ou outros fármacos, sem que fosse descrito o efeito de cada intervenção isoladamente. Adicionalmente, também os estudos referentes a isoflavonas, nos quais a população em estudo fosse composta exclusivamente por mulheres não europeias, foram considerados não elegíveis. A revisão centrou-se em publicações relativas à área médica, farmacológica e bioquímica, tendo sido excluídas publicações com carácter alternativo ou complementar. Deste processo, foram obtidos 490 resultados.

Numa segunda fase e dado o elevado volume de referências bibliográficas recolhidas, deu-se primazia a artigos com elevado grau de evidência científica. Assim, foram privilegiadas meta-análises, revisões sistemáticas (RS) e estudos randomizados e controlados (RCT). Além desta tipologia de artigos, foram também selecionados os artigos que foram identificados como relevantes para o tema aquando da seleção na primeira fase. Por fim, obtiveram-se 67 referências, as quais representaram a base para o presente artigo de revisão.

Menopausa

A menopausa corresponde à última menstruação e diz respeito ao processo fisiológico que marca o fim da vida reprodutiva da mulher, habitualmente entre os 45 e os 55 anos.(2)

A pré-menopausa embora em sentido estrito consista no período que decorre entre o início do declínio da função ovárica e a menopausa, segundo o sistema de classificação baseado em estádios para o envelhecimento reprodutivo feminino (*Stages of Reproductive Aging in Women* - STRAW) engloba os estádios -5 a -3. A perimenopausa é o período que se inicia com as alterações da regularidade do ciclo menstrual e compreende o primeiro ano após a menopausa. A pós-menopausa corresponde ao período que se inicia com a última menstruação e é dividida em precoce (até 6 anos após a última menstruação - estágio +1 de STRAW) e tardia (estádio +2 de STRAW).(2)

A menopausa pode ser espontânea ou secundária quando esta resulta de intervenções cirúrgicas, como a ooforectomia, ou médicas nomeadamente a hormonoterapia, radioterapia e quimioterapia decorrentes frequentemente da abordagem terapêutica do cancro da mama ou ginecológico.(2)

O diagnóstico é clínico e retrospectivo, podendo ser concluído perante um período de amenorreia superior ou igual a 12 meses consecutivos, na ausência de contraceção hormonal. Nas mulheres histerectomizadas com idade superior a 45 anos, o diagnóstico deve ser baseado na presença de SVM. O doseamento por rotina dos níveis séricos de hormona folicular estimulante (FSH) e estradiol não é essencial para o diagnóstico de menopausa.(2,14)

Na menopausa verifica-se que existe o esgotamento da reserva folicular funcionante ovárica, com declínio progressivo da função ovárica e consequente estado de hipoestrogenismo do qual resultam os efeitos sistémicos descritos na Tabela 1.(2,13,15)

Tabela 1. Manifestações clínica da menopausa.

Curto prazo	Médio prazo	Longo prazo
<ul style="list-style-type: none">Sintomas vasomotores: afrontamentos suores noturnosalterações do sonoperturbações emocionais	<ul style="list-style-type: none">síndrome geniturinária da menopausa (SGUM), inclui perturbações: vaginais: secura, ardor e irritação; urinárias: disúria, urgência e infeções urinárias de repetição; sexuais: dispareuniaalterações cutâneas	<ul style="list-style-type: none">complicações cardiovascularesosteoporosedoenças neurocognitivas

Estas manifestações podem afetar em grau variável a qualidade de vida das mulheres. Assim, a gestão desta fase exige uma abordagem individualizada tendo em conta a história pessoal e familiar, os sintomas presentes, o perfil risco/benefício das opções terapêuticas e as preferências da mulher.(2,14)

A TH (Tabela 2) é considerada a terapêutica mais eficaz para o tratamento dos sintomas decorrentes do déficit de estrogénios, sobretudo quando iniciada até aos 60 anos de idade ou até 10 anos após a menopausa.(2,16,17)

Tabela 2. Indicações, contraindicações absolutas, potenciais riscos e efeitos adversos da terapêutica hormonal.

Indicações	Contraindicações absolutas	Riscos	Efeitos adversos
Sintomas vasomotores moderados a graves Síndrome geniturinária da menopausa Tratamento do hipogonadismo e da insuficiência ovárica prematura Prevenção da osteoporose Redução de fraturas na pós-menopausa	Hemorragia genital não esclarecida Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes Antecedentes ou história atual de cancro da mama, do endométrio ou de outra neoplasia hormonodependente Antecedentes ou história atual de tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar ou trombose das veias retinianas; Antecedentes ou história atual de doença trombótica arterial (EAM, AIT, AVC)	Aumento do risco de: cancro do endométrio (se estrogénios isolados) cancro da mama tromboembolismo venoso cálculos biliares e doenças da vesícula biliar Possível aumento do risco de: doença cardiovascular cancro do ovário	Hemorragia vaginal Sensibilidade e edema mamários Mastodinia

EAM: Enfarte agudo do miocárdio AIT: acidente isquémico transitório AVC: acidente vascular cerebral

Deve ser recomendada a todas as mulheres na menopausa a adoção de estilos de vida saudáveis, com uma dieta rica em cálcio e pobre em gorduras, realização de exercício físico regular, cessação tabágica e redução do consumo de álcool pois estas são medidas que irão potencialmente melhorar as condições associadas a esta fase da vida.(2)

Plantas Medicinais

A fitoterapia envolve o uso de partes de plantas ou extratos de plantas no tratamento de uma vasta gama de condições de saúde devido às atividades farmacológicas dos seus compostos e respetivos metabolitos.(7)

Os fitoestrogénios são compostos derivados de plantas com atividade estrogénio-like. Quimicamente são compostos fenólicos não esteróides, semelhantes aos estrogénios endógenos, com capacidade de ligação aos RE. Podem ser divididos fundamentalmente em 3 classes: as isoflavonas, os linhanos e os cumestanos. As principais classes de fitoestrogénios são os linhanos que se encontram na linhaça e as isoflavonas encontradas em grandes concentrações na *Glycine max* e no *Trifolium pratense*.(2,13,18,19)

As isoflavonas apresentam uma estrutura química semelhante à do 17- β -estradiol humano e incluem-se neste grupo a genisteína, a daidzeína, a gliceteína, a bioxanina A e a formononectina. As sementes de soja (*G. max*) são compostas por elevadas quantidades de genisteína e daidzeína, enquanto o trevo vermelho (*T. pratense*) é composto essencialmente por bioxanina A e formononectina.(2,20,21)

Os RE apresentam diferente distribuição nos tecidos: o RE- α encontra-se com maior abundância na mama, útero e fígado; o RE- β encontra-se maioritariamente nos vasos sanguíneos, osso, pulmão e trato urogenital; ambos estão localizados no sistema nervoso central e ovários. Embora com menor afinidade e potência do que os estrogénios, as isoflavonas também se ligam aos RE e apresentam maior afinidade para os RE- β do que para os RE- α , ou seja, em termos de mecanismo de ação as isoflavonas apresentam uma atividade moduladora seletiva dos recetores de estrogénios. A sua diferente afinidade para os RE pode contribuir para a seletividade tecidual. O efeito estrogénico ou antiestrogénico depende dos níveis de estrogénios endógenos, isto é, perante níveis de estrogénio circulante elevados as isoflavonas podem atuar como antagonistas do estrogénio através da inibição competitiva dos RE exercendo, por isso, um efeito antiestrogénico. Em condições em que os níveis de estrogénios são baixos, nomeadamente na pós-menopausa, as isoflavonas exercem efeitos estrogénicos devido à sua ação agonista fraca nos RE. Este mecanismo de ação, mediado por RE nucleares, é essencialmente genómico. No entanto, as isoflavonas também possuem mecanismos de ação não genómicos nomeadamente através da sua ação na inibição da proteína cinase e a sua atividade antioxidante e anti-inflamatória - mecanismos potencialmente relevantes nos tecidos que não são considerados o alvo padrão da ação do estradiol.(2,4,13,19,22-28)

As isoflavonas podem ser encontradas nas plantas na sua forma inativa, enquanto glicosídeos, ou sob a forma de agliconas quando, após o consumo, os glicosídeos são hidrolisados por β -glicosidases no intestino delgado.(21)

O equol é um metabolito que resulta da degradação da daidzeína pelas bactérias intestinais. Apresenta duas isoformas (S) e (R), contudo, apenas o S-equol exibe atividade biológica, a qual difere do seu composto original. Apenas 30-50% da população tem bactérias capazes desta conversão. Desta forma, o estado de metabolizador de equol versus não metabolizador pode afetar as respostas individuais, sendo que as mulheres que são produtoras mostram respostas mais favoráveis à intervenção com isoflavonas.(2,21,26,29)

Em contrapartida e pertencente ao grupo das plantas que não possuem atividade estrogénica, destaca-se a importância da *Cimicifuga racemosa* por ser um dos fitofármacos mais estudados para o tratamento dos sintomas da menopausa.(1,30)

As preparações à base de plantas podem ser encontradas sob a forma de suplementos dietéticos ou fitofármacos, dependendo da regulamentação nacional. O princípio ativo dos fitofármacos corresponde a todo o extrato da planta, o qual contém uma enorme diversidade de constituintes. Fatores como o processo de cultivo, as condições da colheita e o processo de extração podem condicionar diferentes composições de extratos provenientes da mesma planta e, por isso, com diferentes eficácias terapêuticas.(1,6)

Em Portugal, as alternativas com fitoestrogénios, da *G. max* e do *T. pratense*, e os extratos de *C. racemosa* para o tratamento não hormonal da menopausa estão abrangidos no âmbito dos suplementos, não estando registados como medicamentos pelo Infarmed.(2)

Discussão

Glycine max

Introdução

A soja (*Glycine max L.*) é uma planta nativa do leste da Ásia que pertence à família *Fabaceae* e representa uma fonte importante de compostos bioativos, os quais são apresentados na Tabela 3.(22,31) Cada vagem contém aproximadamente 1 a 4 sementes de soja. As preparações de *G. max* são obtidas a partir dos extratos de sementes de soja.(32)

Tabela 3. Fitoconstituintes da soja.

Proteínas (36–40%)	Lípidos (20%)	Fibras (9%)	Fitoquímicos (podem atuar coletivamente ou apresentar mecanismos de ação independentes)
β -conglucina glicinina	Ácidos gordos: <ul style="list-style-type: none">• polinsaturados (63%): sobretudo ácido linoleico e ácido alfa-linolénico;• monoinsaturados (23%): ácido oleico;• saturados (14%): essencialmente o ácido palmítico.		Isoflavonas: <ul style="list-style-type: none">• glicosídeos: genistina, daidzina e glicitina.• agliconas: genisteína, daidzeína e gliceteína. Fitoesteróides; Lecitina.

Propriedades terapêuticas

1. Manifestações clínicas a curto prazo

1.1 Sintomas vasomotores

Na revisão da Cochrane os estudos que avaliaram o efeito de produtos dietéticos derivados de isoflavonas de soja (IFS) numa dose >30 mg/dia, bem como aqueles que avaliaram os extratos de soja, não encontraram evidências de que estes compostos apresentassem benefício na frequência ou na gravidade dos afrontamentos nas mulheres na perimenopausa e pós-menopausa. A explicação apontada para estes resultados relacionou-se com a variabilidade nas intervenções e o potencial risco de viés encontrado.(4)

Uma RS incluiu 5 RCTs que estudaram o efeito das IFS nos afrontamentos e em, pelo menos, um outro sintoma enquadrado nos distúrbios do humor, sono, dor ou função cognitiva que ocorresse simultaneamente na mulher na perimenopausa e na pós-menopausa precoce. Apenas 2 estudos mostraram ter ocorrido uma diminuição significativa dos afrontamentos

isoladamente, sendo que num destes só ocorreu diminuição nas mulheres produtoras de equol. Assim, foi sugerido que as mulheres não produtoras de equol poderiam beneficiar com a introdução de um suplemento de equol.(33)

Uma meta-análise de 2015 baseada num modelo matemático quantificou pela primeira vez a eficácia das IFS no tratamento dos afrontamentos. Incluiu 16 estudos com um total de 1710 participantes que foram sujeitas a uma dose que variou de 30 a 200 mg/dia de IFS, durante 4 semanas a 2 anos. Após a eliminação do efeito placebo, o efeito máximo das IFS foi de 25,2%, o que correspondeu a 57% do efeito máximo obtido com o estradiol. Este valor não foi significativamente correlacionado com a dose de IFS. As IFS necessitaram de 13,4 semanas para atingir metade do pico da sua atividade máxima e, pelo menos, 48 semanas para atingir 80% do seu efeito máximo, enquanto o estradiol necessitou de 3,09 semanas e 12 semanas, respetivamente. Estes resultados sugeriram que o tratamento durante 12 semanas é muito curto para as IFS, as quais apresentaram efeitos ligeiros e lentos na melhoria dos afrontamentos em comparação com o estradiol.(12)

1.2 Alterações do sono

Os resultados de uma meta-análise de 2018 mostraram que a soja produziu uma redução nos distúrbios do sono nas mulheres na perimenopausa e pós-menopausa (SMD = -0,996; $p < 0,001$). Dos 4 estudos incluídos na RS, 3 reportaram que a soja não teve efeito significativo na redução da frequência da insónia. Enquanto o outro estudo concluiu haver uma diferença significativa nos distúrbios do sono entre o período prévio e após a exposição, contudo, esta diferença não foi diferente da verificada no grupo placebo. Assim, não houve evidências adequadas que permitissem uma conclusão sobre o papel da soja nos distúrbios do sono.(34)

1.3 Perturbações emocionais

Apesar de ter sido sugerida uma ligeira melhoria da ansiedade e da depressão nas mulheres menopáusicas tratadas com soja, os benefícios afiguraram-se incertos dado que em 2 dos 3 estudos incluídos na RS de Fattah não foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo de intervenção com IFS ou leite de soja e o grupo placebo. No entanto, no outro estudo a suplementação dietética com proteína de soja permitiu melhorar a depressão em 25% e a ansiedade em 17%, enquanto no grupo placebo a depressão permaneceu inalterada e a ansiedade melhorou 16%.(35)

2. Manifestações clínicas a médio prazo

2.1 Síndrome geniturinária da menopausa

A SGUM é vivenciada por aproximadamente 47% das mulheres na menopausa, no entanto, apenas 25% destas procuram tratamento.(36)

A análise quantitativa de uma RS revelou que o tratamento com soja foi eficaz no alívio da secura vaginal (DM = 0,204; $p < 0,001$) e no aumento do valor da maturação vaginal, enquanto medida do grau de efeito do estrogénio no epitélio vaginal (DM = 0.072; $p = 0,777$) em comparação com o grupo de controlo. Também foi abordada a dispareunia para a qual não conseguiram obter uma conclusão. Relativamente ao índice cariopictórico e ao pH vaginal, apenas um estudo para cada um destes mostrou efeitos benéficos na intervenção com IFS. Por último, foi sugerido um efeito dose dependente das IFS para o índice de maturação enquanto medida da atrofia vaginal, o qual corresponde à percentagem relativa de células parabasais, intermediárias e superficiais no epitélio vaginal. Em suma, apesar de ter sido identificado um benefício nos efeitos das IFS orais nos sintomas vaginais durante a pós-menopausa, este não foi comprovadamente certo.(36)

Uma meta-análise de 2017 mostrou um aumento estatisticamente não significativo da soja no índice de maturação celular vaginal em 0,072% - resultado que permitiu sugerir que a soja fosse usada em situações em que a atrofia vaginal não fosse grave. A análise efetuada para investigar a heterogeneidade revelou que os maiores aumentos do índice de maturação vaginal estavam associados aos subgrupos com duração de tratamento ≤ 12 semanas, doses ≤ 90 mg e nos quais tinha sido incluída proteína de soja.(37)

Em ambos os estudos, à medida que a dose e a duração da intervenção aumentaram, a eficácia da soja no índice de maturação vaginal e no valor da maturação vaginal foi significativamente diminuída. Estes resultados foram atribuídos ao efeito antiestrogénico predominante perante estas condições. Além disso, também verificaram existir maior eficácia das IFS associadas a proteínas *versus* IFS isoladas.(36,37)

Uma meta-análise que incluiu mulheres na perimenopausa e pós-menopausa, demonstrou que a soja não teve efeito na função sexual, avaliada através da escala Qualidade de Vida Específica da Menopausa (MENQOL - composta por 4 domínios: vasomotor, psicossocial, físico e sexual, num total de 29 itens) pois não foi observada uma diferença significativa entre as mulheres tratadas com soja e o grupo de controlo (SMD = 1,099 e $p = 0,265$). No entanto, o leite de soja revelou ser eficaz na melhoria da dispareunia em 62%, avaliada pelo índice de Kupperman (KI: avalia 11 sintomas da menopausa). O facto destes estudos terem avaliado a função sexual enquanto dimensão da qualidade de vida ao invés de terem usado escalas

validadas para a avaliação da função sexual, pode ter correspondido a uma limitação dos resultados apresentados.(9)

De acordo com Lima *et al.*, no seu RCT de 2020, as mulheres pós-menopáusicas tratadas diariamente durante 12 semanas com um gel vaginal de IFS sofreram um aumento significativo da neovascularização vaginal - basal: 29,5 e após 12 semanas: 57,5 - em comparação com os valores pré-exposição e com os resultados obtidos no grupo placebo.(11)

Em 2021 foi publicada uma RS que avaliou o impacto de uma variedade de fitoestrogénios na SGUM. Os resultados mostraram uma melhoria nos sintomas urogenitais e consequentemente na função sexual das 308 mulheres pós-menopáusicas tratadas com extrato de soja sob a forma de gel vaginal ou cápsula, embora o gel vaginal tenha revelado uma maior taxa de benefício.(38)

3. Manifestações clínicas a longo prazo

3.1 Alterações ósseas

Aproximadamente dois anos antes da menopausa a reabsorção óssea aumenta, atinge o seu nível mais alto durante os primeiros três anos do período pós-menopáusicos, seguindo-se a fase lenta que dura indefinidamente. A remodelação óssea acelerada ocorre como resultado do declínio na produção de estrogénios verificada após a menopausa, culminando na diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade à fratura - osteoporose pós-menopausa.(2,39)

Os marcadores de remodelação óssea, biomoléculas que refletem a atividade metabólica do tecido ósseo, são libertados na corrente sanguínea durante a atividade dos osteoblastos e dos osteoclastos e fornecem, por isso, uma visão da dinâmica da remodelação óssea. Enquanto as alterações morfológicas avaliadas pela quantificação da DMO são processos lentos, a avaliação dos marcadores séricos de remodelação óssea permite detetar mudanças precocemente.(40)

Em 2021, Kanadys *et al.* publicaram uma RS com meta-análise de 23 RCTs que englobou 2198 mulheres na pós-menopausa com o objetivo de avaliar as alterações nos níveis dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea durante o tratamento com IFS numa dose média diária de 98,2 mg, por um período que variou de 3 a 24 meses. Os resultados da meta-análise mostraram que a intervenção estava associada ao aumento de 4,16% nos níveis séricos de osteocalcina (OC; $p = 0,49$) e de 5,50% da fosfatase alcalina óssea (BAP; $p = 0,25$) e ainda à diminuição de 12,09% nos níveis de piridinolina (PYD; $p = 0,07$) e de 7,48% nos níveis de desoxipiridinolina (DPD; $p = 0,06$). Desta forma, foi sugerido que os suplementos de

IFS podiam ser capazes de diminuir os níveis dos marcadores de reabsorção óssea (PYD e DPD), o que contribuiria para o aumento da DMO e diminuição do risco de fraturas. O aumento menos marcado dos marcadores séricos de formação óssea (OC e BAP) podia dever-se ao facto das mudanças nos seus níveis ocorrerem numa fase mais tardia.(40)

Uma RS e meta-análise de 2022 demonstrou haver um aumento moderadamente significativo da DMO a nível do colo do fémur (WMD = 1,87) e da coluna vertebral (WMD= 1,63) e, em menor grau, da anca (WMD = 0,39) nas mulheres menopáusicas com uma ingestão média diária de 106 mg de diferentes tipos de fitoestrogénios de soja - extratos de genisteína, extratos de IFS, proteína de soja e alimentos com quantidades variáveis de isoflavonas. Portanto, dadas as evidências de que as IFS eram eficazes em retardar a perda óssea, concluíram que estas teriam impacto na prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa.(39)

Estimou-se serem necessários períodos de intervenção superiores a um ano para afetar a DMO, apesar da reabsorção óssea poder ser retardada pelo consumo de isoflavonas a curto prazo, uma vez que o ciclo total de remodelação óssea ocorre durante 160 dias.(39)

3.2 Alterações cognitivas

Lehert *et al.* propuseram-se a estudar o efeito da suplementação de mulheres saudáveis na pós-menopausa com IFS numa dose de 80 a 110 mg por dia, durante um período variável de 6 a 30 meses. Os efeitos positivos da intervenção na memória, particularmente na memória visual, foram muito limitados, enquanto na cognição global as diferenças nominalmente significativas não atingiram potencial relevância clínica.(27)

Uma meta-análise, que incluiu 10 RCTs com 1024 mulheres na pós-menopausa as quais foram seguidas durante períodos variáveis de 6 semanas a 30 meses, mostrou que a suplementação com IFS, quando comparada com o grupo placebo, estava associada à melhoria da função cognitiva (SMD = 0.08; $p = 0.014$) e da memória visual (SMD = 0.10; $p = 0.016$). Adicionalmente, constatou haver uma janela de oportunidade terapêutica para iniciar as IFS, especificamente antes dos 60 anos. Os resultados apresentados são clinicamente relevantes apenas para a prevenção primária do declínio cognitivo pois os estudos selecionados excluíram mulheres com patologia neurológica.(41)

Em 2017 foi publicada uma RS cujos resultados reportaram a presença de efeitos benéficos na função cognitiva em 6 de 13 estudos com IFS. Os domínios em que se verificou melhoria ou preservação da função cognitiva foram especificamente a função executiva, fluência verbal, atenção, velocidade de processamento, memória episódica e memória de trabalho. O efeito na melhoria da função executiva e da memória foi explicado pelo aumento da função

do hipocampo e do córtex frontal, áreas responsáveis pela regulação destes domínios, consequente à ligação das IFS aos RE- β presentes nestas regiões cerebrais. A eficácia ocorreu para doses compreendidas entre 60 e 116 mg/dia, durante pelo menos 12 semanas. Uma análise suplementar permitiu perceber que os maiores benefícios foram observados em mulheres com um período pós-menopáusico inferior a 10 anos e naquelas que foram tratadas por um período inferior a 6 meses. No entanto, estes resultados podem ter sido afetados por fatores confundidores, uma vez que a gravidade dos SVM nos primeiros anos após a menopausa poderia interferir na cognição e os estudos com duração superior a 6 meses poderiam estar associados a perda de adesão. Da interpretação dos dados apresentados resultou que mesmo uma ligeira melhoria observada nas mulheres sem défices cognitivos, clinicamente poderia significar uma vida independente durante mais tempo.(29)

3.3 Doença cardiovascular

Na mulher pós-menopáusica, decorrente do défice de estrogénio, ocorrem alterações no seu metabolismo designadamente a transição para um perfil lipídico mais aterogénico, com consequente aumento do risco cardiovascular.(42,43)

A meta-análise de Moradi *et al.*, envolvendo 3456 mulheres pós-menopáusicas, evidenciou globalmente diferenças estatisticamente significativas nos níveis séricos de triglicédeos (TG; MD: -5.04 mg/dl; $p = 0.044$), colesterol total (CT; MD: -3.02 mg/dl; $p = 0.02$), colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL; MD: -3.27 mg/dl; $p = 0.019$) e colesterol de lipoproteínas de alta densidade (C-HDL; MD: -2.28 mg/dl; $p = 0.025$) entre o grupo de controlo e o grupo a que foram fornecidos suplementos (comprimido, cápsula e pó) ou no qual foram incorporados na alimentação produtos de soja (leite de soja, produtos fermentados de soja, barras de cereais ou gérmen de soja). No que diz respeito às concentrações de Apo A-1 e Apo B, estas não foram alteradas de forma significativa. A análise de subgrupos quanto ao tipo de intervenção mostrou ter ocorrido uma diminuição estatisticamente significativa dos níveis de CT, C-LDL, TG, C-HDL e Apo-B quando foi administrada proteína de soja isoladamente. Por outro lado, quando o tratamento foi efetuado com IFS isoladamente observou-se uma redução estatisticamente significativa apenas dos níveis de CT e Apo-B, enquanto a proteína de soja associada a isoflavonas mostrou ter reduzido significativamente os níveis de CT, C-LDL, TG e Apo-B. Adicionalmente, a análise revelou a ocorrência de uma diminuição significativa dos níveis de TG e C-HDL para doses >25 g/dia de proteína de soja e o aumento significativo das concentrações de C-HDL para as intervenções com duração >12 semanas e/ou dose de isoflavonas >74 mg/dia.(43)

Os resultados de uma meta-análise de 29 estudos randomizados, incluindo 2305 mulheres pós-menopáusicas, revelaram que a suplementação com proteína de soja e/ou isoflavonas

podia ser eficaz na correção das alterações lipídicas, uma vez que mostraram reduções estatisticamente significativas do CT sérico (WMD= -0,12 mmol/L; $p = 0,01$); diminuição, ainda que sem significância estatística, do C-LDL (WMD= -0,05 mmol/L; $p = 0,08$) e dos TG (WMD= -0,07 mmol/L; $p = 0,06$), bem como o aumento do C-HDL (WMD= 0,03 mmol/L; $p = 0,05$). Uma análise adicional indicou que a melhoria significativa do perfil lipídico ocorreu no período de intervenção mais curto em comparação com períodos de tratamento superiores a 6 meses, e sugeriu que os efeitos benéficos mais pronunciados ocorressem nas mulheres na pós-menopausa tardia e com idade superior a 55 anos. Além disso, quando foi administrada proteína de soja com isoflavonas o impacto observado na alteração do perfil lipídico foi maior, enquanto não se registaram alterações significativas quando foram administrados extratos de IFS isoladamente.(42)

A meta-análise de Błaszczuk *et al.* de 2022 incluiu 15 estudos na avaliação do efeito da proteína de soja isoladamente e com isoflavonas no perfil lipídico de mulheres na pós-menopausa. Os resultados mostraram ter sido alcançada uma redução estatisticamente significativa nos níveis de CT (WMD = -0,15; $p = 0,0048$) e de C-LDL (WMD = -0,15; $p = 0,0067$), bem como o aumento estatisticamente significativo dos níveis de C-HDL (WMD = 0,05; $p = 0,0034$), além de uma ligeira redução dos níveis de TG, embora sem significância estatística. Para o estudo das IFS isoladas foram incluídos 13 estudos nos quais se observou uma ligeira redução estatisticamente não significativa nos níveis de CT (WMD = -0,07; $p = 0,2428$) e de TG (WMD = -0,04; $p = 0,4200$), associadamente não foram observados quaisquer efeitos nos níveis de C-LDL e de HDL-C.(22)

Portanto, as alterações lipídicas observadas não foram uniformes e variaram consoante o teor de proteínas e/ou isoflavonas das substâncias administradas, dosagem e duração da intervenção. Tendo em consideração as evidências apresentadas, foi sugerido que as IFS desempenhariam um papel limitado na alteração do perfil lípido nas mulheres pós-menopáusicas e que, por isso, a associação de proteína de soja e isoflavonas seria mais benéfica.(43)

Assim, devido à capacidade da soja para modular benéficamente o perfil lipídico, pode ser obtido um benefício na prevenção de eventos cardiovasculares nas mulheres pós-menopáusicas.(22,42)

4. Mama

Apesar dos estudos epidemiológicos sugerirem uma relação entre a alta ingestão de IFS e a proteção contra o cancro da mama, é necessário que essa associação seja estabelecida por estudos experimentais.(23)

Assim, em 2009 Hooper et al. incluíram na sua meta-análise 35 estudos com o objetivo de avaliar os efeitos das IFS nas concentrações hormonais em mulheres na pós-menopausa. Além da ausência de efeito nos níveis de estrona total, sulfato de estrona circulante, globulina transportadora das hormonas sexuais (SHBG), FSH, LH, estradiol livre circulante, TSH, T4 ou IGF-1, verificaram ter ocorrido um aumento estatisticamente não significativo de estradiol total circulante em aproximadamente 14% ($p = 0,07$) o qual foi encarado como preocupante, uma vez que níveis aumentados de estradiol circulante foram associados a um risco aumentado de cancro da mama em mulheres pós-menopáusicas.(44)

No entanto, em 2021 foi publicada uma RS com base em 6 RCTs referentes às mulheres pós-menopáusicas saudáveis acerca dos efeitos do tratamento com isoflavonas, através do consumo de alimentos ou suplementos de soja numa dose de 36,5 mg/dia até 2 mg/kg/dia num período compreendido entre 2 e 24 meses, nos fatores de risco do cancro da mama. Para este objetivo foram avaliados parâmetros mamográficos, funcionais e laboratoriais, não só fatores de risco estabelecidos como também outros potenciais fatores associados ao risco de cancro da mama.(23)

Relativamente à excreção renal de estrona, estradiol, estrogénios totais, progesterona, FSH, LH e SHGB não foram verificadas alterações após o tratamento com isoflavonas indicando assim que a sua ingestão não afetou a homeostasia do estrogénio. No que diz respeito aos metabolitos do estrogénio, a excreção urinária também não foi diferente, à exceção do metabolito 4-(OH)E que foi excretado em quantidades inferiores após a suplementação de isoflavonas em comparação com o grupo de controlo. Este acontecimento foi interpretado como benéfico pois foi sugerido que os metabolitos 4-OH poderiam induzir a transformação de células tumorais na mama, com consequente aumento na proporção de metabolitos de 2-OH que possuem menor atividade estrogénica. Quanto às concentrações séricas de estradiol, FSH e LH não foram observadas diferenças após o tratamento com isoflavonas e entre este último e o placebo. Os parâmetros mamográficos, como a densidade mamária e a classificação do parênquima da mama através da quantidade de tecido fibroglandular, bem como os biomarcadores de inflamação nomeadamente o IGF-1, TNF- α , IL-6, adiponectina e resistina não foram diferentes entre o grupo sujeito a tratamento com isoflavonas e o grupo de controlo.(23)

Em suma, existiram poucas evidências de que o tratamento com isoflavonas fosse capaz de modular os fatores relacionados com o risco de cancro da mama em mulheres pós-menopáusicas, independentemente do tipo e da duração da intervenção e da dose de isoflavonas. No entanto, a ausência de mudanças significativas não conseguiu provar a falta de efeito.(23)

Uma RS de 2022 baseando-se em 5 estudos prospetivos com uma ampla distribuição geográfica, verificou que existia uma relação inversa significativa entre a quantidade de soja e isoflavonas consumidas e a proporção de casos diagnosticados de cancro da mama (OR = 11.33). Num total de 9305 mulheres pós-menopáusicas diagnosticadas com cancro da mama, 7209 casos (77,5%) pertenciam ao grupo que consumia 0-15 mg/dia de IFS, enquanto 2.096 casos (22,5%) pertenciam ao grupo com um consumo superior a 15 mg/dia. Assim, perceberam que o consumo de IFS podia reduzir o risco de cancro da mama em mulheres na pós-menopausa.(31)

5. Endométrio

Uma meta-análise de 10 estudos epidemiológicos, incluindo 8 estudos caso-controle e 2 estudos de coorte prospetivos, estudou a relação entre a ingestão de soja na dieta e o risco de cancro do endométrio. Os resultados revelaram uma redução de 19% no risco de cancro do endométrio associada à ingestão dietética de soja. A análise de subgrupo evidenciou o papel protetor estatisticamente significativo da ingestão de alimentos à base de soja nas mulheres pós-menopáusicas, ao contrário do que se verificou nas pré-menopáusicas. Destes dados, puderam concluir que o estado da menopausa teve implicações no efeito das isoflavonas no cancro do endométrio, possivelmente devido à eficácia das IFS na presença de baixas concentrações de hormonas circulantes, situação que se verifica na menopausa.(19)

Trifolium pratense

Introdução

Trifolium pratense L., também conhecida como trevo vermelho, é uma planta nativa da Europa, Ásia central e norte de África pertencente à família das *Fabaceae*.(20,25)

O TP é fonte de cerca de 40 tipos diferentes de isoflavonas, das quais se destacam a formononectina e a bioxanina A. Estas sofrem desmetilação pelas isoenzimas do citocromo P450 no intestino e no fígado e transformam-se nas suas formas ativas - daidzeína e genisteína, respetivamente. Além das isoflavonas, contém ainda proteína e gordura as quais são irrelevantes para a nutrição humana e outras substâncias bioativas como ácidos fenólicos (como o ácido cafeico, rosmarínico e clorogénico), ácidos voláteis (acetato de (E)-3-hexenil e o (E)-3-hexenol), cumarina, vitamina C e caroteno. Fatores como o solvente de extração, o estágio de desenvolvimento da planta e a utilização do caule, das folhas ou das flores influenciam a presença e a concentração dos constituintes bioativos.(5,22,45)

Com base na premissa de que as isoflavonas atuam como substitutos naturais do estrogénio nas mulheres menopáusicas, o TP é usado para o tratamento dos sintomas da menopausa de forma tradicional.(45)

Propriedades terapêuticas

1. Manifestações clínicas a curto prazo

1.1 Sintomas vasomotores

1.1.1 Afrontamentos

Dos sintomas decorrentes da menopausa, os afrontamentos foram referidos como os mais incómodos.(13)

Uma revisão de 2013 da Cochrane apresentou resultados inconclusivos sobre a eficácia dos extratos de TP, sobretudo devido à grande heterogeneidade dos estudos. Os 5 RCTs com Promensil® (26 mg de bioxanina A, 16 mg de formononectina, 1 mg de genisteína e 0,5 mg de daidzeína por comprimido - 40 mg de isoflavonas) não detetaram nenhuma diferença significativa entre os grupos, de 40 e 80 mg de isoflavonas por dia, na incidência dos afrontamentos. Relativamente aos 4 estudos com outros extratos de TP: 1. com uma dose de 80 mg/dia, encontrou-se benefício significativo na frequência diária de afrontamentos e suores noturnos, bem como na percentagem média de diminuição destes sintomas; 2. igualmente com uma dose de 80 mg/dia, verificou-se que apenas 15% das mulheres submetidas a TP

relataram afrontamentos (*versus* 98,1% no grupo placebo) e 30,2% relataram suores noturnos (*versus* 92,5% no grupo placebo) após o tratamento; 3 e 4. recorrendo a doses de 40 mg e 120 mg /dia, com um maior número de participantes e com baixo risco de viés, não foram encontradas diferenças entre os grupos quando o tratamento foi mantido por 12 meses. Concluiu-se, portanto, que não havia evidência que sugerisse um efeito positivo dos extratos de TP na frequência e gravidade dos afrontamentos.(4)

De acordo com a meta-análise de Gartoulla *et al.*, publicada em 2014 e que englobou 8 estudos, concluiu-se que a intervenção com TP nas mulheres pós-menopáusicas não reduziu a frequência diária de afrontamentos quando comparadas ao grupo placebo. Os resultados da análise de subgrupo mostraram que o efeito do tratamento não variou consoante a dose administrada, isto é, com uma dose baixa (40–80 mg/dia) ou alta (>80 mg/dia). No entanto, mostraram que o TP foi eficaz na redução de aproximadamente 2 afrontamentos por dia quando este foi introduzido durante um curto período (3 a 4 meses), mas o seu efeito não persistiu por 12 meses. Os benefícios a curto prazo foram atribuídos ao efeito placebo.(46)

Com o objetivo de averiguar os efeitos do TP nos afrontamentos e em pelo menos outro grupo de sintomas, particularmente nos referentes aos distúrbios do humor, sono, dor e função cognitiva relatados durante a transição menopáusica e o início da pós-menopausa, foi descrito numa RS de 2014 que o TP na dose de 80 mg reduziu significativamente os sintomas em mulheres que apresentavam afrontamentos e sintomas concomitantes como depressão (humor), artralgias e cefaleias (dor) e dificuldade de concentração (cognição).(33)

Em 2016, Ghazanfarpour *et al.* publicaram uma meta-análise a qual revelou que uma ingestão diária de 40 a 80 mg de TP num período de observação que variou de 4 a 12 semanas, diminuiu a frequência média de afrontamentos próximo da significância estatística nas mulheres na perimenopausa e pós-menopausa, em comparação com os grupos de controlo. Dada a elevada heterogeneidade dos estudos incluídos, procederam a análise de subgrupo cujos resultados apresentaram um maior efeito benéfico em estudos que usaram TP na dose >40 mg/dia ($p=0,156$), em mulheres na pós-menopausa ($p=0,005$) e com ≥ 5 afrontamentos/dia ($p=0,014$).(18)

A meta-análise de Kanadys *et al.* de 2021 avaliou o efeito de um extrato específico de isoflavonas de TP numa dose que variou de 37,1 a 160 mg/dia em 1.043 mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa. Os resultados demonstraram ter havido uma diminuição estatisticamente significativa na incidência diária de afrontamentos em mulheres tratadas com TP quando comparadas com o grupo placebo (WMD = -1,73 afrontamentos/dia, $p= 0,0292$). Adicionalmente, a análise realizada para explicar a influência de 5 fatores na elevada heterogeneidade apurada, revelou uma diferença nas comparações de mulheres na

pós-menopausa, com ≥ 5 afrontamentos por dia quando o período de tratamento foi de 12 semanas, com uma dose de isoflavonas ≥ 80 mg/dia e quando as formulações continham uma proporção maior de bioxanina A.(20)

1.1.2 Suores noturnos

Uma meta-análise de 2016 mostrou que o TP aparentava ser eficaz no alívio dos suores noturnos, uma vez que em dois RCTs analisados reduziu significativamente a percentagem de mulheres sintomáticas em 66% e 73%, enquanto no grupo placebo essa percentagem permaneceu quase inalterada.(18)

1.2 Alterações do sono

Uma RS publicada em 2016 analisou a eficácia do TP no sono com base em 2 estudos. Num estudo, a percentagem de mulheres menopáusicas que tinham referido distúrbios do sono (86,8%) diminuiu significativamente com a aplicação de TP (41,5%) em comparação com o grupo placebo (73,3%), de acordo com a subescala do KI. Noutro estudo, a qualidade do sono foi medida através do uso do índice de qualidade do sono de Pittsburgh (questionário de autoavaliação composto por 24 itens). Deste questionário constava um item que avaliava o impacto dos afrontamentos na qualidade do sono e os resultados obtidos para esta sub-pontuação revelaram uma melhoria não significativa no grupo tratado com TP em comparação com o placebo. Contudo, a qualidade geral do sono obteve piores resultados nas mulheres pertencentes ao grupo tratado com TP quando comparadas com as participantes do grupo placebo, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa. A discrepância entre os resultados pode dever-se a fatores confundidores que possam ter afetado o sono, além do impacto dos afrontamentos na qualidade deste.(18)

1.3 Perturbações emocionais

Segundo Ghazanfarpour *et al.*, o TP foi eficaz no alívio dos sintomas relativos à depressão. No entanto e dada a elevada diversidade de escalas aplicadas nos diferentes estudos, com potenciais diferenças nos resultados obtidos, foi reforçada a necessidade da realização de estudos adicionais com escalas específicas para a avaliação da depressão. A meta-análise mostrou uma redução significativa na pontuação da subescala ansiedade no grupo de mulheres tratadas com TP comparativamente ao grupo de controlo. Em conclusão, os resultados anteriormente referidos sugeriram haver benefícios psicológicos com a utilização de TP.(18)

Posteriormente, uma RS de 2017 sobre a eficácia do TP na depressão e ansiedade em mulheres na menopausa, mostrou resultados inconclusivos com efeitos que variaram de

significativos a não significativos. Estes resultados podiam advir da deficiente metodologia e da reduzida dimensão da amostra dos RCTs incluídos.(35)

2. Manifestações clínicas a médio prazo

2.1 Síndrome geniturinária da menopausa

A SGUM traduz-se por alterações na mucosa vaginal com aumento das células parabasais e redução das células superficiais; diminuição dos lactobacilos com conseqüente aumento do pH vaginal e diminuição da espessura do epitélio endometrial.(2)

Acerca do estudo da afetação vaginal e sexual característica da SGUM, Ghazanfarpour *et al.* mostraram que:(18)

1. O TP tem um efeito dose-dependente, isto é, uma dose baixa de TP (40 mg/dia) não conseguiu prevenir as alterações fisiológicas da menopausa que ocorrem a nível da mucosa vaginal, uma vez que proporcionou um maior declínio no valor da maturação vaginal em comparação com o grupo placebo. Pelo contrário, uma dose de 80 mg/dia, mostrou um efeito benéfico estatisticamente significativo em todos os índices referentes ao estado de estrogenização do epitélio vaginal, particularmente no índice de maturação que corresponde à percentagem de células basais, intermediárias e superficiais. Após 12 semanas, os valores diminuíram 66,5% nas células parabasais e aumentaram 12,2% e 53,7% nas células intermediárias e superficiais, respetivamente. Assim, a suplementação de TP apenas foi capaz de prevenir as mudanças progressivas do epitélio com uma dose alta.

2. Relativamente aos sintomas subjetivos da SGUM, os resultados apresentaram uma redução significativa na percentagem de mulheres com queixas de secura vaginal no grupo submetido a intervenção com 80 mg de TP em comparação com o grupo placebo. A alteração traduziu-se numa diferença de 88,7% de mulheres sintomáticas inicialmente, para 83% no grupo placebo *versus* 47,2% no grupo sob TP no final da intervenção ($p < 0,05$).

3. Os sintomas sexuais foram avaliados em 4 estudos, 3 dos quais apresentaram resultados equiparáveis aos verificados no grupo placebo e, apenas num, a percentagem de mulheres com dispareunia e diminuição da libido diminuiu significativamente quando sujeitas a tratamento com TP. Assim, a este nível o TP mostrou um reduzido poder terapêutico.

Além de não ter produzido alterações significativas na pontuação da função sexual da escala MENQOL, o tratamento com TP também não foi capaz de alterar significativamente a satisfação sexual averiguada pelo Inventário de Satisfação Sexual Golombok-Rust (GRISS-composto por 28 itens que avaliam a existência de problemas sexuais e respetiva gravidade) aos 4, 8 e 12 meses em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa.(9)

Num grupo de 76 mulheres pós-menopáusicas o TP mostrou ter efeitos benéficos na disfunção sexual. Noutro estudo, que incluiu 230 mulheres na pós-menopausa, no final da intervenção com uma associação de soja, TP e *C. racemosa* observaram que as participantes ficaram satisfeitas com a melhoria dos seus sintomas urogenitais, comparativamente à satisfação obtida no grupo de controlo.(38)

3. Manifestações clínicas a longo prazo

3.1 Alterações ósseas

A menopausa está associada ao aumento da reabsorção óssea e à diminuição da DMO. Assim e considerando o alto risco de osteoporose em mulheres menopáusicas, foram encetados estudos com o objetivo de esclarecer os efeitos da intervenção com TP na DMO e nos biomarcadores do metabolismo ósseo nesta população.(47)

Em relação aos marcadores do metabolismo ósseo, um estudo mediu o N-Tx urinário, marcador de reabsorção óssea, e verificou que este aumentou nos grupos expostos ao TP e, em contrapartida, diminuiu no grupo de controlo apesar da diferença entre ambos não ter sido estatisticamente significativa. A análise do marcador de formação óssea, a osteocalcina, apurou ter havido um aumento não significativo no grupo do TP, em comparação com o placebo. Contudo, o efeito nestes marcadores de renovação óssea foi mais proeminente com uma dose de 57 mg/dia do que com 82 mg/dia.(18)

No que diz respeito à DMO, a intervenção com isoflavonas de TP, na dose de 50 mg/dia durante 2 anos, mostrou ser ineficaz na melhoria da DMO na coluna vertebral, colo do fémur e antebraço.(47) Um estudo com uma dose de 128 mg/dia de TP mostrou haver uma ligeira melhoria da DMO na coluna vertebral, embora sem qualquer modificação significativa quer neste parâmetro quer na DMO da anca e colo do fémur, objetivada por densitometria óssea bifotónica (DEXA). (18) Num estudo em que avaliaram mulheres na pós-menopausa tratadas com extrato de TP na dose de 150 ml/dia durante 12 semanas, concluíram poder haver uma melhoria na saúde óssea, uma vez que observaram uma redução no *turnover* ósseo no grupo de intervenção. Os resultados controversos sobre as alterações na DMO podem dever-se às diferentes dosagens e formas de suplementos administrados.(47)

Por conseguinte e considerando o efeito benéfico do TP na saúde óssea das mulheres na menopausa, o seu uso pode minimizar as fraturas ósseas, contribuindo para um envelhecimento saudável e uma melhoria da sua qualidade de vida.(47)

3.2 Alterações cognitivas

Uma RS de 2017, concluiu não haver benefício na função cognitiva de mulheres pós-menopáusicas sujeitas a suplementação com TP, na dose de 120 mg/dia. Num dos estudos incluídos foi apontada como possível explicação para a ausência de efeito o facto de as participantes serem mulheres pós-menopáusicas jovens (idade média de 53 anos) com SVM graves, o que por si só as tornava suscetíveis a distúrbios do humor e da qualidade do sono, com potencial influência no desempenho cognitivo. Por outro lado, foi sugerido por estudos observacionais que as mulheres na menopausa tardia têm significativamente pior desempenho nos testes de função executiva, comparativamente às mulheres na menopausa precoce e que a velocidade de processamento espacial e a memória de trabalho também são afetadas negativamente neste estágio da menopausa. Esta evidência poderia explicar o motivo pelo qual um estudo com mulheres com idade superior a 60 anos não encontrou uma melhoria na função cognitiva após a suplementação com TP.(29)

3.3 Doença cardiovascular

Em 2018, os resultados de uma meta-análise de 12 RCTs, envolvendo 1284 mulheres na perimenopausa e pós-menopausa, demonstraram que o consumo de isoflavonas de TP durante um período que variou de 4 semanas a 18 meses numa dose de 40 a 160 mg/dia, diminuiu significativamente os níveis de CT ($p < 0.001$), de C-LDL ($p < 0.001$), bem como de TG ($p = 0.001$), enquanto contribuía para o aumento significativo do C-HDL ($p = 0.03$). A análise de subgrupo, referente à duração da intervenção, verificou que não existia relação entre o período total de administração de TP e o perfil metabólico. Por outro lado e no que diz respeito à dosagem de isoflavonas, foi sugerido que as doses mais baixas correspondessem a uma melhoria no perfil lipídico.(25)

Os resultados da meta-análise de Kanadys *et al.*, que englobou 10 RCTs com um total de 910 mulheres perimenopáusicas e pós-menopáusicas submetidas a um extrato padronizado específico de TP por um período de observação ≥ 12 semanas, mostraram terem ocorrido alterações benéficas no perfil lipídico, designadamente a redução significativa no CT sérico ($p = 0,0136$) associada à redução de C-LDL ($p = 0,2418$) e de TG ($p = 0,0592$), assim como ao aumento no C-HDL sérico ($p = 0,2103$), apesar destas alterações não terem sido tão pronunciadas. A análise suplementar, relativa aos possíveis fatores capazes de impactar os efeitos do TP nos lípidos, revelou haver um efeito estatisticamente significativo das isoflavonas numa dose total ≤ 40 mg/dia nos níveis de CT, C-LDL, C-HDL e TG; índice de massa corporal (IMC) ≥ 26 kg/m² nos níveis de LDL; C-HDL e TG; e colesterolémia $>6,0$ mmol/L nos níveis de C-HDL e TG.(5)

Błaszczuk *et al.*, em 2022, conduziram uma meta-análise com o objetivo de determinar o impacto do TP e das suas substâncias bioativas no perfil lipídico de mulheres na pós-menopausa. Os dados confirmaram a ocorrência de alterações no perfil lipídico após o tratamento com TP, especificamente a redução significativa dos níveis de CT ($p= 0,0017$) e o aumento significativo nos níveis de C-HDL ($p= 0,0165$). Em contrapartida, a análise demonstrou não ter havido uma mudança significativa nos níveis de C-LDL e de TG, embora estes últimos tenham registado uma ligeira diminuição nos seus valores séricos.(22)

O extrato de isoflavonas de TP, além de ter mostrado que é capaz de ativar com maior afinidade os RE- β que participam no metabolismo do colesterol, também mostrou que pode aumentar a expressão de PPAR- α (recetor ativado pelo proliferador do peroxissoma alfa) e ativar AMPK (proteína cinase ativada por AMP) resultando no aumento da atividade dos genes que estão envolvidos no metabolismo das lipoproteínas.(22)

Devido à falência ovárica, as mulheres menopáusicas tendem a desenvolver um perfil mais aterogénico.(25) Os estudos anteriormente descritos mostraram que o tratamento com TP podia ter um efeito benéfico no perfil lipídico de mulheres na perimenopausa e pós-menopausa. Concluíram, portanto, que o seu consumo podia ser uma importante estratégia para o controlo da dislipidemia e, como resultado, para a prevenção de doença cardiovascular.(22)

4. Mama

Fritz *et al.* publicaram uma RS na qual avaliaram o efeito do TP no risco de cancro da mama. Apesar de nenhum dos estudos incluídos ter descrito taxas de incidência de cancro da mama, usaram em alternativa marcadores de atividade estrogénica. Os resultados revelaram não ter ocorrido uma alteração significativa da densidade mamária nas mulheres pós-menopáusicas. Além disso, não relataram alterações significativas no estradiol, FSH ou LH durante o período de um ano. Embora baseados em poucas evidências, os autores sugeriram que o TP não apresentava efeitos favorecedores do desenvolvimento de cancro da mama.(48)

5. Endométrio

A revisão da Cochrane de 2013 relativamente aos efeitos do tratamento com extratos de TP na espessura endometrial, assinalou em 2 estudos que não houve evidência de diferença estatisticamente significativa na espessura endometrial, sendo que um destes consistia no tratamento com Promensil® durante 12 semanas. Outro estudo mostrou uma diminuição significativa de 15% na espessura endometrial em comparação com a ausência de alterações no grupo placebo.(4)

Uma meta-análise de 23 RCTs incluiu 2167 mulheres na perimenopausa e pós-menopausa com o objetivo de avaliar o efeito da suplementação oral com isoflavonas, nomeadamente com isoflavonas de TP na espessura endometrial uma vez que esta é considerada um preditor de cancro do endométrio. Os resultados gerais não mostraram alteração significativa na espessura endometrial após a intervenção com isoflavonas (SMD: -0,05; $p=0,60$). Uma análise adicional revelou que a suplementação com uma dose de isoflavonas superior a 54 mg/dia diminuiu significativamente em 0,26 mm a espessura endometrial das mulheres pós-menopáusicas. Apresentou ainda os resultados consoante a região geográfica e estes revelaram que as isoflavonas diminuíram significativamente a espessura endometrial nos estudos norte-americanos, em 0,23 mm, todavia houve um aumento de 0,23 mm na espessura endometrial nos estudos asiáticos. Esta diferença encontrada foi, em parte, atribuída aos diferentes regimes alimentares das populações em estudo. A conclusão final remete para as diferenças nos efeitos da suplementação oral com isoflavonas consoante a população em estudo e a dose diária suplementada.(26)

Critérios de fármaco-segurança: *Glycine max* e *Trifolium pratense*

Interações Medicamentosas / Plantas / Suplementos

Terapêutica hormonal: Devido à afinidade dos fitoestrogénios para os RE, o seu uso concomitante pode aumentar ou inibir os efeitos estrogénicos da TH.(49)

Fitoestrogénios/ agentes estrogénicos: O uso em simultâneo pode aumentar ou inibir os efeitos de outros agentes estrogénicos.(49)

Tamoxifeno: interação medicamentosa descrita para o TP e para a *G. max*.

Agentes metabolizados via citocromo P450 3A4: devido às evidências *in vitro* de que o TP pode inibir esta enzima, a sua administração concomitantemente pode resultar na acumulação dos agentes metabolizados via citocromo P450 3A4.(49)

Agentes anticoagulantes/ antiagregantes plaquetares: teoricamente, a cumarina e derivados contidos no TP podem exercer efeitos aditivos ou sinérgicos.(49)

Levotiroxina: os fitoestrogénios, sobretudo as IFS podem diminuir a absorção de tiroxina pelo que se recomenda que estas sejam ingeridas em horários diferentes da levotiroxina e que se reavalie frequentemente a necessidade de reajustar as doses.(2,32)

Inibidores da monoamina oxidase, varfarina, carvedilol, fluvastatin, losartan: interações medicamentosas descritas para a soja.(50)

Contraindicações / Precauções

Contraindicada a utilização de fitoestrogénios nas mulheres com intolerância às proteínas da soja.(2)

Contraindicada a utilização de fármacos que interferem na metabolização do citocromo P450 nas mulheres sob tamoxifeno.(2)

Recomendada precaução no uso de TP em mulheres com distúrbios hemorrágicos ou às quais tenham sido prescritos anticoagulantes, antiagregantes, anti-inflamatórios não esteróides ou TH.(49)

Recomendada a interrupção do tratamento com TP nas 2 semanas prévias à cirurgia pelo potencial aumento do risco de hemorragia.

Recomendado evitar o uso de TP nas mulheres com risco aumentado de neoplasias hormonodependentes.(49)

Contraindicada a utilização de extratos alcoólicos de soja em caso de hemorragia genital não diagnosticada; hiperplasia endometrial; história de neoplasias hormonodependentes ou predisposição para cancro da mama (indicado por uma mamografia e/ou biópsia anormal ou história familiar de cancro da mama).(32)

Contraindicada a administração concomitante de soja com tamoxifeno.(32) No entanto, uma RS incluiu 7 estudos (4 estudos de coorte e 3 RCTs) que investigaram o efeito da soja em mulheres sujeitas a tratamento com tamoxifeno e não relataram diferenças significativas relativamente aos resultados do tratamento ou nas taxas de efeitos adversos associados ao uso da soja.(48)

Contraindicada a administração de soja na fibrose quística, cancro da bexiga, litíase renal, insuficiência renal, hipotiroidismo e diabéticos sob antidiabéticos orais.(50)

Efeitos adversos

Os fitoestrogénios são bem tolerados e não apresentam efeitos adversos significativos até um ano após o tratamento, inclusivamente não há evidências de que estejam associados à estimulação do endométrio e/ou da mama.(4,13,49)

A meta-análise de Tempfer *et al.* avaliou os efeitos adversos do tratamento com fitoestrogénios comparado com placebo ou com a ausência de tratamento e concluiu que existiam taxas significativamente mais altas de efeitos adversos gastrointestinais nas mulheres tratadas com fitoestrogénios. Por outro lado, os efeitos adversos ginecológicos, musculoesqueléticos, neurológicos e inespecíficos não foram significativamente diferentes entre os grupos. Globalmente não encontraram taxas significativamente mais altas de efeitos adversos nas mulheres que receberam fitoestrogénios. Relativamente às taxas de efeitos adversos de hiperplasia endometrial, cancro do endométrio e cancro da mama, estas não foram significativamente diferentes entre os grupos. Adicionalmente, perceberam que as mulheres tratadas com fitoestrogénios por um longo período relataram menos efeitos adversos do que as mulheres submetidas a uma intervenção com menor duração e que a taxa de incidência de efeitos adversos é afetada pela região de origem do estudo e pela idade das mulheres.(51)

Além da interferência na função tiroideia, os produtos dietéticos de soja podem causar reações alérgicas, incluindo anafilaxia severa, em pessoas com alergia à soja. Os doentes com alergia conhecida à proteína de amendoim apresentam um risco acrescido de reações graves a preparações com soja.(32)

O tratamento com TP poderá causar mialgias, cefaleias, náuseas, metrorragias e *rash* cutâneo.

Cimicifuga racemosa

Introdução

Actaea racemosa ou *Cimicifuga racemosa*, também conhecida como *black cohosh* ou Erva-de-São-Cristóvão, é uma planta perene pertencente à família *Ranunculaceae* e nativa do Canadá e do leste dos Estados Unidos.(2,52)

O primeiro fitofármaco composto por CR (Remifemin®) foi introduzido na Alemanha em 1956 e tem sido extensivamente estudado desde então.(6)

As preparações de CR derivam sobretudo das suas raízes e rizomas que contêm diversos compostos ativos como glicosídeos triterpenosídicos (acetina, 23-epi-26-desoxiacteína, cimicifugósido); compostos fenólicos (ácido isoferúlico e ácido fucinólico); alcalóides (citisina e N-metilcitisina), taninos e N- ω -metilserotonina. Ao contrário do que se pensava inicialmente, estudos mais recentes concluíram que o fitoestrogénio formononectina não pertence à constituição da CR e, por isso, esta não possui atividade estrogénica.(1,28,52-55)

Os compostos ativos da CR comportam-se principalmente como neurotransmissores. A sua ação serotoninérgica foi atribuída sobretudo à N- ω -metilserotonina, que se liga aos subtipos de recetores de serotonina 5-HT 1A, 5-HT 1D e 5-HT 7 funcionando como um agonista parcial. Por outro lado, os glicosídeos triterpenosídicos isolados demonstraram modular positivamente o recetor GABA.(53)

Foi sugerido que o seu efeito no tratamento dos sintomas decorrentes da menopausa, estivesse relacionado com a ação agonista central sobre os recetores da serotonina.(30) Mais concretamente, a N- ω -metilserotonina ao ligar-se com elevada afinidade ao recetor 5-HT7, induz a produção de cAMP (adenosina 3',5'-monofosfato cíclico) e bloqueia a recaptação de serotonina. Uma vez que os recetores 5-HT 1A e 7 estão presentes no hipotálamo, a atividade serotoninérgica nos centros termorreguladores hipotalâmicos pode ser responsável pela redução dos afrontamentos.(24)

A comissão E (Secção de Plantas da Farmacopeia Alemã) aprovou a CR para o tratamento da síndrome pré-menstrual, dismenorreia e sintomas da menopausa.(24)

A CR foi também recomendada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para o tratamento dos sintomas relacionados com a menopausa.(56) O extrato padronizado - o extrato isopropanólico de CR, usado numa dose padrão (40 mg/dia) em monoterapia, apresenta uma evidência nível 1 e grau de recomendação A para ser usado na melhoria dos sintomas neurovegetativos e psíquicos da menopausa.(6,57)

Propriedades terapêuticas

Em 2008 foi publicada uma RS que incluiu 6 RCTs com um total de 1163 mulheres na perimenopausa e pós-menopausa com o objetivo de avaliar a eficácia da CR na melhoria dos sintomas associados à menopausa. Os estudos incluídos usaram diferentes preparações e doses de CR, nomeadamente 8 mg de Remifemin® (extrato isopropanólico a 40%) e outras formas não padronizadas de obtenção dos fitoconstituintes presentes na raiz da CR: 40 mg de CR BNO 1055 (extrato etanólico a 58%); 6,5 mg de um extrato etanólico a 60% e 160 mg de um extrato etanólico a 70%. Todos os estudos incluídos avaliaram a eficácia da CR com base na pontuação total de escalas como o KI e a escala de classificação da menopausa (MRS; composta por 11 itens divididos em três dimensões: somática, psicológica e urogenital) que apenas determinam a gravidade dos sintomas. Uma vez que maioritariamente foram facultadas as pontuações totais das escalas, não foi possível a distinção da pontuação de cada parâmetro individualmente. No entanto, apesar de alguns estudos terem especificado a pontuação obtida para os diversos constituintes das escalas, estes resultados foram controversos variando desde a melhoria dos afrontamentos até à ausência de diferenças no efeito da CR nos afrontamentos quando comparada com o placebo. Dos 3 estudos que avaliaram a frequência dos SVM, apenas num verificaram ter ocorrido uma diminuição do número de afrontamentos diários. Foram ainda fornecidos dados da existência de resultados mais benéficos nas mulheres perimenopáusicas quando comparadas com as pós-menopáusicas, e ainda quando estas apresentavam sintomas moderados a graves. Apesar de alguns resultados sugerirem que a CR poderia reduzir a gravidade dos sintomas associados à menopausa, as evidências encontradas não suportaram a sua eficácia de forma conclusiva.(1)

Outra RS de 2009, comparou a eficácia da CR com um produto placebo e verificou que apenas 1 dos 7 estudos incluídos, obteve um benefício estatisticamente significativo no alívio dos sintomas relacionados com a menopausa após a intervenção com CR. Uma análise multivariada mostrou terem ocorrido melhorias mais benéficas nas mulheres com níveis baixos de FSH ou para $KI \geq 20$. Relativamente à comparação de CR com outros fármacos com eficácia demonstrada, como TH e diazepam, foi sugerido haver um efeito terapêutico significativo com a CR. Assim, concluíram que a CR em monoterapia poderia não ter um efeito significativo na melhoria dos sintomas da menopausa.(10)

A meta-análise de Castelo-Branco *et al.* incluiu 35 estudos envolvendo 43.759 mulheres na menopausa e todos os estudos com CR demonstraram de forma consistente a sua eficácia para o tratamento dos sintomas relativos à menopausa. A magnitude do efeito foi superior com doses mais elevadas de CR, sugerindo um efeito dose-dependente. A eficácia da CR no

tratamento dos sintomas neurovegetativos e psicológicos da menopausa foi estatisticamente superior quando comparada com o placebo. A eficácia da CR foi equiparada ao estradiol ou à tibolona transdérmica em baixa dose. Contudo, a CR teve um perfil risco-benefício significativamente superior à tibolona, uma vez que, apresenta melhor tolerabilidade. Dadas as evidências de que a CR é uma opção eficaz e segura para os sintomas neurovegetativos e psicológicos da menopausa, a CR deve ser recomendada como uma opção de tratamento para as mulheres na menopausa.(6)

1. Manifestações clínicas a curto prazo

1.1 Sintomas vasomotores

A RS de Laakmann *et al.* não encontrou alterações significativas na pontuação dos itens do KI e da MRS que avaliam os SVM em 3 dos 4 RCTs incluídos. Em contrapartida, noutro estudo ocorreu uma melhoria significativa na frequência dos suores noturnos aos 3 meses de tratamento ($p = 0,030$). Assim, não foram encontradas evidências robustas do benefício da CR em monoterapia nos SVM.(58)

1.2 Alterações do sono

Um RCT de 2006 concluiu que o extrato etanólico de CR - BNO 1055, numa dose diária de 40 mg, apresentava efeitos terapêuticos no sono semelhantes aos estrogénios conjugados, em 62 mulheres pós-menopáusicas. O número médio de despertares noturnos foi reduzido com ambas as terapêuticas e de forma estatisticamente significativa após 12 semanas. A proporção de noites com insónia terminal foi significativamente reduzida apenas com BNO 1055 em 23%, após 8 e 12 semanas. A explicação plausível para os resultados apresentados relacionou-se com a provável redução do número de afrontamentos e, sobretudo, de suores noturnos durante a noite com esta preparação.(59)

Posteriormente, em 2015, outro RCT estudou o efeito da CR durante 6 meses em parâmetros subjetivos e objetivos do sono em 42 mulheres na pós-menopausa precoce com queixas de perturbações do sono. No final da intervenção, o tratamento com CR alterou de forma significativa a polissonografia, incluindo o aumento significativo da eficiência do sono em 20% das mulheres e a diminuição de 15,8% na duração da vigília após o início do sono. Esta melhoria objetiva do sono foi atribuída sobretudo às atividades serotoninérgica e GABAérgica da CR no sistema nervoso central. Além disso, verificaram existir ainda uma melhoria, embora não muito marcada, do índice de qualidade do sono de Pittsburgh. Desta forma, concluíram que o tratamento com CR nas mulheres pós-menopáusicas com perturbações do sono revelou ser uma medida com efeitos benéficos efetivos.(53)

1.3 Perturbações emocionais

Nappi *et al.* compararam a eficácia de CR com estradiol transdérmico em dose baixa e concluíram que ambos os tratamentos reduziram significativamente a ansiedade e a depressão e com uma eficácia sem diferenças significativas entre si.(60)

Em 2012, a RS de Laakmann *et al.* concluiu que a intervenção com CR não apresentou um efeito significativo nos sintomas psicológicos das mulheres na menopausa.(58)

Uma RS com meta-análise publicada em 2019 demonstrou que o tratamento com CR não provocou um efeito significativo na ansiedade em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa,(61) mas observaram um efeito significativo nos sintomas psicológicos nomeadamente a redução na pontuação dos sintomas psiquiátricos de 46% e 79% no grupo de tratamento com CR, em comparação com 31% e 42% no grupo de controlo. As diferenças entre os grupos de tratamento e controlo na semana 8 foram significativamente maiores do que na semana 4 em termos de pontuação das subescalas psiquiátricas, ou seja, a eficácia do tratamento aumentou com a maior duração da intervenção apesar de globalmente esta ter sido curta.(55)

2. Manifestações clínicas a médio prazo

2.1 Síndrome geniturinária da menopausa

Contrariamente aos SVM, a SGUM evolui de forma progressiva e não regride de forma espontânea.(2, 37)

A CR reduziu significativamente a pontuação obtida nos itens relativos ao impacto da SGUM, quando aferidos através da MRS.(58) Além disso, não alterou de forma significativa os parâmetros avaliados na citologia vaginal, nomeadamente o número de células parabasais, o índice de maturação ou o pH vaginal, em mulheres em que a intervenção decorreu num período compreendido entre 3 e 6 meses com doses padrão ou altas doses (128 mg/dia) de CR.(6,24)

3. Manifestações clínicas a longo prazo

3.1 Alterações ósseas

Uma RS publicada em 2008 sugeriu que a CR possuía efeitos osteoprotetores através da sua ação na estimulação da atividade osteoblástica, cuja magnitude era equiparável aos efeitos dos estrogénios.(1) Posteriormente, Fritz *et al* apresentaram resultados relativos aos potenciais efeitos benéficos da CR no tecido ósseo de mulheres pós-menopáusicas, como o aumento da osteocalcina (de 5 a 36%) e o aumento estatisticamente significativo dos níveis

de fosfatase alcalina óssea, ambos marcadores de formação óssea. Relativamente ao *CrossLaps*, um marcador de reabsorção óssea, os resultados dos estudos incluídos na RS foram ligeiramente discrepantes. Não obstante, concluíram que a CR estimulou a formação óssea e que, por isso, fosse capaz de atenuar o elevado *turnover* ósseo característico desta fase.(24)

3.2 Doença cardiovascular

Após o início da menopausa, o risco de alterações cardiovasculares aumenta 2 a 6 vezes comparativamente às mulheres pré-menopáusicas. A maioria das manifestações cardiovasculares resulta de alterações ateroscleróticas devido ao aumento do C-LDL e à disfunção endotelial.(30)

Assim, relativamente ao sistema cardiovascular, a CR:

1. Aumentou os níveis de C-HDL e reduziu os níveis de C-LDL, ambos de forma estatisticamente significativa, em mulheres pós-menopáusicas tratadas com 40 mg/dia de CR durante 3 meses. Os níveis de CT e de TG não sofreram alterações.(60)
2. Potencializou os efeitos da terapêutica anti-hipertensiva em mulheres perimenopáusicas, submetidas a um extrato de CR (BNO 1055) durante 8 semanas, permitindo uma redução significativa da pressão arterial sistólica e diastólica.(62)
3. Influenciou benéficamente a função endotelial, uma vez que se verificou o aumento estatisticamente significativo das medidas da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em mulheres saudáveis na pós-menopausa sob terapêutica com 160 mg de CR, diariamente durante 28 dias.(30)

4. Mama

Relativamente à mama, não se verificaram quaisquer alterações na ecografia mamária. Adicionalmente, em mulheres saudáveis sujeitas a tratamento com CR durante 6 meses também não se observou o aumento da densidade mamária, através da avaliação visual e posteriormente confirmada com mamografia, ou a proliferação de células mamárias, na histologia da biópsia aspirativa com agulha fina.(6, 57)

Em 2 dos 3 estudos observacionais incluídos na RS de Fritz *et al.* não foi encontrada uma associação significativa no risco de cancro da mama primário em mulheres pós-menopáusicas tratadas com CR comparativamente com a sua não utilização. Pelo contrário, o terceiro estudo evidenciou uma redução da incidência de cancro da mama de 53%.(24)

A intervenção durante 3 a 6 meses com CR não alterou significativamente os níveis de estradiol, FSH, LH, prolactina e SHBG.(57)

Portanto, a CR não influenciou os níveis hormonais de mulheres na menopausa e as evidências apresentadas suportaram a hipótese de que o tratamento com CR não se associou ao aumento do risco de cancro da mama.(24)

5. Endométrio

A espessura endometrial é considerada um preditor de patologia endometrial, nomeadamente de carcinoma do endométrio.(63) Assim, inúmeros estudos foram realizados com o objetivo de avaliar o impacto da CR neste parâmetro. Os estudos efetuados com Remifemin® ou outros extratos de CR durante períodos de 3 a 6 meses (6,57) e 1 ano (24,64), não encontraram qualquer alteração na espessura endometrial. Houve, inclusive, um estudo a relatar uma diminuição significativa limítrofe da espessura do endométrio em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa.(24) Os resultados obtidos foram consensuais quanto à segurança endometrial.

Critérios de fármaco-segurança

Efeitos adversos

O tratamento com CR foi globalmente bem tolerado e os efeitos adversos foram ligeiros, raros e reversíveis.(64) Manifestaram-se por desconforto gastrointestinal, cefaleias, tonturas, náuseas, vômitos, afetação da visão e da circulação,(52,65) reações cutâneas alérgicas, como urticária, prurido, exantema, e edemas facial e periférico.(56) Além de não terem sido observadas alterações significativas no peso corporal, frequência cardíaca e pressão arterial com o tratamento com CR, também os parâmetros laboratoriais relativos ao hemograma, bioquímica e função renal não registaram qualquer alteração.(6)

Embora existissem preocupações quanto à possível utilização em mulheres com doença hepática devido a relatos de casos de possíveis associações com hepatotoxicidade,(56) uma meta-análise de cinco RCTs incluindo 1.117 mulheres na perimenopausa e pós-menopausa mostrou que o tratamento com 40 mg/dia ou 128 mg/dia de CR durante 3 a 6 meses não provocou efeitos clinicamente relevantes na função hepática e não forneceu qualquer evidência de hepatotoxicidade.(66)

O tratamento com CR demonstrou apresentar a mesma frequência de eventos adversos do que o tratamento com placebo e significativamente menos do que com a tibolona.(6)

Contraindicações

A EMA recomenda o uso de CR por um período máximo de 6 meses, justificado pela falta de dados relativos à segurança a longo prazo.(56)

Além da hipersensibilidade à substância ativa, não existem outras contraindicações conhecidas para o uso de CR.(52,56)

As mulheres submetidas a tratamento prévio ou atual para tumores hormonodependentes não devem utilizar extratos de CR sem aconselhamento médico.(56)

Interações medicamentosas

Nenhuma interação significativa foi relatada para a CR.(56) O extrato etanólico a 75% de CR pode inibir a formação de metabolitos ativos de tamoxifeno através da inibição do metabolismo mediado por CYP3A4 *in vitro*, no entanto, desconhece-se o seu impacto clínico.(24)

Os extratos de CR não devem ser utilizados simultaneamente com estrogénios, nomeadamente em contraceptivos orais ou TH, sem que sejam aconselhados por um médico.(56)

Embora os anestésicos, anti-hipertensores e sedativos sejam listados como possíveis fármacos com risco de interação com a CR, este risco foi classificado como pequeno.(67)

Situações especiais

Enxaqueca: A enxaqueca com ou sem aura não é uma contraindicação absoluta à TH. Contudo, a enxaqueca com aura é uma contraindicação relativa à estrogenoterapia oral. Os fitoestrogénios, nomeadamente as ISF, podem constituir uma opção terapêutica para a sintomatologia da menopausa em mulheres com enxaqueca.(2)

Endometriose: A endometriose é uma doença crónica definida pela presença de tecido endometrial funcionante, glândulas e estroma, em localização extrauterina. Pode afetar entre 2 a 4% das mulheres na menopausa. Após a menopausa, as lesões de endometriose podem incluir áreas de tecido que se mantêm ativas ou lesões que surgem de novo. Sendo uma doença estrogénio dependente, tende a regredir após a menopausa. No entanto, os implantes de endometriose têm uma expressão forte de RE, por isso, a estimulação estrogénica pode ter origem exógena, através de fitoestrogénios. Admite-se que esta estimulação possa reativar os focos de endometriose e provocar a recidiva da doença. Em alguns estudos, a suplementação com isoflavonas foi associada contraditoriamente ao aumento e à diminuição da recorrência de endometriose. Neste sentido, são necessários mais estudos para investigar o possível papel dos fitoestrogénios em mulheres pós-menopáusicas sintomáticas com história de endometriose.(2)

Limitações

As limitações desta revisão devem-se sobretudo à elevada heterogeneidade dos estudos incluídos, as quais se podem relacionar com os seguintes fatores: 1. amostras de reduzidas dimensões; 2. conclusões obtidas a partir de um número relativamente limitado de referências; 3. défices de índole metodológica; 4. dificuldade na distinção entre os resultados estatisticamente significativos e aqueles que se constituem como clinicamente significativos; 5. ausência de uma caracterização bem definida da população em estudo relativamente às mulheres produtoras ou não produtoras de equol, bem como ao período tempo após a menopausa das participantes.

No que concerne às plantas, constatou-se haver uma grande variabilidade relativamente à composição, forma farmacêutica e dose da substância administrada e ainda quanto à duração da intervenção.

Sobre os instrumentos de avaliação da eficácia das plantas na menopausa foram usadas diferentes escalas, algumas das quais não validadas e frequentemente eram fornecidas apenas as pontuações totais, tornando difícil individualizar quais os parâmetros afetados.

Desta forma, todos estes fatores podem condicionar a interpretação da evidência que sustenta a inclusão das plantas medicinais na prática clínica.

Conclusão

No tratamento dos afrontamentos, constata-se a existência de eficácia: do *Trifolium pratense* numa dose de 80 mg/dia durante, pelo menos, 12 semanas de tratamento em mulheres pós-menopáusicas com ≥ 5 episódios por dia; e do extrato de *Cimicifuga racemosa* sendo a magnitude do seu efeito superior com doses mais elevadas, como 128 mg/dia, em mulheres perimenopáusicas e quando estas apresentam sintomas moderados a graves. Comparativamente ao tratamento com estradiol, o tratamento com isoflavonas da *Glycine max* foi menos eficaz no tratamento dos afrontamentos e com um início de ação mais retardado.

Embora tenham sido apresentados dados sugestivos dos seus efeitos benéficos, não há evidências robustas que permitam concluir sobre a eficácia da *G. max* e do *T. pratense* nos distúrbios do sono e do humor nas mulheres menopáusicas. No entanto, a *C. racemosa* apresenta um efeito terapêutico relevante nos sintomas psicológicos de mulheres na perimenopausa e pós-menopausa, inclusivamente quando comparada com o diazepam, sendo que a sua eficácia aumenta ao longo do tratamento. No que diz respeito às alterações do sono, o tratamento durante 6 meses com o extrato padronizado de CR apresenta efeitos nos parâmetros subjetivos e objetivos do sono em mulheres na pós-menopausa precoce, nomeadamente com alterações polissonográficas, enquanto o extrato etanólico não padronizado numa dose diária de 40 mg também reduz o número médio de despertares noturnos e a proporção de noites com insónia terminal após 8 e 12 semanas, efeitos equiparados ao tratamento estrogénico.

A CR e o TP reduzem significativamente os sintomas subjetivos relativos ao impacto da SGUM. Relativamente aos parâmetros objetivos avaliados na citologia vaginal, a CR não os altera de forma significativa quer seja usada numa dose padrão de 40mg/dia ou em altas doses de 128 mg/dia. Pelo contrário, o TP mostrou ter um efeito dose-dependente em que apenas na dose de 80 mg/dia (*versus* 40 mg/dia) sustentou o efeito preventivo nas alterações evolutivas do epitélio vaginal associadas à menopausa. O gel vaginal de extrato de soja apresenta maiores taxas de benefício na melhoria dos sintomas urogenitais e consequentemente na função sexual das mulheres pós-menopáusicas, comparativamente à fórmula oral.

Todas as plantas medicinais abordadas nesta revisão evidenciaram o seu efeito benéfico quer na prevenção, quer no tratamento da osteoporose pós-menopausa através da estimulação da atividade osteoblástica, diminuição dos níveis dos marcadores de reabsorção óssea e aumento da DMO, contribuindo assim para o envelhecimento saudável e a melhoria da qualidade de vida das mulheres perimenopáusicas e pós-menopáusicas.

Relativamente à melhoria da função cognitiva destaca-se o efeito da suplementação com IFS, embora os efeitos benéficos observados resultem de estudos que incluíram mulheres sem doença neurológica prévia e, portanto, estes dados são clinicamente relevantes apenas para a prevenção primária do declínio cognitivo. Além disso, constatou-se existir uma janela de oportunidade terapêutica para o início da suplementação com IFS, semelhante à TH, especificamente antes dos 60 anos.

Considerando o efeito benéfico do tratamento com qualquer uma destas plantas medicinais no perfil lipídico das mulheres na perimenopausa e pós-menopausa, estas impõem-se como uma importante estratégia para o controlo da dislipidémia e, conseqüentemente, para a prevenção de doença cardiovascular. Salienta-se ainda a capacidade da CR influenciar benéficamente a função endotelial com uma dose de 160 mg durante 28 dias em mulheres saudáveis na pós-menopausa e de potencializar os efeitos da terapêutica anti-hipertensiva em mulheres perimenopáusicas, submetidas a um extrato etanólico não padronizado de CR durante 8 semanas.

Importa referir que no tratamento dos sintomas relativos à menopausa se deve preconizar: a associação simultânea de proteína de soja na dieta e a suplementação com isoflavonas, uma vez que esta é mais benéfica do que a suplementação isolada; tratamento com duração superior a 12 semanas pois tratamentos curtos podem não ser suficientes para aferir o seu efeito farmacológico a longo prazo. Além disso, as mulheres não metabolizadoras de equol podem beneficiar com a suplementação de S-equol, de modo a incrementar o efeito farmacológico das isoflavonas.

Tanto os fitoestrogénios da *G. max* e do *T. pratense*, como a *C. racemosa* são bem tolerados, apresentando a mesma frequência de eventos adversos do que o tratamento com placebo. Os efeitos adversos da *C. racemosa* são ligeiros, raros e reversíveis. As mulheres tratadas com fitoestrogénios apresentam taxas significativamente mais altas de efeitos adversos gastrointestinais, no entanto, não apresentam efeitos adversos significativos até um ano após o tratamento. Não há evidência de efeitos clinicamente relevantes na função hepática ou hepatotoxicidade mesmo com doses mais elevadas (128 mg/dia) de CR durante 3 a 6 meses.

Além disso, contrariamente à TH, os dados obtidos são consensuais quanto à segurança no endométrio e na mama, existindo inclusivamente estudos que referem uma diminuição da incidência de cancro da mama e do endométrio nas mulheres sujeitas a tratamento com as plantas estudadas.

Assim, tendo em conta as contraindicações absolutas e os potenciais riscos associados à TH e dadas as evidências de que *G. max*, *T. pratense* e *C. racemosa* constituem opções eficazes e seguras para os sintomas decorrentes da menopausa, sugere-se que estas possam ser

recomendadas como estratégias de tratamento para as mulheres na menopausa, naturalmente desde que atendidos todos os fatores de fármaco-segurança destas plantas medicinais e as condições clínicas específicas da mulher.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Celso Pereira, e coorientadora, Dr.^a Beatriz Tavares, pela total disponibilidade com que sempre me ajudaram, pela motivação e por toda a entusiasta partilha de conhecimentos acerca desta área tão rica.

Agradeço à minha família pelo apoio e amor incondicionais ao longo desta feliz caminhada.

Referências bibliográficas

1. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacol Res.* 2008;58(1):8-14.
2. Fatela A, Neves AR, Couto D, et al. Consenso nacional de menopausa 2021. Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Secção de Menopausa. 2021. Pag 11-186. Disponível no sítio <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/10/Consenso-Nacional-Menopausa-2021.pdf> (acedido a 20/03/2023)
3. Naser B, Castelo-Branco C, Meden H, Minkin MJ, Rachoń D, Beer AM, et al. Weight gain in menopause: systematic review of adverse events in women treated with black cohosh. *Climacteric.* 2022;25(3):220-7.
4. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(12):Cd001395.
5. 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. *Maturitas.* 2020;132:7-16.
6. 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. *Climacteric.* 2021;24(2):109-19.
7. Pandozzi C, Giannetta E, Tarsitano MG. Phytotherapeutic approach in menopause: light and darkness. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2022;47(4):421-36.
8. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(9):Cd007244.
9. Najaf Najafi M, Ghazanfarpour M. Effect of phytoestrogens on sexual function in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric.* 2018;21(5):437-45.
10. Palacio C, Masri G, Mooradian AD. Black cohosh for the management of menopausal symptoms : a systematic review of clinical trials. *Drugs Aging.* 2009;26(1):23-36.
11. Lima S, Honorato JV, Silva M. Glycine Max (L.) Merr isoflavone gel improves vaginal vascularization in postmenopausal women. *Climacteric.* 2020;23(5):505-10.
12. Li L, Lv Y, Xu L, Zheng Q. Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flashes. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(4):593-604.
13. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric.* 2015;18(2):260-9.
14. Overview | Menopause: diagnosis and management | Guidance | NICE. 2023.
15. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 2023.
16. Stuenkel CA, University of California SD, Endocrine/Metabolism (C.A.S.), La Jolla, California 92093, Monash University SoPHaPMSRD, Melbourne 03004, Australia, Université

- Paris Descartes HUPR-CUdGEAG, Paris 75014, France, University of Glasgow School of Medicine (M.A.L.) GGE, Scotland, Mayo Clinic DoPMMHM, Rochester, Minnesota 55905, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;100(11):3975-4011.
17. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.
 18. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Roudsari RL, Khorsand I, Khadivzadeh T, Muoio B. Red clover for treatment of hot flashes and menopausal symptoms: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(3):301-11.
 19. Zhang GQ, Chen JL, Liu Q, Zhang Y, Zeng H, Zhao Y. Soy Intake Is Associated With Lower Endometrial Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e2281.
 20. Kanadys W, Barańska 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).
 21. Bajerska J, Łagowska K, Mori M, Reguła J, Skoczek-Rubińska A, Toda T, et al. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of the Effects of Soy Intake on Inflammatory Markers in Postmenopausal Women. *J Nutr*. 2022;152(1):5-15.
 22. Błaszczuk A, Barańska A, Kanadys W, Malm M, Jach ME, Religioni U, et al. Role of Phytoestrogen-Rich Bioactive Substances (*Linum usitatissimum* L., *Glycine max* L., *Trifolium pratense* L.) in Cardiovascular Disease Prevention in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(12).
 23. Finkeldey L, Schmitz E, Ellinger S. Effect of the Intake of Isoflavones on Risk Factors of Breast Cancer-A Systematic Review of Randomized Controlled Intervention Studies. *Nutrients*. 2021;13(7).
 24. Fritz H, Seely D, McGowan J, Skidmore B, Fernandes R, Kennedy DA, et al. Black cohosh and breast cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther*. 2014;13(1):12-29.
 25. Luís Â, Domingues F, Pereira L. Effects of red clover on perimenopausal and postmenopausal women's blood lipid profile: A meta-analysis. *Climacteric*. 2018;21(5):446-53.
 26. Liu J, Yuan F, Gao J, Shan B, Ren Y, Wang H, et al. Oral isoflavone supplementation on endometrial thickness: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Oncotarget*. 2016;7(14):17369-79.
 27. Leherth P, Villaseca P, Hogervorst E, Maki PM, Henderson VW. Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2015;18(5):678-89.

28. De Franciscis P, Guida M, Schiattarella A, Riemma G, Colacurci N. Safety of non-hormonal medications for managing hot flashes. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(2):215-21.
29. Thaug Zaw JJ, Howe PRC, Wong RHX. Does phytoestrogen supplementation improve cognition in humans? A systematic review. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1403(1):150-63.
30. Fernandes ES, Celani MFS, Fistarol M, Geber S. Effectiveness of the short-term use of *Cimicifuga racemosa* in the endothelial function of postmenopausal women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Climacteric.* 2020;23(3):245-51.
31. Boutas I, Kontogeorgi A, Dimitrakakis C, Kalantaridou SN. Soy Isoflavones and Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *In Vivo.* 2022;36(2):556-62.
32. Assessment report on *Glycine max* (L.) Merr., semen. Monograph 2017. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Medicines Agency. Disponível no sítio https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-glycine-max-l-merr-semen-first-version_en.pdf (acedido a 20/03/2023)
33. Thomas AJ, Ismail R, Taylor-Swanson L, Cray L, Schnall JG, Mitchell ES, et al. Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: a systematic review. *Maturitas.* 2014;78(4):263-76.
34. Khadivzadeh T, Abdollahian S, Ghazanfarpour M, Kargarfard L, Dizavandi FR, Khorsand I. A Systematic Review and Meta-analysis on the Effect of Herbal Medicine to Manage Sleep Dysfunction in Peri- and Postmenopause. *J Menopausal Med.* 2018;24(2):92-9.
35. Fattah A. Effect of Phytoestrogen on Depression and Anxiety in Menopausal Women: A Systematic Review. *J Menopausal Med.* 2017;23(3):160-5.
36. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Roudsari RL. The application of soy isoflavones for subjective symptoms and objective signs of vaginal atrophy in menopause: A systematic review of randomised controlled trials. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(2):160-71.
37. Saghafi N, Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Hosseini Najarkolaei A, Ghaffarian Omid M, Azad A, et al. Effects of Phytoestrogens in Alleviating the Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Pharm Res.* 2017;16(Suppl):99-111.
38. Abdi F, Rahnemai FA, Roozbeh N, Pakzad R. Impact of phytoestrogens on treatment of urogenital menopause symptoms: A systematic review of randomized clinical trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;261:222-35.
39. Barańska A, Kanadys W, Bogdan M, Stępień E, Barczyński B, Kłak A, et al. The Role of Soy Isoflavones in the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 2022;11(16).
40. Kanadys W, Barańska A, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Drop B, Malm M, et al. Effects of Soy Isoflavones on Biochemical Markers of Bone Metabolism in Postmenopausal Women:

A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10).

41. Cheng PF, Chen JJ, Zhou XY, Ren YF, Huang W, Zhou JJ, et al. Do soy isoflavones improve cognitive function in postmenopausal women? A meta-analysis. *Menopause*. 2015;22(2):198-206.

42. Barańska A, Błaszczuk A, Kanadys W, Baczewska B, Jędrych M, Wawryk-Gawda E, et al. Effects of Soy Protein Containing of Isoflavones and Isoflavones Extract on Plasma Lipid Profile in Postmenopausal Women as a Potential Prevention Factor in Cardiovascular Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2021;13(8).

43. Moradi M, Daneshzad E, Azadbakht L. The effects of isolated soy protein, isolated soy isoflavones and soy protein containing isoflavones on serum lipids in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(20):3414-28.

44. Hooper L, Ryder JJ, Kurzer MS, Lampe JW, Messina MJ, Phipps WR, et al. Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(4):423-40.

45. Sultana S, Foster K, Lim LY, Hammer K, Locher C. A Review of the Phytochemistry and Bioactivity of Clover Honeys (*Trifolium* spp.). *Foods*. 2022;11(13).

46. Gartoulla P, Han MM. Red clover extract for alleviating hot flushes in postmenopausal women: a meta-analysis. *Maturitas*. 2014;79(1):58-64.

47. Abdi F, Alimoradi Z, Haqi P, Mahdizad F. Effects of phytoestrogens on bone mineral density during the menopause transition: a systematic review of randomized, controlled trials. *Climacteric*. 2016;19(6):535-45.

48. Fritz H, Seely D, Flower G, Skidmore B, Fernandes R, Vadeboncoeur S, et al. Soy, red clover, and isoflavones and breast cancer: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(11):e81968.

49. Nelsen J, Ulbricht C, Barrette EP, Sollars D, Tsourounis C, Rogers A, et al. Red clover (*Trifolium pratense*) monograph: a clinical decision support tool. *J Herb Pharmacother*. 2002;2(3):49-72.

50. Soy interactions, [sítio www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-975/soy](http://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-975/soy), acedido em 28/03/23

51. Tempfer CB, Froese G, Heinze G, Bentz EK, Hefler LA, Huber JC. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2009;122(10):939-46.e9.

52. Ross SM. Menopause: a standardized isopropanolic black cohosh extract (remifemin) is found to be safe and effective for menopausal symptoms. *Holist Nurs Pract*. 2012;26(1):58-61.

53. Jiang K, Jin Y, Huang L, Feng S, Hou X, Du B, et al. Black cohosh improves objective sleep in postmenopausal women with sleep disturbance. *Climacteric*. 2015;18(4):559-67.
54. Walji R, Boon H, Guns E, Oneschuk D, Younus J. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients. *Support Care Cancer*. 2007;15(8):913-21.
55. Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Shahnazi M, Nahaei J, Bayatipayan S. Efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.) in treating early symptoms of menopause: a randomized clinical trial. *Chin Med*. 2013;8(1):20.
56. European Union herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. Monograph 2018. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Medicines Agency. Disponível no sítio https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf (acedido a 20/03/2023)
57. Ruan X, Mueck AO, Beer AM, Naser B, Pickartz S. Benefit-risk profile of black cohosh (isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract) with and without St John's wort in breast cancer patients. *Climacteric*. 2019;22(4):339-47.
58. Laakmann E, Grajecki D, Doege K, zu Eulenburg C, Buhling KJ. Efficacy of *Cimicifuga racemosa*, *Hypericum perforatum* and *Agnus castus* in the treatment of climacteric complaints: a systematic review. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(9):703-9.
59. Wuttke W, ufkendo@med.uni-goettingen.de, Division of Clinical and Experimental Endocrinology DoOaG, Georg-August University, Göttingen, Germany, Rauš K, Department of Obstetrics and Gynecology CUTH, Prague, Czech Republic, Gorkow C, et al. Efficacy and tolerability of the Black cohosh (*Actaea racemosa*) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints: A double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study. *Maturitas*. 2006;55.
60. Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol*. 2005;20(1):30-5.
61. Shahmohammadi A, Ramezanpour N, Mahdavi Siuki M, Dizavandi F, Ghazanfarpour M, Rahmani Y, et al. The efficacy of herbal medicines on anxiety and depression in peri- and postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Post Reprod Health*. 2019;25(3):131-41.
62. Gorach NV. Effects of *cimicifuga racemosa* on the hemodynamics parameters and quality of life in perimenopausal women with arterial hypertension. *Wiad Lek*. 2018;71(5):1010-4.
63. 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;58(1):31-41.

64. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):455-66.

65. Black Cohosh. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.

66. Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte KU, Osmers R. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause*. 2011;18(4):366-75.

67. Roberts H. Safety of herbal medicinal products in women with breast cancer. *Maturitas*. 2010;66(4):363-9.