



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria José Carreira Simões Silva

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Plantas Medicinais na Menopausa” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Patrícia David e da Professora Doutora Maria José Gonçalves e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria José Carreira Simões Silva

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Plantas Medicinais na Menopausa” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Patrícia David e da Professora Doutora Maria José Gonçalves apresentadas à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Declaração de Autoria

Eu, Maria José Carreira Simões Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015241511, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Plantas Medicinais na Menopausa” apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de setembro de 2020.

Maria José Carreira Simões Silva

(Maria José Carreira Simões Silva)

Agradecimentos

A toda a equipa da Farmácia Nazareth, em especial à Dra. Ana Patrícia David e o Senhor Rui Fonseca, pela oportunidade, apoio e por todos os ensinamentos dados ao longo destes meses.

À minha colega de estágio, Rita e à Elsa pela companhia e entreaajuda, foi sem dúvida um privilégio e uma amizade inesperada.

À Professora Doutora Maria José Gonçalves por toda a orientação e dedicação prestada na elaboração da minha monografia.

Aos amigos que Coimbra me deu, em especial à Sandra, Bea e Nisa, por estes 5 anos a colecionar memórias incríveis que guardarei para sempre.

À amiga de todos os momentos, Carol, por estares lá sempre com toda a paciência e carinho. Que mais conquistas sejam feitas juntas.

Aos meus pais por me proporcionarem a oportunidade de concretizar todos os meus sonhos, por me apoiarem incondicionalmente e por festejarem comigo todas as minhas conquistas.

A toda a restante família e ao André por estarem presentes em todos os momentos, bons e maus, ao longo destes 5 anos.

A todos, muito, muito obrigada!

Índice

PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução	8
2. Análise SWOT.....	9
2.1. Pontos Fortes.....	9
2.1.1. Equipa da Farmácia	9
2.1.2. Aprendizagem por etapas.....	10
2.1.3. Medição de parâmetros bioquímicos	10
2.1.4. Dermocosmética.....	11
2.2. Pontos Fracos.....	11
2.2.1. Medicamentos manipulados.....	11
2.2.2. Farmácia com poucos serviços	11
2.3. Oportunidades	12
2.3.1. Novo módulo de atendimento do SIFARMA®	12
2.3.2. Formações	12
2.3.3. Medicamentos hospitalares	13
2.3.4. Realização de estágio em período pandémico.....	13
2.4. Ameaças.....	14
2.4.1. Realização de estágio em período pandémico.....	14
2.4.2. Quantidade de farmácias localizadas em Coimbra	14
3. Casos Práticos	15
4. Considerações finais	16
Anexo.....	17

PARTE II – Monografia - Plantas Medicinais na Menopausa

Lista de Abreviaturas	19
Resumo	20
Abstract.....	21
1. Introdução	22
2. Menopausa.....	22
2.1. Fisiopatologia.....	22
2.2. Fases da menopausa	24
2.2.1. Climatério.....	24
2.3. Manifestações Clínicas	25
2.3.1. Irregularidades menstruais.....	26
2.3.2. Perturbações vasomotoras.....	26
2.3.3. Perturbações do sono	27
2.3.4. Perturbações do humor	27
2.3.5. Perturbações genito-urinárias.....	28
3. Terapêutica hormonal de substituição.....	28
3.1. Estrogénios.....	28
3.2. Progestagénios	29
3.3. Esteroides sintéticos	29
4. Plantas Medicinais	29
4.1. <i>Cimicífuga racemosa</i> (L.) Nutt.....	30
4.2. <i>Glycine max</i> (L.) Merr.....	31

4.3. <i>Humulus lupulus</i> L	33
4.4. <i>Hypericum perforatum</i> L	34
4.5. <i>Linum usitatissimum</i> L	35
4.6. <i>Melissa officinalis</i> L	36
4.7. <i>Salvia officinalis</i> L	37
4.8. <i>Trifolium pratense</i> L	38
4.9. <i>Valeriana officinalis</i> L	40
5. Produtos comercializados	41
6. Aconselhamento Farmacêutico	42
7. Conclusão	43
8. Bibliografia	44

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Nazareth



Abreviaturas

DGS – Direção Geral de Saúde

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

O farmacêutico, como profissional de saúde especializado no medicamento, tem um papel de extrema importância desde a produção à dispensa dos medicamentos e aconselhamento ao cidadão. Aposta constantemente na sua formação contínua e no seu desenvolvimento profissional, de modo a acompanhar todos os progressos na ciência e as necessidades dos cidadãos.

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra insere uma componente de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária que possibilita a oportunidade de aplicar muitos dos conhecimentos e competências adquiridas ao longo dos 5 anos de curso.

Assim, iniciei com grande entusiasmo a minha experiência a 6 de janeiro de 2020 na Farmácia Nazareth, uma farmácia com mais de 200 anos de história, fundada em 1815 e localizada na emblemática baixa de Coimbra. Em 2015 foi o Dr. Pedro Manuel Ferreira Amaro, atual Diretor Técnico que tomou posse da farmácia e em 2017 mudou a sua localização para a Avenida D. Afonso Henriques. O meu estágio, com duração de cerca de 5 meses, teve sempre a orientação da Dra. Ana Patrícia David, a Farmacêutica Substituta.

O presente relatório consiste numa análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) que permite fazer um balanço de todo o meu estágio, avaliando os pontos fortes e fracos do mesmo, bem como as oportunidades e ameaças observadas no decorrer desta etapa.

2. Análise SWOT

Fazendo um balanço do meu estágio na Farmácia Nazareth, tendo em consideração todos os conhecimentos adquiridos no MICF e toda a aprendizagem e acompanhamento durante o meu estágio, na tabela seguinte descrevo os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças que identifiquei.

Tabela I: Análise SWOT da Farmácia Nazareth

Componente	Interna	
	Pontos Fortes	Pontos Fracos
Componente Externa	Equipa da Farmácia. Aprendizagem por etapas. Medição de parâmetros bioquímicos. Dermocosmética.	Medicamentos manipulados. Farmácia com poucos serviços
	Oportunidades	Ameaças
	Novo Módulo de Atendimento do SIFARMA®. Formações. Medicamentos Hospitalares. Realização de estágio em período pandémico.	Realização de estágio em período pandémico. Quantidade de farmácias localizadas em Coimbra.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Equipa da Farmácia

Durante todo o estágio, a equipa da Farmácia Nazareth constituída por profissionais de excelência, nomeadamente a Dra. Ana Patrícia David, Dr. Pedro Amaro, Sr. Rui Fonseca e a Elsa Martins, colocou-me sempre à vontade para expor todas as minhas dúvidas, manifestando sempre bastante disponibilidade para prestar esclarecimentos e a ajuda que necessitei.

O momento de aconselhamento ao utente e dispensa de medicamentos é sempre de ansiedade e receio pelo que ter uma equipa que nos apoia e nos transmite a confiança necessária é de extrema importância. No seu conjunto toda a equipa contribuiu para o enriquecimento dos meus conhecimentos em todas as áreas da Farmácia Comunitária. Permanentemente, mostraram interesse e me incentivaram a partilhar todas as minhas sugestões, especialmente a Dra. Ana Patrícia David, o que permitiu que me sentisse ainda mais integrada na equipa.

2.1.2. Aprendizagem por etapas

Todo o meu estágio estava muito bem planeado pela Dra. Ana Patrícia David, pois trabalhar numa farmácia não se restringe apenas ao atendimento ao público.

Assim, no meu primeiro mês, as minhas funções passaram por rececionar encomendas e arrumar os medicamentos nos seus devidos locais, permitindo-me perceber melhor a sua localização. O ato de receção de encomendas alertou-me para a importância da verificação dos prazos de validade, dos stocks e para a colocação correta do preço a que é faturado e o preço a que será vendido, de modo a obter uma margem de lucro correta para a farmácia.

Para além disso, também efetuei, semanalmente, o registo de temperaturas e humidades medidas pelos termohigrómetros, tanto do espaço da farmácia (zona de atendimento e armazém) como do frigorífico. Registo obrigatório de modo a garantir a qualidade de todos os produtos existentes na farmácia.

Ao fim do primeiro mês, iniciei o atendimento ao público que exigia de mim um rápido manuseamento do computador, conhecimento do módulo novo de atendimento do SIFARMA[®] e, ainda, uma boa interação com o utente. Todo o conhecimento adquirido ao longo do curso e no primeiro mês de estágio foram essenciais para realizar todos os atendimentos.

Também, durante todo o estágio, efetuei a verificação dos prazos de validade e a gestão de devoluções aos fornecedores (efetuar a devolução e a regularização da mesma). Ao longo do mês efetuava a conferência do receituário, em que temos de conferir vários pontos de todas as receitas manuais (nº utente, vinhetas, exceção legal devidamente assinalada, assinatura do médico e data) para no fim de cada mês, como pude acompanhar, realizar a faturação mensal e proceder ao envio do receituário para a ANF e para o Centro de Conferência do Receituário, tal como o registo de entradas e saídas de psicotrópicos.

2.1.3. Medição de parâmetros bioquímicos

A população da Farmácia Nazareth engloba uma grande percentagem de utentes na faixa etária acima dos 65 anos, dos quais a maioria hipertensos e diabéticos. Muitos destes utentes recorrem regularmente à farmácia para fazer a medição da pressão arterial e do índice de glicémia.

Para além destes dois parâmetros, também o colesterol total e os triglicéridos são solicitados variadas vezes pelos utentes para serem medidos, bem como o peso, altura e o Índice de Massa Corporal (IMC), devido à presença de uma balança na farmácia.

2.1.4. Dermocosmética

A Farmácia Nazareth apresenta uma ampla gama de dermocosmética, o que no início foi um dos maiores desafios, uma vez que, quando iniciei o meu estágio, era uma das áreas com que me sentia menos familiarizada devido às diversas marcas e respetivas gamas existentes. No entanto, ao longo do estágio, com as várias formações e com a ajuda tanto da Dra. Ana Patrícia David como da Vera, representante de merchandising da Cosmética Activa (*La Roche Posay*[®], *Vichy*[®], *Cerave*[®], *Roger & Gallet*[®]) na farmácia, através de explicações em frente aos lineares e pela disponibilização de documentos informativos sobre as várias marcas, consegui evoluir muito ao nível do aconselhamento de rosto, corpo e cabelo, assim como dos solares, devido a uma parte do meu estágio ocorrer em período de verão.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Medicamentos manipulados

Segundo a Portaria nº 594/2004 do Diário da República, um medicamento manipulado é qualquer fórmula magistral (preparados segundo uma receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina) ou preparado oficial (preparado segundo indicações de uma Farmacopeia) preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico.

Na Farmácia Nazareth a preparação de manipulados não é muito habitual, sendo por isso um ponto fraco, visto não ter tido oportunidade da preparação de nenhum. Procedi, apenas, à preparação de medicamentos extemporâneos durante o atendimento.

2.2.2. Farmácia com poucos serviços

Apesar de na Farmácia Nazareth se realizar a administração de injetáveis e a medição de alguns parâmetros bioquímicos, seria vantajoso incluir a medição de novos parâmetros como o ácido úrico, bem como aumentar a oferta de serviços. Na minha opinião, seria uma mais valia para a farmácia ter consultas de nutrição, podologia e a visita regular de conselheiras das várias marcas da cosmética e, ainda mais importante e diferenciador, a realização de consultas de acompanhamento farmacoterapêutico e a Preparação Individualizada da Medicação (PIM), já que uma grande parte são utentes idosos polimedicados que necessitam de acompanhamento contínuo no que diz respeito à toma da medicação e que muitas vezes apresentam dificuldades na manipulação dos medicamentos.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Novo módulo de atendimento do SIFARMA®

Durante o meu estágio tive a oportunidade de trabalhar com o SIFARMA 2000®, a ferramenta utilizada em cerca de 90% das farmácias em Portugal para a gestão e atendimento, e, ainda, com o novo módulo atendimento do SIFARMA®, uma vez que a Farmácia Nazareth é farmácia piloto no desenvolvimento de novos módulos do programa SIFARMA®.

No atendimento utilizava maioritariamente o novo módulo de atendimento do SIFARMA®, que é mais simples de operar e visivelmente mais intuitivo. Para além destes dois aspetos, apresenta outras vantagens como permitir a adição de novos componentes em qualquer fase do atendimento, mesmo no ecrã de pagamento, a possibilidade de gerir os documentos de faturação de forma mais fácil, tanto por IVA, como por nome de utente ou por produtos. Também a facilidade de visualização do local de arrumação do produto e a gestão do cartão das Farmácias Portuguesas ser muito mais intuitiva (permite fazer rebates de pontos e de vales facilmente e inserir o cartão em qualquer momento do atendimento) são vantagens deste novo módulo de atendimento, assim como dar a possibilidade de consultar o histórico terapêutico de um utente com ficha na farmácia e perceber se se trata de uma terapêutica nova, ativa ou anteriormente feita.

Todo o *back-office* foi realizado no SIFARMA 2000®, que apresenta todas as funcionalidades necessárias, nomeadamente para efetuar as encomendas e receção das mesmas, tanto diárias como instantâneas diretamente aos fornecedores, controlar *stocks* e prazos de validades dos produtos, incluindo aceder ao *stock* remoto de outra farmácia pertencente ao mesmo dono, gerir devoluções, aceder a históricos de vendas e compras, entre outros. Também nos é possível aceder a toda a informação científica de cada produto, como as indicações terapêuticas, posologia, interações e contraindicações. Algumas das funcionalidades mencionadas já se encontram ativas também no novo módulo de atendimento, que tem sido cada vez mais atualizado para melhorar a sua *performance*.

Assim, considero uma grande oportunidade trabalhar com os dois programas diferentes e uma mais valia a longo prazo.

2.3.2. Formações

Ao longo de todo o estágio, para além de todas as explicações que me foram dadas pela Dra. Ana Patrícia David, também tive a oportunidade de assistir a várias formações na farmácia com os representantes das marcas (*L'Oréal*®, *Chicco*®, *Daflon*®, *Pharma Nord*®).

Além destas visitas à farmácia, também participei em algumas formações presenciais, antes de começar o período de pandemia, nomeadamente da *Bioactivo*[®], *Skin Ceuticals*[®], *Alés Groupe* (*Lierac*[®], *Jowaé*[®] e *Phyto*[®]). Após retomar o estágio, também as formações retomaram, desta vez em formato digital, sobretudo proporcionado pela plataforma da *Cosmética Activa*.

2.3.3. Medicamentos hospitalares

Entende-se por medicamento hospitalar, qualquer medicamento preparado ou adquirido, exclusivamente, no domínio da Farmácia Hospitalar.

Com o início da Pandemia da Covid-19, foi aconselhado aos utentes diminuírem as suas idas aos hospitais e apenas recorrem quando se tratava de uma situação de urgência. No entanto, há utentes que necessitam de medicamentos dispensados pela farmácia hospitalar em regime de ambulatório, como tal foi-lhes aconselhado que solicitassem que a sua medicação fosse entregue numa farmácia comunitária por si indicada.

Como tal, um dos utentes solicitou que a entrega dos seus medicamentos hospitalares fosse feita na Farmácia Nazareth. Assim, foi necessário criar uma ficha de utente com “Acompanhamento Local” e com todos os seus dados biográficos. E posteriormente seguiu-se todo o protocolo que existe para a Dispensa de Medicamentos Hospitalares em Farmácia (Anexo).

Na minha opinião, permitiu ganhar alguma conexão entre os vários serviços e, espero, que demonstre que a união entre os vários profissionais seja uma mais valia para os utentes.

2.3.4. Realização de estágio em período pandémico

Apesar de a Farmácia Nazareth ser uma farmácia moderna com um ótimo espaço e uma grande oferta de produtos, antes da pandemia, o número de atendimentos diários era, na minha opinião, muito reduzido. Com o início da pandemia a afluência à farmácia foi cada vez maior o que permitiu que se realizasse muito mais atendimentos, ganhando mais autonomia e tornando o meu estágio muito mais desafiante.

Também, como mencionei no ponto anterior, esta fase permitiu-me ter o contacto com a receção na farmácia comunitária de medicação hospitalar.

2.4. Ameaças

2.4.1. Realização de estágio em período pandémico

Apesar das oportunidades acima mencionadas pela realização do estágio em período de pandemia, também acarretou alguns pontos negativos.

Com o início da pandemia a procura pelos utentes, das suas medicações crónicas e não só, aumentou substancialmente, sendo o cansaço da equipa notório. Ainda mais, as empresas de distribuição reduziram o número de entregas por dia, fazendo apenas uma entrega de manhã e outra à hora de almoço, e grande procura por suplementos para fortalecer o sistema imunitário e medicação, por exemplo para períodos de febre, era descomunal, o que levou a que muitos desses produtos ficassem temporariamente esgotados.

Para além de medicação, os utentes recorriam à farmácia na procura de material de proteção (máscaras, luvas) e desinfeção (álcool e álcool-gel), o que no início foi uma luta de telefonemas para vários fornecedores no sentido de conseguir ao máximo adquirir o equipamento recomendado pela DGS.

2.4.2. Quantidade de farmácias localizadas em Coimbra

Na cidade de Coimbra, o número que existe de farmácias é uma grande ameaça para qualquer farmácia, principalmente por haver uma grande competição nos preços dos medicamentos não sujeitos a receita médica obrigatória.

Para além disso há uma acrescida dificuldade de fidelizar clientes, uma vez que Coimbra é uma cidade maioritariamente de estudantes e a localização da Farmácia Nazareth ser numa zona residencial, sendo a população flutuante. Também, estes fatores, contribuem para que exista muitos momentos parados na farmácia.

3. Casos Práticos

Caso Clínico 1

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 50 anos, dirigiu-se à farmácia queixando-se de infeção urinária e a solicitar um antibiótico para o devido efeito. Questionei a utente sobre os sintomas que tinha e referiu um ligeiro ardor ao urinar, um aumento da frequência a ir à casa de banho e um desconforto geral.

Sendo sintomas ainda iniciais, referidos pela utente como terem aparecido no dia anterior, e explicando a impossibilidade de lhe dar um antibiótico sem recorrer ao médico, aconselhei a utilização de 2 comprimidos de RoterCysti® duas vezes ao dia. Trata-se de um medicamento tradicional à base de plantas para o tratamento dos sintomas iniciais das infeções urinárias, constituído por extrato de folhas de *Arctostaphylos uva-ursi* (folha de uva-ursina). Para além disso, recomendei a maior ingestão de líquidos, o uso de um produto para a higienização íntima, apropriado para manter a flora vaginal estável, e evitar a utilização de roupas justas. Alertei, também, para que se os sintomas persistissem ao fim de 4 dias ou piorassem que fosse ao médico.

Caso Clínico 2

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 40 anos, dirigiu-se à farmácia solicitando “alguma coisa para as alergias”, referiu sentir alguma comichão no nariz e espirros e explicou que todos os anos na mudança de estação costuma apresentar esses sintomas. Aconselhei a toma de um anti-histamínico oral, o Telfast® 120, que apresenta 120 mg de cloridrato de fexofenamida. Sendo um anti-histamínico de segunda geração não atravessa a barreira hematoencefálica, logo causa menos sonolência que os antagonistas dos recetores H1 histaminérgicos de primeira geração. No entanto, aconselhei a toma de 1 comprimido à noite e a associação com a utilização de 1 vez ao dia do spray nasal Vibrocil® Anti-alergias, constituído por um corticosteroide, o propionato de fluticasona, que irá ajudar no corrimento nasal manifestado pela utente.

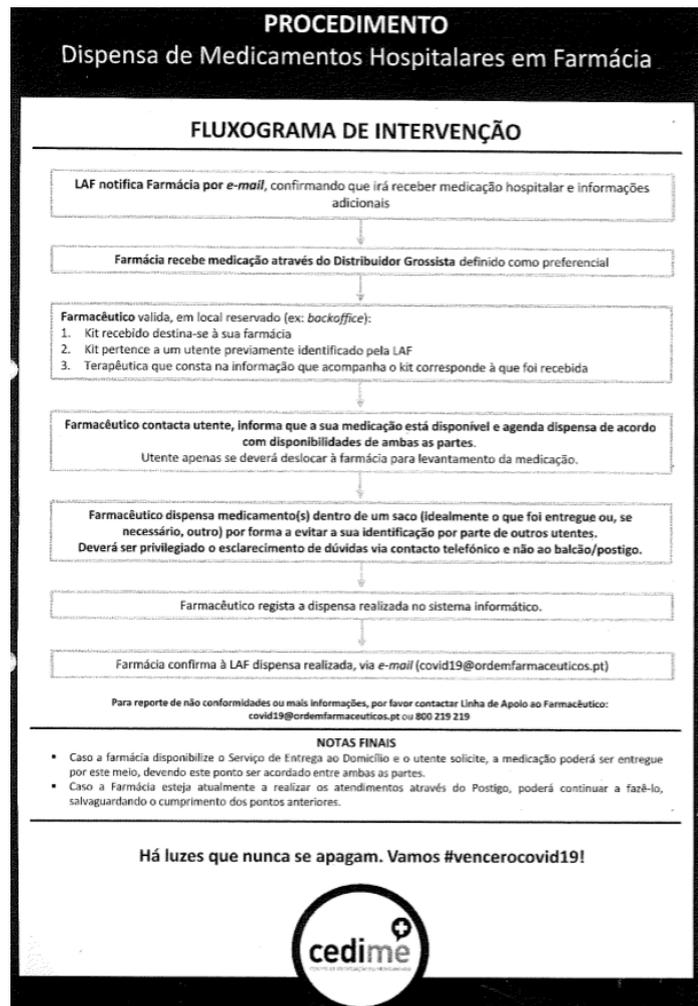
4. Considerações Finais

O estágio curricular em farmácia comunitária, na Farmácia Nazareth, que o MICF me proporcionou foi uma etapa importante do meu percurso académico e uma mais valia para o meu futuro.

Ser Farmacêutico Comunitário não se trata, apenas, de dispensar medicamentos. Há diversas funções com que ao longo de todo o meu estágio me pude familiarizar e por isso, todos estes meses contribuíram para o meu desenvolvimento tanto profissional, por todos os conhecimentos científicos adquiridos, como pessoal, permitindo-me fortalecer as minhas competências a nível da comunicação e interação com a população, principalmente, devido à interajuda e apoio de todos os membros da equipa da farmácia.

Para além disto, apesar de este ter sido um ano atípico devido à pandemia COVID-19, pude experienciar e assistir em várias tarefas que antes não eram adotadas na farmácia comunitária, como toda a adaptação da farmácia face às normas da DGS para a higiene e segurança e o contacto com os medicamentos hospitalares que penso que tenham sido, também, uma mais valia no meu futuro profissional.

Anexo – Protocolo de Dispensa de Medicamentos Hospitalares em Farmácia.



PARTE II

MONOGRAFIA

Plantas Medicinais na Menopausa

Lista de Abreviaturas

5-HT - 5-hidroxitriptamina

8-PN - 8-prenilnaringenina

AHP - American Herbal Pharmacopoeia®

COMT - catecol-O-metiltransferase

EMA - *European Medicines Agency*

FSH - Hormona folículo-estimulante

GABA - Ácido γ -aminobutírico

GABA-T - GABA transaminase

GnRH - Hormona libertadora de gonadotrofinas

HMPC - *Committee on Herbal Medicinal Products*

INR - *International Normalized Ratio*

LH - Hormona luteinizante

NA - Noradrenalina

SDG - Secoisolariciresinol diglucósido

SGUM - Síndrome genito-urinária da menopausa

SNC - Sistema Nervoso Central

THS - Terapêutica hormonal de substituição

Resumo

A menopausa é uma etapa na vida de todas as mulheres que envolve mudanças fisiológicas e alterações endócrinas que culminam no aparecimento dos mais diversos sintomas que a esta fase estão associados.

A terapia hormonal de substituição (THS) é amplamente utilizada no tratamento dos sintomas relacionados com os níveis baixos de estrogénios. E para um melhor tratamento destas mulheres, a compreensão da fisiopatologia dos sintomas da menopausa, dos riscos e benefícios das terapêuticas é essencial.

No entanto, nem todas as mulheres se adaptam à THS e, assim, por necessidade procuram alternativas terapêuticas, nomeadamente tratamentos à base de plantas medicinais. Este tipo de terapêuticas tem cada vez mais procura por parte do público feminino, no sentido da melhoria da qualidade de vida.

Assim, esta monografia centraliza-se no estudo das plantas medicinais com maior evidência científica e mais propriedades nesta área da menopausa.

Palavras-chave: Menopausa; Sintomas vasomotores; Plantas Medicinais; Ensaios Clínicos.

Abstract

Menopause is a stage in women's life that involves physiological and endocrine changes that culminate in the appearance of the most diverse symptoms that this phase is associated to.

Hormonal replacement therapy is widely used to treat symptoms related to low estrogen levels. And for better treatment of these women, understanding the pathophysiology of menopausal symptoms, the risks and benefits of therapies is essential.

However, not all women adapt to hormonal replacement therapy and because they need to, they seek therapeutic alternatives, including treatments based on medical plants. This type of therapy is increasingly sought by the female public in order to a better life quality.

Thus, this monograph focuses on the study of medical plants with greater scientific evidence and properties in menopause, as well has the importance of the role og the pharmacist in this area.

Keywords: Menopause; Vasomotor Symptoms; Medical Plants; Clinical Trials.

I. Introdução

As mulheres possuem todos os seus oócitos, mesmo antes do nascimento. Após este período, durante os anos reprodutivos, estes vão-se esgotando, gradualmente, através da ovulação ou da atresia folicular. Quando há a perda total dos oócitos as mulheres atingem uma nova fase da sua vida, a menopausa.

Estima-se que a idade média em que as mulheres, nos países europeus, atingem a menopausa ronda os 51 anos.¹ Este período, tem elevado impacto na vida da maioria das mulheres, uma vez que a alteração dos níveis hormonais femininos incita várias manifestações clínicas. Assim, percebemos que é crucial e prioritário encontrar soluções com a finalidade de melhorar a qualidade de vida destas mulheres e explorar novos tratamentos para além dos convencionais.

A terapia à base de plantas tem sido uma área de grande investigação e interesse por parte da população em geral, na busca por novas opções terapêuticas. Porque, apesar de existirem várias classes de medicamentos envolvidas na terapia hormonal de substituição (THS), são inúmeras as desvantagens associadas à utilização destes fármacos convencionais e, para além disso, muitos são contraindicados em várias mulheres.

Assim, esta monografia tem o intuito de evidenciar as principais propriedades de algumas plantas medicinais que podem ser utilizadas para atenuar os sintomas característicos da menopausa, bem como de alguns dos seus compostos ativos. Também, apresentar alguns ensaios clínicos nesta área e, exemplos de produtos à base dessas plantas já existentes no mercado farmacêutico.

2. Menopausa

A menopausa é um processo fisiológico natural que ocorre na vida da mulher e corresponde ao momento da última menstruação, após amenorreia de 12 meses, por ocorrer a falência da atividade endócrina dos ovários, nomeadamente ao nível da estrutura e função dos folículos ováricos, e, em simultâneo, haver uma diminuída secreção de estrogénios.²

2.1. Fisiopatologia

Antes de explicar todo o mecanismo envolvido na fisiopatologia da menopausa, é importante perceber o que acontece na fase reprodutiva da mulher. Ora, na puberdade, após o término do fluxo menstrual, ocorre um aumento da secreção e libertação da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo que estimula a produção e libertação

pela hipófise anterior das duas hormonas gonadotróficas, LH (Hormona luteinizante) e FSH (Hormona folículo-estimulante)³. A LH estimula os ovários para a síntese de estradiol e também contribui para que haja a libertação do óvulo na ovulação, devido a um pico de LH que ocorre duas semanas após o início do ciclo menstrual. A FSH estimula o crescimento dos folículos antes da libertação do óvulo e aumenta, igualmente, a produção de estradiol.³

O estradiol é uma das três hormonas estrogénicas produzidas endogenamente. A sua produção acontece, principalmente, pelos ovários e tem como função a manutenção do sistema reprodutor. Os níveis de estrogénios elevados, sobretudo no período da menstruação, contribuem para a maturação e libertação do óvulo e para o espessamento do endométrio no útero. As outras duas hormonas estrogénicas são a estrona e o estriol, predominantes na menopausa e na gravidez, respetivamente.⁴

Além dos estrogénios, uma outra hormona intervém no sistema reprodutor, a progesterona. Uma hormona esteroide secretada pelo corpo lúteo e responsável pela preparação do endométrio para a implantação de um óvulo fertilizado e no impedimento do acontecimento de contrações musculares no útero. Enquanto os níveis de progesterona se mantêm elevados não ocorre ovulação, quando estes baixam significa que o corpo lúteo se decompôs, ou seja, não ocorreu implantação do óvulo fecundado na parede uterina (nidação).⁴

Ao longo dos anos, com o envelhecimento do ovário, a resposta às gonadotrofinas vai ser cada vez menor, causando algumas alterações no sistema reprodutor. Sob o ponto de vista endócrino, alguns anos antes da menopausa a diminuição do número de oócitos e de folículos provoca alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovário (Figura I), tendo como consequências a diminuição da produção de inibina B, estrogénios e progesterona.^{5,6}

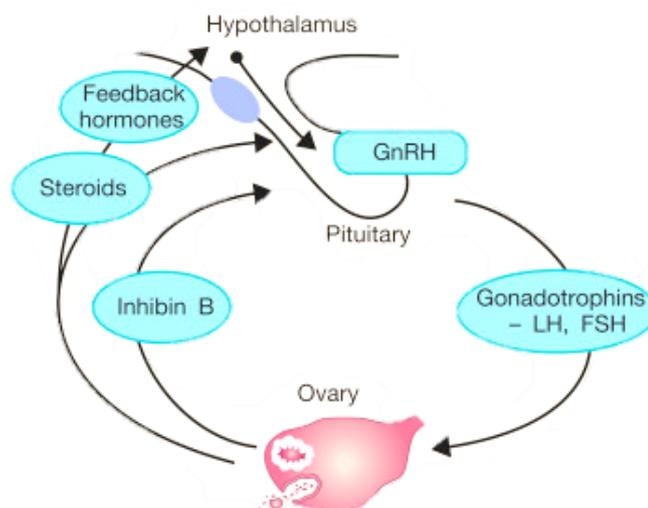


Figura I – Diagrama que representa o eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Adaptado⁷

Sabendo que a inibina B é produzida pelas células granulosas dos folículos ováricos e que tem como função a supressão da libertação de FSH, percebemos que, posteriormente, há a estimulação da hipófise para o incremento dos níveis de FSH e LH e, assim, ocorrer a indução do desenvolvimento folicular acelerado (fase folicular curta), provocando um encurtamento dos ciclos menstruais.⁵

Num período próximo da menopausa o número de folículos é cada vez menor e, por conseguinte, a produção de estradiol pelo ovário é, igualmente, inferior, sendo o estradiol substituído pela estrona como o estrogénio mais comum. Mas, quando a produção de estrogénios é tao escassa, que não atinge um nível que permita a indução do pico de LH, a ovulação torna-se irregular, ou seja, ciclos anovulatórios intercalados por ciclos ovulatórios. Quando se atinge a menopausa, a ovulação cessa completamente e as gonadotrofinas hipofisárias aumentam ainda mais, no entanto, a hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) permanece com níveis inalterados, o que permite deduzir que o aumento dos níveis de FSH se deve à diminuição da inibina B e dos estrogénios.^{5,6}

Tendo em conta o aparecimento da menopausa, esta pode caracterizar-se como^{1,2}:

- Menopausa fisiológica (no período usual);
- Menopausa tardia (se após os 55 anos de idade);
- Menopausa precoce (se antes dos 45 anos, mas depois dos 40);
- Insuficiência ovárica prematura (se antes dos 40 anos de idade, sendo fatores genéticos e autoimunes os que se consideram contribuir);
- Menopausa iatrogénica (a sua etiologia pode ser genética, secundária a quimioterapia ou radioterapia, histerectomia, menopausa cirúrgica ou embolização das artérias uterinas).

2.2. Fases da menopausa

2.2.1. Climatério

O climatério corresponde ao período de transição da fase reprodutiva, com o regular funcionamento do ciclo menstrual, para o seu termo absoluto, já sem folículos funcionais e associado a um conjunto de sinais e sintomas, como irregularidades menstruais, afrontamentos, suores noturnos, alterações de humor, entre outros. Segundo a circular informativa nº 01/ 2011 elaborado pela Associação Regional de Saúde do Norte², esta transição

engloba três períodos, mais propriamente, a pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa (Figura 2).

2.2.1.1. Pré-menopausa

A pré-menopausa é o período que precede a menopausa, caracterizada pelo início do declínio da função ovárica, na maioria das mulheres, e cuja duração ronda os 5 anos.

2.2.1.2. Perimenopausa

A perimenopausa é um período variável desde que se iniciam os ciclos irregulares e as perturbações vasomotoras até um ano após a última menstruação.

2.2.1.3. Pós-menopausa

A pós-menopausa é a última fase da menopausa e corresponde ao período de vida da mulher que procede o fim da menstruação.

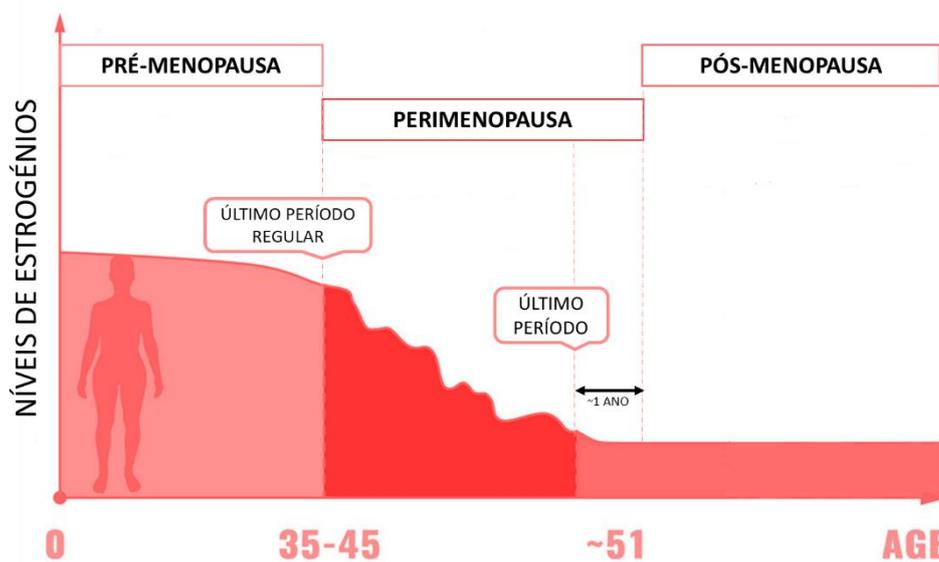


Figura 2 – Esquema exemplificativo das três fases da menopausa. Adaptado⁸

2.3. Manifestações Clínicas

Na grande maioria das mulheres, os sinais e sintomas associados à menopausa são muito frequentes, essencialmente, devido aos baixos níveis de estrogénios e, dependendo da duração de instalação deste défice hormonal, a intensidade dos sintomas vai variar. Incluem-se como manifestações clínicas mais comuns as menstruações irregulares, perturbações vasomotoras e perturbações do sono e do humor, que englobam as manifestações clínicas precoces. Das manifestações que sucedem mais tardiamente destaca-se as perturbações genito-urinárias.²

2.3.1. Irregularidades menstruais

Os primeiros sinais do início da menopausa são as irregularidades menstruais que podem ocorrer anos antes da última menstruação, uma vez que os níveis de estrogénios são, gradualmente, inferiores.

Inicialmente, pode haver o encurtamento dos ciclos menstruais e uma alteração na duração e na quantidade de fluxo menstrual, no entanto, posteriormente, os ciclos anovulatórios vão ser cada vez mais recorrentes, logo haverá um aumento da duração dos ciclos e conseqüentemente, a ausência de menstruação.¹

2.3.2. Perturbações vasomotoras

As perturbações vasomotoras incluem os afrontamentos e a sudorese noturna e são os sintomas mais comuns na menopausa, afetando cerca de 60-80% das mulheres.⁹ Em geral, são mais intensos nos dois primeiros anos e cessam, espontaneamente, ao fim de cinco anos.

Manifestam-se como episódios de vasodilatação cutânea, predominantemente na parte superior do tronco, pescoço e face. Primeiramente, uma sensação súbita de calor, associada a sudorese e palpitações e, de seguida, calafrios, tremores e sensação de ansiedade.⁹

A causa para o surgimento destes sintomas vasomotores ainda não é totalmente conhecida, mas, possivelmente, os baixos níveis de estrogénio provocam um aumento da produção de GnRH e conseqüentemente, um incremento da libertação de gonadotrofinas. Este aumento contribui para uma alteração, ao nível das monoaminas, noradrenalina (NA), dopamina e 5-hidroxitriptamina (5-HT), mais conhecida por serotonina, que estimulam o centro termorregulador hipotalâmico provocando um aumento da temperatura corporal.⁷

Para se entender melhor, estas monoaminas estão divididas em dois grupos: as catecolaminas e as indolaminas. Dentro das catecolaminas encontra-se a noradrenalina e a dopamina (também faz parte do grupo a adrenalina), ambas derivadas do metabolismo da tirosina e o seu catabolismo envolve duas enzimas que são alvo de vários tratamentos, a monoamina oxidase (MAO) e a catecol O-metiltransferase (COMT). Das indolaminas faz parte a serotonina, um neurotransmissor sintetizado nos neurónios serotoninérgicos do Sistema Nervoso Central (SNC).¹⁰

A intensidade da sintomatologia varia consoante a mulher, dependendo de fatores genéticos, ambientais, estilo de vida e parâmetros antropométricos. Assim, estas alterações podem tanto estar ausentes como ser ligeiras, moderadas ou intensas, afetando dessa maneira a qualidade de vida das mulheres.

2.3.3. Perturbações do sono

As perturbações do sono são muito comuns em mulheres na menopausa, mas a sua prevalência varia dependendo da idade da mulher. Na pré-menopausa estes sintomas são referidos por cerca de 38% das mulheres e na pós-menopausa por 46-48%. As mulheres apontam como maiores complicações a dificuldade em adormecer e a continuidade do sono. Tal facto, pode ser explicado por três razões distintas.¹

A existência de sintomas vasomotores é um dos fatores potenciais para a existência destas perturbações, uma vez que os afrontamentos e os suores noturnos são bastante frequentes durante a noite.

Outro motivo é a alteração dos níveis hormonais, principalmente da progesterona e do estrogénio. Alguns estudos referem que a progesterona possui uma ação sedativa por estimular o aumento dos recetores do ácido gama-aminobutírico (GABA). Por sua vez estes, estimulam os recetores benzodiazepínicos. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório no SNC, responsável por grande parte dos efeitos sedativos.^{11,12} Possui dois tipos de recetores, os GABA-A e os GABA-B. Os recetores GABA-A são regulados por ligante, seletivamente permeáveis ao ião cloreto, potenciando a hiperpolarização das células e localizam-se predominantemente nos terminais pós-sinápticos, enquanto que os GABA-B são acoplados à proteína G e estão localizados tanto pós-sinápticamente como pré-sinápticamente.¹³ Já o estrogénio, pensa-se que funcione como agonista da serotonina, da acetilcolina e da NA sugerindo a sua interferência no sono.

O último fator para a ocorrência destas perturbações abrange a melatonina, uma vez que é uma hormona muito importante no ritmo circadiano, nomeadamente no início e na manutenção do sono. Apesar de ainda não ser conclusiva a relação da melatonina na menopausa, sabe-se que com a idade os níveis de melatonina diminuem, logo pode interferir na regulação do sono nesta fase.^{11,12}

2.3.4. Perturbações do humor

As perturbações do humor, em mulheres na menopausa, incluem a ansiedade, depressão, irritabilidade ou agressividade e, na maioria dos casos, estão relacionadas com as perturbações vasomotoras e do sono, visto que as mulheres que sofrem de sintomas como os afrontamentos são mais propensas a desenvolver depressão e, também, porque a dificuldade em adormecer tende a causar ansiedade e irritabilidade.

Estas mudanças de humor, mais especificamente a depressão, pode ser explicada pelos níveis hormonais variarem nesta fase. O estrogénio encontra-se em menor quantidade afetando a atividade da serotonina, noradrenalina e dopamina, sendo estes os principais neurotransmissores envolvidos na regulação das funções cognitivas, ansiedade, impulsividade.¹¹

2.3.5. Perturbações genito-urinárias

Dentro das perturbações genito-urinárias mais recorrentes na menopausa destacam-se a secura vaginal, irritação local, dispareunia e as infeções urinárias frequentes. São as manifestações mais relatadas e que mais afetam a vida das mulheres a médio e longo prazo.²

Sabendo que a mucosa da vagina, da uretra e do terço inferior da bexiga são estruturas estrogénio-dependentes⁹, a diminuição dos níveis de estrogénios contribui para uma alteração da mucosa vaginal, provocando um estado de atrofia vulvovaginal, bem como a diminuição da secreção vaginal. Para além disso, pode ocorrer o aumento do Ph vaginal devido à perda de lactobacilos.¹⁴ Denomina-se esta condição de síndrome génito-urinária da menopausa (SGUM). Esta alteração dos níveis de estrogénios contribui, igualmente, para uma diminuição da pressão ureteral, favorecendo o desenvolvimento de certas complicações no trato urinário inferior, como incontinência urinária.⁹

3. Terapêutica hormonal de substituição

De modo a melhorar a qualidade de vida das mulheres nesta etapa da vida e de maneira a reduzir os sintomas provados, principalmente, pela carência de estrogénios, vários são os fármacos utilizados, denominando-se este tratamento de terapêutica hormonal de substituição (THS).

3.1. Estrogénios

A principal classe de medicamentos utilizada são os estrogénios, nomeadamente o 17 β -estradiol, valerato de estradiol, etinilestradiol, estriol e estrona, que contribuem para o tratamento dos sintomas vasomotores, atrofia urogenital e para a prevenção da osteoporose, dado que compensam as hormonas endógenas que se encontram em défice¹. Estas hormonas ligam-se aos recetores de estrogénios existentes, o ER- α e o ER- β . O ER- α encontra-se predominantemente na glândula mamária, útero, ovários (células tecais), osso, fígado e tecido adiposo e o ER- β na bexiga, ovários (células da granulosa), cólon, tecido adiposo e sistema imunológico. Para além disso, localizam-se ambos no SNC e cardiovascular.¹⁵

O 17 β -estradiol é o composto mais potente, com maior predominância na mulher na idade reprodutiva e sintetizado endogenamente pelos ovários. O valerato de estradiol é um pró-fármaco que sofre rapidamente clivagem e transforma-se no 17 β -estradiol. O etinilestradiol é um derivado sintético do 17 β -estradiol, normalmente usado como contraceptivo, contudo na THS é, frequentemente, utilizado em associação com um progestagénio. O estriol, por ser um metabolito com fraca atividade sistémica, é utilizado por via tópica (vaginal, transdérmica e em implantes subcutâneos).

No entanto, apesar dos estrogénios serem a opção terapêutica mais utilizada apresentam vários efeitos adversos como o aumento do risco de hiperplasia e de cancro do endométrio, o aumento dos triglicéridos e, ainda, um risco de broncospasmo, litíase da vesícula biliar e tromboembolismo.

3.2. Progestagénios

Outra das classes utilizada são os progestagénios, hormonas esteroides utilizadas em mulheres com um útero estimulado previamente com estrogénios. Estas hormonas contribuem para uma fase secretora do endométrio e, assim, assegurarem a proteção contra o risco provocado pelos estrogénios. Por isso, na maioria das vezes, utiliza-se a associação de estrogénios com progestagénios, ou seja, os estroprogestativos. Porém, os progestagénios apresentam vários efeitos secundários, nomeadamente podem causar alguma ansiedade e depressão, aumentar a resistência à insulina, o peso e o risco de cancro da mama nas mulheres que utilizem estes fármacos como THS.³

3.3. Esteroides sintéticos

Outra alternativa terapêutica são os esteroides sintéticos, nomeadamente a tibolona, muito eficaz e utilizada para o tratamento a curto prazo dos sintomas provocados pelo défice de estrogénios. A tibolona sofre metabolização a nível intestinal e hepático, originando compostos com atividade estrogénica (3 α e 3 β -OH-tibolona), progestagénica e androgénica (isómero Δ -4 da tibolona), compensando, assim, a carência de estrogénios. Todavia, tem havido algumas notificações de hiperplasia endometrial e cancro do endométrio associadas ao uso desta molécula.¹

4. Plantas Medicinais

Deste modo, tendo em consideração os efeitos adversos enunciados para as diferentes classes de moléculas apresentadas, bem como a crescente procura por novas alternativas

terapêuticas, pela população em geral, percebemos que tem existido um forte desenvolvimento na área das plantas medicinais, tal como dos seus constituintes, com o objetivo de encontrar opções terapêuticas eficazes e mais seguras para melhorar a qualidade de vida da mulher durante todas as fases da menopausa.

4.1. *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. (Rizoma)

Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., também conhecida como acteia, erva-de-são-cristóvão, cimicifuga ou “*black cohosh*”, é uma planta da família *Ranunculaceae*, nativa do leste dos Estados Unidos e do Canadá¹⁶ que tem sido muito utilizada para o alívio dos sintomas vasomotores da menopausa, nomeadamente, os afrontamentos e na melhoria do humor, de acordo com a monografia do Herbal Medicinal Product Committee (HMPC) da European Medicines Agency (EMA).¹⁷



Figura 3 – Rizoma da *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. Retirada¹⁸

O rizoma da cimicifuga é a parte da planta utilizada onde se concentram os vários constituintes ativos, destacando-se os glicósidos triterpénicos e as isoflavonas (Formononetina).¹⁶ Apesar do mecanismo de ação destes compostos ainda não estar bem estabelecido, pensa-se que atuem como agonistas dos recetores da 5-HT e dos opióides ao nível do SNC e não nos recetores dos estrogénios. A atuação nestes recetores, para além disso, promove o controlo da temperatura corporal, ocorrendo a diminuição dos afrontamentos, e afeta os níveis de catecolaminas incitando uma melhoria do humor.¹⁹

Para comprovar o uso bem estabelecido do rizoma desta planta, tomamos como exemplo um estudo entre a cimicifuga e a tibolona, em que se utiliza num dos grupos, duas vezes ao dia, 20 mg de medicamento à base de plantas correspondente a 2,5 mg de extrato padronizado seco de *C. racemosa* (solvente de extração: isopropanol 40% (v/v)) e no outro 2,5 mg de tibolona por dia. Ao fim das 12 semanas de tratamento verifica-se que a melhoria dos sintomas da menopausa é semelhante nos dois grupos, assim como o bom perfil de segurança e tolerabilidade. Contudo, a incidência de efeitos adversos é menor no grupo de mulheres tratadas com o rizoma da *C. racemosa*, considerando-se uma vantagem o tratamento com esta planta em relação à tibolona.²⁰

Outro dos interesses da *C. racemosa* centra-se no desconhecimento de interações clinicamente relevantes com medicamentos. Todavia, a *C. racemosa* apresenta, igualmente, alguns efeitos indesejáveis reportados, particularmente toxicidade hepática (hepatite, icterícia

e distúrbios nos testes de função hepática), reações alérgicas ao nível da pele (urticária, prurido, exantema), edema facial e periférico e, a nível gastrointestinal, distúrbios dispépticos e diarreia.¹⁷

4.2. *Glycine max* (L.) Merr. (Sementes)

Glycine max (L.) Merr., vulgarmente conhecida como soja, é uma planta herbácea, nativa do leste asiático, pertencente à família *Fabaceae* (família das leguminosas). A parte da planta mais utilizada é a semente, tanto na indústria alimentar como na medicina tradicional, que segundo o relatório de avaliação do HMPC da EMA demonstra a capacidade para aliviar alguns dos sintomas típicos da menopausa.²¹



Figura 4 – Semente da *Glycine max* (L.) Merr.
Retirada²²

Em termos de composição, a soja possui altas concentrações de fitoestrogénios, também conhecidos por isoflavonas, principalmente, a genisteína e a daidzeína. E, pelas estruturas químicas percebemos que estas isoflavonas são quimicamente semelhantes ao 17 β -estradiol (Figura 5) e como tal, possuem uma elevada seletividade para o recetor do estrogénio.

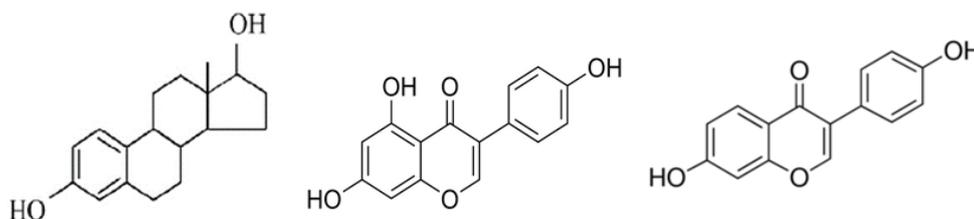


Figura 5 – Estrutura química do 17-beta-estradiol, genisteína e daidzeína (da esquerda para a direita). Retirada²³

Do total de isoflavonas presentes, cerca de 60% corresponde à genisteína que, apesar de em muitos estudos realizados não serem conclusivos, tem sido relatada pelo seu efeito na redução de afrontamentos, suores noturnos, distúrbios do sono na pré-menopausa e pós-menopausa e, ainda, no tratamento da atrofia vaginal (SGUM) na pós-menopausa. Apesar do seu mecanismo de ação não ser, ainda, totalmente conhecido, sabe-se que esta isoflavona liga-se, preferencialmente, ao ER- β , exercendo efeitos estrogénicos nos órgãos-alvo.²⁴

Estes efeitos benéficos das sementes de soja na menopausa são demonstrados em vários estudos. Por exemplo, no início do estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo Nahas EA *et al.* 2007, o número de afrontamentos por dia, no grupo da soja, era de

9,6±3,9 e 10,1±4,9, no placebo. Após cada mulher, no grupo da soja, consumir diariamente, durante 10 meses, duas cápsulas de extrato padronizado de *G. max* (125 mg / cápsula), o que equivale a 50 mg de isoflavonas (50% genisteína e 35% daidzeína), constata-se que há uma redução significativa do número de afrontamentos no grupo da soja (3,1±2,3), face ao grupo placebo (5,9±4,3) e quanto à severidade dos afrontamentos, o grupo da soja demonstra, igualmente, uma diminuição notoriamente superior em relação ao grupo placebo (69,9% e 33,7%, respetivamente).²⁵

Salienta-se ainda que num outro estudo em mulheres com SGUM, a utilização de um gel vaginal de isoflavonas de soja a 4% (1 g/dia), durante 12 semanas, atesta eficiência no alívio dos sintomas de secura vaginal. O pH vaginal reduziu de 7,1 (início do tratamento) para 5,4 (após 12 semanas de tratamento) e, o epitélio vaginal, demonstra um considerável aumento da espessura. Todos estes resultados são superiores aos do gel placebo.²⁶

Em termos de efeitos adversos, não há relatos com a toma de medicamentos contendo extrato etanólico de soja, embora seja desaconselhada a utilização da soja em casos de alergia à soja e contraindicada em caso de sangramento genital não diagnosticado, hiperplasia endometrial, histórico ou predisposição a tumores dependentes de hormonas, incluindo cancro de mama, ovário e endométrio.²¹

Além disso, a *G. max* interage com dois medicamentos, a varfarina e a levotiroxina. A varfarina possui o seu efeito anticoagulante através da inibição da síntese de vitamina K, impedindo a ativação dos fatores de coagulação. Este efeito é controlado através da medição regular do INR (*International Normalized Ratio*). Sabendo que a soja é uma fonte de vitamina K, o seu consumo vai interferir no efeito anticoagulante da varfarina, baixando o valor de INR, ou seja, com maior facilidade ocorre a formação de coágulos no sangue.²⁷ Quanto à levotiroxina, há informação de que os alimentos que contenham soja reduzem a dose de levotiroxina necessária para pacientes com hipotireoidismo, no entanto, é desconhecido esse efeito com a utilização de medicamentos contendo extrato etanólico de soja. Dessa maneira, é de extrema importância a reavaliação da função da tiroide após a introdução do tratamento com a *G. max*.²¹

4.3. *Humulus lupulus* L. (Estróbilos)

Humulus lupulus L., mais conhecido como lúpulo, é uma planta vastamente cultivada em vários países da Europa, pertence à família *Cannabaceae*, a mesma família da cannabis, no entanto, não apresenta canabinóides. Nativa da Europa, Ásia ocidental e América do Norte²⁸ e indicada para os distúrbios do sono e agitação, segundo a monografia da HMPC da EMA.²⁹



Figura 6 – Estróbilos do *Humulus lupulus* L. Retirada³⁰

Os princípios ativos do lúpulo encontram-se no estróbilo da planta, mais propriamente na lupulina (Figura 7) e podem ter duas ações distintas. Uma ação sedativa, sobretudo pela presença dos acilfloroglucínóis (α -humulona e lupolona) e do óleo essencial, que possui mono e sesquiterpenos, e propriedades estrogénicas por ação da ciproterona (fitoestrogénio) e dos flavonóides (8-prenilnaringenina (8-PN), o principal).

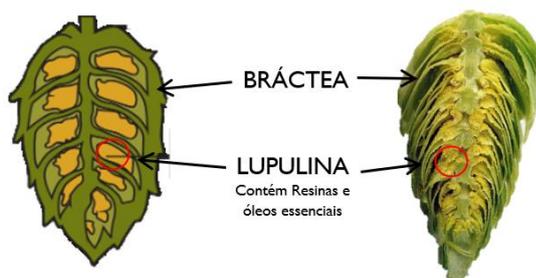


Figura 7 – Estruturas de um estróbilo de *Humulus lupulus* (L.) Adaptado^{31,32}

Quanto ao mecanismo de ação do lúpulo, os efeitos ao nível dos sintomas vasomotores devem-se, principalmente, à presença do 8-PN, um dos fitoestrogénios mais potentes, que se liga aos recetores dos estrogénios e mimetiza a ação do 17β -estradiol.³³ Já, os efeitos sedativos do *H. lupulus* têm como principal responsável o ácido 2-metil-3-buten-2-ol, um composto resultante do metabolismo dos acilfloroglucínóis, que exerce ação ao nível da modulação alostérica dos recetores de neurotransmissores, especialmente do GABA, aumentando a atividade do GABA e, assim, provocar a inibição do SNC.^{16,34}

O potencial do lúpulo nos sintomas da menopausa é avaliado em vários artigos, um exemplo disso é um estudo randomizado, controlado por placebo, realizado durante 12 semanas, com 120 mulheres com sintomas iniciais da menopausa, em que metade das mulheres, as do grupo de intervenção, recebem 500 mg de estróbilos de *H. lupulus* em pó, que continham 100 μ g de 8-PN e o grupo controlo, placebo. Os resultados deste ensaio revelam que há uma diminuição significativa tanto dos sintomas vasomotores, como dos psicológicos,

nomeadamente na ansiedade e depressão, o que contribui para um aumento da qualidade de vida destas mulheres.³⁵

Em termos de efeitos adversos e de interações, os estudos que existem ainda não são muito desenvolvidos, pelo que não há relatos. Porém, a sonolência e a sedação podem ocorrer e por esse motivo não é aconselhada a utilização do lúpulo em pessoas com depressão, pois pode agravar os sintomas. Para além disso, apesar de não haver dados clínicos, sabe-se que esta planta pode afetar os níveis de glicose no sangue, logo recomenda-se especial atenção às mulheres diabéticas.³⁶

4.4. *Hypericum perforatum* L. (Partes aéreas Floridas)

O hipericão (*Hypericum perforatum* L.), também designado por erva-de-são-João ou hipérico, é uma planta herbácea da família *Hypericaceae* presente praticamente, em toda a Europa e usada vulgarmente para o tratamento da ansiedade, depressão moderada, problemas de sono, nevralgias e dores musculares, segundo a monografia do HMPC da EMA.³⁷



Figura 8 – Partes aéreas florida do *Hypericum perforatum* L.

Retirada³⁸

Tradicionalmente, tem sido muito utilizado nas perturbações psicológicas da menopausa, na ansiedade, irritabilidade, insónia e depressão moderada, e ainda, no tratamento dos sintomas vasomotores ligeiros. Todos estes efeitos devem-se à ampla forma de atuar dos constituintes ativos presentes nas partes aéreas floridas do hipericão. Destaca-se as naftodiantronas (hipericina), os derivados do floroglucinol (hiperforina) e os flavonóides (hiperósido, amentoflavona, rutósido).¹⁶ A hipericina inibe a atividade das enzimas envolvidas na degradação das monoaminas, nomeadamente a monoamina oxidase (MAO), que degrada por desaminação, e a catecol-O-metiltransferase (COMT), por metilação. Por sua vez, a hiperforina inibe a recaptção de 5-HT, DA e NE. Estas duas formas de atuação do hipericão vão permitir o aumento dos neurotransmissores na fenda sináptica, contribuindo para a regulação das perturbações a nível do SNC. Outro mecanismo que contribui para o controlo de algumas das queixas das mulheres na menopausa, é a capacidade de ligação de alguns dos constituintes desta planta aos recetores do GABA (GABA-A e GABA-B) impedindo a ligação do GABA. Posto isto, há um bloqueio da atividade inibitória deste neurotransmissor ao nível do SNC, ou seja, resulta numa diminuição dos comportamentos depressivos.³⁹

Vários são os artigos que evidenciam esta eficácia do hipericão na menopausa, um exemplo disso é um estudo relativamente recente, randomizado, duplo-cego e controlado por

placebo realizado em mulheres na pós-menopausa, durante 2 meses, que demonstra que 0,990 mg de extrato de *H. perforatum* (270-330 µg, três vezes ao dia) diminui a intensidade e frequência dos afrontamentos e reduz o estado de depressão em 80% das mulheres do grupo que recebeu esta planta medicinal.⁴⁰

Quanto ao perfil de segurança, existem alguns relatos de efeitos adversos associados ao hipericão, detalhadamente distúrbios gastrointestinais, reações alérgicas da pele, fadiga e em pessoas de pele clara podem ocorrer efeitos semelhantes a queimaduras solares sob a luz solar intensa.⁴¹

Para além disso, o *H. perforatum* influencia o metabolismo de alguns fármacos, especificamente contraceptivos orais, varfarina, outros antidepressivos, estatinas, benzodiazepinas e antirretrovirais, dado que se sabe que a hipericina é um indutor das enzimas CYP 1A2 e a hiperforina das CYP3A4, ou seja a metabolização destes fármacos vai ser mais rápida, havendo tendência para os níveis séricos destes fármacos serem baixos, devido à indução da atividade das enzimas do citocromo P450 e da glicoproteína P.^{41,42}

Posto isto, recomenda-se a utilização cautelosa desta planta, consciente de todas as complicações associadas e desaconselha-se a utilização concomitante do hipericão com as classes de fármacos enunciadas.

Salienta-se, ainda, que muitos são os estudos que apoiam o efeito sinérgico do *H. perforatum* com a *C. racemosa* para o tratamento dos sintomas da menopausa, nomeadamente os afrontamentos, depressão e insónia.⁴³

4.5. *Linum usitatissimum* L. (Sementes)

Linum usitatissimum L., também conhecido como Linho, pertence à família *Linaceae*, é uma planta herbácea, nativa do Mediterrâneo e Ásia Central⁴⁴, que possui como sementes, a denominada linhaça. Estas sementes são muito utilizadas em contexto alimentar, consumidas com a casca ou a partir delas extrair um óleo vegetal, o óleo de linhaça, rico em ómega-3 e com inúmeras propriedades medicinais, como o combate à halitose, a regulação do sistema digestivo e a redução do colesterol. Ainda mais, segundo a monografia da HMPC da EMA, a linhaça tem como indicações terapêuticas o desconforto gastrointestinal e a obstipação.⁴⁵



Figura 9 – *Linum usitatissimum* L.. Retirado⁴⁶

Os constituintes ativos responsáveis pelos efeitos terapêuticos das sementes do *L. usitatissimum* são os fitoestrogénios, denominados de linhanos, maioritariamente o secoisolariciresinol diglucósido (SDG). No período da menopausa, quando os níveis de estrogénios se encontram baixos, após a ingestão das sementes o SDG é metabolizado pelas bactérias da microflora intestinal em enterolactona. Devido à sua semelhança estrutural, a enterolactona vai ligar-se aos recetores do estrogénio e mimetizar a ação do 17 β -estradiol (Figura 10).⁴⁷

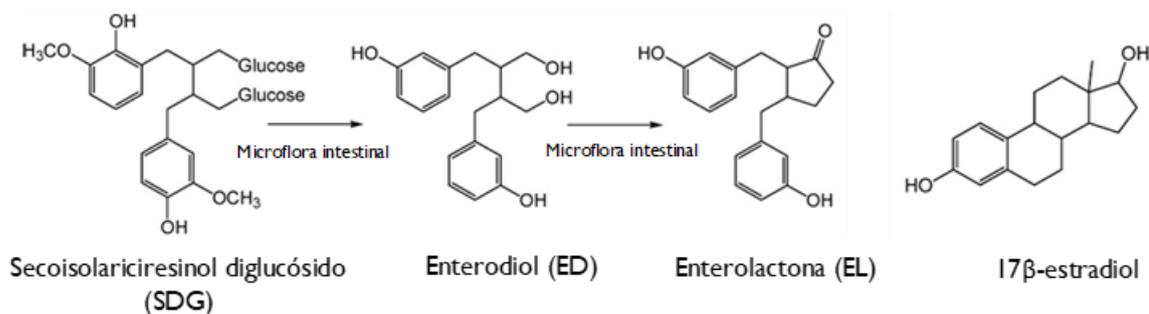


Figura 10 – Metabolização do SDG em enterolactona e estrutura química do 17 β -estradiol.
Adaptado⁴⁸

Efetivamente, a linhaça é uma planta que requer muitos mais ensaios nesta área de tratamento, porém alguns estudos indicam a sua eficácia, como é o exemplo do estudo Colli *et al.* 2012 em que um grupo de mulheres na menopausa a utilizar 1 g de sementes de *L. usitatissimum* (100 mg de SDG), durante 24 semanas, mostra reduzir a intensidade e frequência dos afrontamentos.⁴⁷

No entanto, como na maioria das plantas, a ingestão de sementes de *L. usitatissimum*, também, pode provocar alguns efeitos secundários, sobretudo meteorismo (comum) e reações de hipersensibilidade (muito raramente) e, além disso, pode modificar a absorção de outros medicamentos aquando da sua administração concomitante com uma preparação à base de linhaça. Por esse motivo, a linhaça deve ser tomada 30 minutos a 1 hora antes ou após a ingestão de outros medicamentos.⁴⁹

4.6. *Melissa officinalis* L. (Folhas, Partes aéreas floridas e Óleo essencial)

Melissa officinalis L., mais conhecida por erva-cidreira, é uma planta da família das lamiáceas (*Lamiaceae*) que inclui outras espécies com um vasto interesse medicinal, especialmente devido aos seus óleos essenciais, como a *Mentha piperita* L.; *Rosmarinus officinalis* L. ou a *Salvia officinalis* L.. Nativa da Europa, do Médio Oriente e da região mediterrânea.¹⁶



Figura 11 – Planta *Melissa officinalis* L..
Retirado⁵⁰

Tendo por base a monografia do HPMC da EMA, a erva-cidreira é muito utilizada para o tratamento de sintomas gastrointestinais leves, o alívio de sintomas ligeiros de *stress* mental e na insónia. As partes da planta usadas são as folhas, as partes aéreas floridas e o óleo essencial, uma vez que possuem os componentes responsáveis pelos efeitos terapêuticos da *M. officinalis*.⁵¹

Entre os constituintes destacam-se, essencialmente, dois grandes grupos de compostos, os compostos fenólicos e os terpenos que, tendo em conta as diferentes condições geográficas, climáticas e sazonais, pode existir variação na sua composição. No grupo dos compostos fenólicos encontram-se os ácidos fenólicos (ácido cafeico), ésteres fenólicos (ácido rosmarínico) e flavonóides (quercetina, apigenina e campferol). Os terpenos encontram-se no óleo essencial da *M. officinalis* e são, maioritariamente, os seguintes: aldeídos monoterpénicos (citral e citronelal), monoterpénos (linalol, geraniol, citronelol) e sesquiterpenos (β -cariofileno e germacreno D); para além destes terpenos, esta planta, também, apresenta triterpenos (ácido ursólico e ácido oleico).⁵²

Relembrando a frequência com que, durante a menopausa, as alterações no ritmo circadiano acontecem, alguns estudos foram realizados comprovando a eficácia da erva-cidreira na melhoria da qualidade do sono nestas mulheres, utilizando 500 mg do extrato de *M. officinalis* por dia.⁵³ Isto, deve-se à inibição da atividade da enzima GABA transaminase (GABA-T), ou seja, ao impedimento do catabolismo do GABA, pelos triterpenos e ácido rosmarínico, advindo um incremento dos níveis de GABA no SNC. E, assim, com este aumento a *M. officinalis* exerce o seu efeito ansiolítico.⁵⁴ Os terpenos, incluindo citral, citronelal, geraniol e β -cariofileno também asseguram o efeito ansiolítico.

Pelo relatório de avaliação do HPMC da EMA, a *Melissa officinalis* L. não apresenta qualquer relato de efeitos adversos e ações com outros medicamentos, o que constitui uma excelente vantagem.⁵⁵

4.7. *Salvia officinalis* L. (Folhas e Óleo essencial)

Salvia officinalis L., vulgarmente conhecida apenas por salva, é uma planta família da *Lamiaceae*, nativa do Mediterrâneo e Médio Oriente⁵⁶ e cultivada como erva aromática e para fins medicinais, segundo a monografia da HPMC da EMA, no alívio de problemas de dispepsia (azia e inchaço), suor excessivo, inflamações na boca e garganta e pequenas inflamações da pele.⁵⁷



Figura 12 – *Salvia officinalis* L. Retirado⁵⁸

Os principais constituintes desta planta encontram-se nas folhas e são os ácidos fenólicos (ácido cafeico, clorogénico, elágico e rosmarínico), os flavonóides, nomeadamente flavonas (luteolina-7-glucósido), os terpenos (carnosol, ácido carnósico) e o óleo essencial constituído pelo borneol, cânfora, cariofileno, 1,8-cineol, elemeno, humuleno, ledeno, pineno e tujona⁵⁶. Pela presença destes componentes, a salva, em vários estudos recentes, demonstra que com, apenas, 100 mg de extrato seco de *Salvia officinalis* L., por dia, consegue uma melhoria na qualidade de vida destas mulheres, particularmente na redução da frequência e severidade dos afrontamentos, dos suores noturnos (transpiração excessiva) e da fadiga e, ainda, no aumento da concentração.^{59,60}

Estes resultados podem ser explicados, uma vez que o extrato de *S. officinalis* mostrou competir para a ligação aos recetores muscarínicos (M3), aos adrenérgicos $\alpha 2A$ e ao μ -opióide. A ação antagonista da salva nos recetores M3 e $\alpha 2A$ permite diminuir a transpiração excessiva, característica das mulheres na menopausa, uma vez que estes recetores transmitem diretamente informações nervosas para as glândulas sudoríparas écrinas, responsáveis pela produção do suor com elevado teor de água e, também, usadas na regulação da temperatura corporal.⁶¹

Além disso, estes três tipos de recetores são expressos na região do hipotálamo que controla a termorregulação, no entanto, não se sabe se todos os componentes da salva conseguem atravessar até à corrente sanguínea, mas, sabe-se que, por exemplo, o 1,8-cineol, devido à sua estrutura e tamanho, consegue atingir esta região do hipotálamo e, assim, para além de regular a temperatura corporal, exerce atividade ao nível do SNC, modulando também, o humor. Contudo, o grau de inibição destes recetores depende, sempre, do processo de fabrico e da origem da planta, havendo evidências que há uma melhor atividade em extratos hidroalcoólicos de folhas frescas de *S. officinalis*, em vez de secas.⁶¹

Em termos de efeitos secundários e interações, a salva, ainda, não apresenta dados clínicos que evidenciem a sua existência. No entanto, sabe-se que o uso prolongado de preparações com base no extrato de *S. officinalis*, pode desenvolver convulsões generalizadas.⁶²

4.8. *Trifolium pratense* L. (Capítulo da Flor)

Trifolium pratense L., conhecido por trevo vermelho, nativa da Europa, Ásia Ocidental e noroeste da África, é uma espécie herbácea da família *Fabaceae* muito utilizada na medicina tradicional como antiespasmódico e não com ação estrogénica,



Figura 13 - *Trifolium pratense* L.. Retirado⁶⁵

segundo a monografia da *American Herbal Pharmacopoeia*® (AHP).^{63,64}

No entanto, em termos de composição, apesar da sua semelhança com a soja pela presença da daidzeína e da genisteína, outras duas isoflavonas encontram-se em maior quantidade no *T. pratense*, a formononetina e a biochanina A (Figura 14).⁶⁶ Para além destes isoflavonóides, também existe o coumestrol (Figura 14), um fitoestrogénio que apresenta uma afinidade, semelhante à do 17β-estradiol, para a ligação aos recetores estrogénicos. Esta semelhança permite que o coumestrol mimetize a atividade biológica do 17β-estradiol, ação inferior à dos estrogénios, mas muito superior à das isoflavonas.⁶⁷ Todos estes princípios ativos enunciados encontram-se presentes no capítulo da flor *T. pratense*.

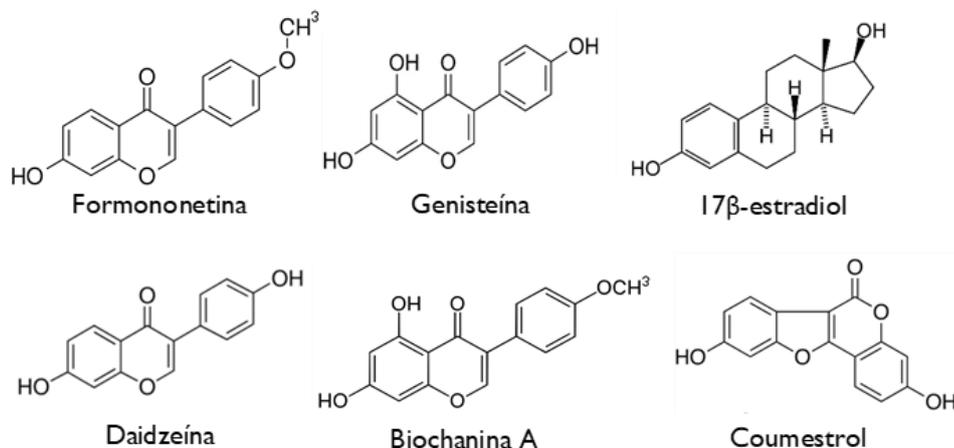


Figura 14 – Estrutura química da daidzeína, genisteína, biochanina A, formononetina, coumestrol e do 17β-estradiol. Adaptado^{68,69}

Assim, acredita-se que são estes fitoestrogénios os responsáveis pela atividade do trevo vermelho no ligeiro alívio dos afrontamentos e dos suores noturnos, devido às suas ações semelhantes ao estrogénio no organismo.

Num ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, diariamente, durante 12 semanas, as mulheres na pós-menopausa do grupo A tomam duas cápsulas, diariamente, em que cada cápsula contém 40 mg de extrato de *T. pratense*, contra 40 mg de placebo do grupo B. Os resultados deste estudo demonstram que no grupo A, a redução da gravidade dos sintomas da menopausa foi superior à do grupo B.⁷⁰ Num outro estudo para avaliar a relação dose/efeito das isoflavonas do *T. pratense*, percebemos que 80 mg de isoflavonas por dia (Promensil®) tem uma maior efetividade e alcançada com maior rapidez do que apenas 40 mg de isoflavonas por dia (Rimostil®).⁷¹

Os estudos realizados para avaliar a tolerabilidade do extrato de *Trifolium pratense* L., demonstram que não há relatos de efeitos adversos associados ao seu uso. No entanto, deve haver alguma precaução na sua utilização devido às interações do trevo vermelho com fármacos metabolizados pelo citocromo P450, uma vez que se sabe que o trevo vermelho tem

a capacidade de inibir a atividade do citocromo P450, podendo ocorrer a acumulação destes fármacos; com anticoagulantes, antiplaquetários e anti-inflamatórios não esteroides, devido à presença da cumarina no trevo vermelho; com o uso concomitante com outras plantas, como por exemplo a *Cimicifuga racemosa* L., o *Humulus lupulus* L., a *Glycine max* L. e o *Thymus vulgaris* L., contraceptivos ou THS, pois as isoflavonas do trevo vermelho possuem afinidade para os ER- α e os ER- β e são capazes de afetar os níveis de GnRH, FSH e LH. Assim, estas alterações podem inibir os efeitos estrogénicos de *Trifolium pratense* L..⁷²

4.9. *Valeriana officinalis* L. (Rizoma)

Valeriana officinalis L., mais conhecida por valeriana, é uma planta nativa da Europa e Ásia, pertence à família *Valerianaceae* e, segundo a monografia do HMPC da EMA, é muito utilizada para alívio da tensão nervosa moderada e dos distúrbios do sono.⁷³



Figura 14 - *Valeriana officinalis* L.. Retirado⁷⁴

A parte da planta utilizada é o rizoma que possui na sua composição sesquiterpenos (ácido valerénico), iridóides (valtrato), ácido gama-aminobutírico (GABA), óleo essencial e flavonóides (apigenina). Os níveis destes constituintes variam, dependendo de quando as plantas são colhidas, o que provoca uma elevada variabilidade na composição das preparações de *Valeriana officinalis* L. existentes.

Uma das explicações possíveis para o efeito sedativo desta planta centra-se no incremento dos níveis de GABA na fenda sináptica, pelo aumento da secreção e/ou inibição da recaptação deste neurotransmissor. Para além disso, sabe-se que o ácido valerénico inibe a GABA transaminase (GABA-T), responsável pela degradação do ácido gama-aminobutírico. E assim, os níveis elevados de ácido gama-aminobutírico contribuem para a inibição da atividade do SNC. Também pode ser sugerido que a quantidade de ácido gama-aminobutírico presente na valeriana contribua para os efeitos sedativos da valeriana, mas é questionável, uma vez que se desconhece se o GABA atravessa a barreira hematoencefálica. Outro mecanismo prende-se na capacidade da valeriana se ligar à subunidade β do recetor GABA-A e potencializar a ligação do GABA, promovendo um maior movimento do ião cloreto no neurónio. Isto, promove a hiperpolarização do neurónio, suprimindo o SNC.⁷⁵

Assim, tendo em consideração que a insónia em mulheres na menopausa é um sintoma muito recorrente, muitos são os estudos que demonstram esta eficácia do extrato de *V. officinalis*.⁷⁶ Para além da insónia, outros estudos apontam o efeito desta planta no tratamento dos afrontamentos, como é o exemplo de um estudo randomizado, triplo-cego e controlado

por placebo em que a toma de uma cápsula de 530 mg de valeriana duas vezes por dia, durante 2 meses, demonstrou a redução da frequência e da severidade dos afrontamentos.⁷⁷

Embora a valeriana apresente benefícios no período da menopausa, possui alguns relatos de efeitos adversos, como dor de cabeça, ressaca matinal, problemas gastrointestinais (diarreia), sonolência, depressão, irritabilidade, tontura e náuseas, e é contra-indicada em mulheres com hipersensibilidade aos princípios ativos desta planta.⁷⁸

Contudo, vários estudos elucidam que a *Valeriana officinalis* L. utilizada em associação com outras plantas tem uma eficácia terapêutica superior ao seu uso em monoterapia, particularmente com a *Melissa officinalis* L. e o *Humulus lupulus* L..^{79,80}

5. Produtos comercializados

Atualmente, existem no mercado farmacêutico diversas alternativas às terapêuticas convencionais, particularmente suplementos alimentares e medicamentos à base de plantas.

Os suplementos alimentares para serem comercializados devem respeitar a Diretiva Europeia nº 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 10 de Junho de 2002.⁸¹ No seguimento desta diretiva, pelo Decreto-Lei n.º 118/2015 entende-se por suplementos alimentares “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico” e podem considerar-se três grupos: vitaminas e minerais, plantas e extratos botânicos e outras substâncias. Ao contrário dos medicamentos, a colocação no mercado deve ser precedida, apenas, de uma notificação à Autoridade Competente, a DGAV (Direção Geral de Alimentação e Veterinária), e não é necessário a apresentação de ensaios de segurança.⁸²

De acordo com o Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto, entende-se por medicamento à base de plantas, “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”.⁸³

Alguns exemplos de suplementos alimentares existentes no mercado farmacêutico Português para o alívio dos sintomas mais comuns da menopausa encontram-se apresentados na Tabela I.

Tabela I: Exemplos de suplementos alimentares, a sua composição e posologia recomendada.

Suplemento alimentar	Laboratório	Composição	Posologia
ESTROSIL® 	Silfarmaplus	Cada comprimido: Isoflavona de soja – 100 mg Lúpulo – 50 mg	1 comprimido por dia
ADVANCIS® GENIPAUSA FORTE 	Advancis	Cada cápsula: Isoflavonas de Soja – 100 mg [Genisteína – 20 mg] Lúpulo – 50 mg	1 cápsula por dia
MENOZEN MT® 	Nutrasanus	Cada cápsula: Lúpulo – 30 mg Hiperício – 50 mg Cimicifuga – 10 mg Hipericina – 0,15 mg	1 cápsula duas vezes por dia

Também existem medicamentos não sujeitos a receita médica, Ellecerene® e Femmlux®, que adquiriram Autorização de Introdução no Mercado este ano em Portugal e como tal poderão vir a ser comercializados num futuro próximo. Têm indicação terapêutica no “alívio dos sintomas da menopausa, como afrontamentos e sudação intensa”. Nas suas composições encontram-se 6,5 mg de extrato de rizoma da *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., sendo recomendado a toma de um comprimido por dia, preferencialmente sempre à mesma hora.

6. Aconselhamento Farmacêutico

O farmacêutico tem um papel muito ativo e crucial no aconselhamento de algumas plantas medicinais que podem contribuir para atenuar os sinais e sintomas e fazer com que estas mulheres tenham um dia a dia com mais bem-estar.

Para além disso, alguns dos cuidados a adotar são a alimentação equilibrada rica em fruta, legumes e cereais integrais, a prática de exercício físico regularmente e não fumar. Também é de extrema importância realizar periodicamente *check-ups* para o despiste de situações como a diabetes, hipertensão, alterações na tiroide, colesterol, triglicéridos e, ainda, efetuar uma vigilância ginecológica e mamária.

Detalhadamente, para um melhor controlo das irregularidades nos ciclos menstruais e perceber em que fase se encontra, ajuda o registo das datas. De modo a diminuir os sintomas vasomotores recomenda-se uma menor ingestão de café, álcool e comida condimentada, beber muita água e usar roupa leve e fresca. Para as perturbações do sono o conselho passa

por repousar, fazer um horário de sono regular, evitar o consumo de álcool, cafeína e nicotina. A prática de, pelo menos, 30 minutos de exercício físico também é essencial para abrandar a ansiedade e as mudanças de humor.

Tendo em conta o acima mencionado percebemos que o farmacêutico, sobretudo ao nível da farmácia comunitária, tem um papel de extrema importância no aconselhamento na área da menopausa, podendo associar e conjugar os produtos disponíveis à base de plantas, como alternativa aos medicamentos existentes, a medidas não farmacológicas.

7. Conclusão

Ao atingir a menopausa e com o aparecimento de todos os sintomas associados a esta etapa da vida, as mulheres vêm a sua qualidade de vida fortemente afetada. Posto isto, há uma tendência natural para recorrer à THS, no entanto, nem sempre é efetiva e os riscos associados a esta terapêutica são vários.

Como abordado ao longo de toda a monografia verificamos que existem plantas medicinais como alternativas terapêuticas viáveis para amenizar os vários sintomas decorrentes da menopausa. Todas as plantas que apresentei ainda se encontram em estudo e em ensaios clínicos. No entanto, os resultados até agora existentes são bastantes encorajadores e revelam o forte potencial destas plantas medicinais, nomeadamente de alguns dos seus constituintes ativos, no alívio de sintomas como o distúrbio do sono e os afrontamentos.

Deste modo, tudo indica que iremos dispor de mais alternativas à THS, sobretudo produtos à base de plantas medicinais com maior efetividade e segurança.

Contudo, é de realçar o papel do farmacêutico nesta área ser cada vez mais importante, dado que dispõe de vários produtos à base de plantas para o alívio dos sintomas decorrentes da menopausa e dos conhecimentos para um aconselhamento farmacêutico excecional, de modo a aumentar a qualidade de vida destas mulheres.

8. Bibliografia

1. Sociedade Portuguesa de Ginecologia - **Consenso Nacional sobre Menopausa**. SPG. (2016).
2. FURTADO, J., TAVARES, A., LOMBA, C. MORENO, T. - **Menopausa - Conceitos e Estratégias**. Associação Regional de Saúde do Norte. (2011).
3. RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M., FLOWER, R.J., HENDERSON, G. - **Rang & Dale. Farmacologia**. Em . 8ª ed. Rio de Janeiro : Elsevier, (2016). ISBN 978-85-352-8343-3. P. 425–433.
4. **Menopausa** - [Acedido a 16 de abril de 2020]. Disponível em :<http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/womens-health/menopause/>
5. TAKAHASHI, T.A., JOHNSON, K.M. - **Menopause**. Medical Clinics of North America. 99:3 (2015) 521–534. Doi: 10.1016/j.mcna.2015.01.006.
6. BELCHETZ, P. - **Endocrinology of the menopause**. Practitioner. 234:1488 (1990) 491–493. Doi: 10.1016/s0022-3999(03)00484-7.
7. O’NEILL, S., EDEN, J. - **The pathophysiology of menopausal symptoms**. Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine. 27:10 (2017) 303–310. Doi: 10.1016/j.ogrm.2017.07.002.
8. **The Three Stages of Menopause and Bio-identical Hormones - Pro-Pell Therapy Program** - [Acedido a 16 de abril de 2020]. Disponível em: <https://propelltherapy.com/the-three-stages-of-menopause-and-bio-identical-hormones/>
9. ANTUNES, S., MARCELINO, O., AGUIAR, T. - **Fisiopatologia da menopausa**. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. ISSN 2182-5173. 19:4 (2003) 353–357.
10. RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M., FLOWER, R.J., HENDERSON, G. - **Rang & Dale. Farmacologia**. Em . 8ª ed. Rio de Janeiro : Elsevier, (2016). ISBN 978-85-352-8343-3. P. 467–476.
11. LEE, J., HAN, Y., CHO, H.H., KIM, M. - **Sleep Disorders and Menopause**. Journal of Menopausal Medicine. 25:2 (2019) 83. Doi: 10.6118/jmm.19192.

12. JEHAN, S., JEAN-LOUIS, G., ZIZI, F., AUGUSTE, E., PANDI-PERUMAL, S.R., GUPTA, R., ATTARIAN, H., MCFARLANE, S.I., HARDELAND, R., BRZEZINSKI, A. - **Sleep, melatonin, and the menopausal transition: What are the links?** Sleep Science. 10:1 (2017) 11–18. Doi: 10.5935/1984-0063.20170003.
13. RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M., FLOWER, R.J., HENDERSON, G. - **Rang & Dale. Farmacologia.** Em . 8ª ed. Rio de Janeiro : Elsevier, (2016). ISBN 978-85-352-8343-3. P. 462.
14. O’NEILL, S., EDEN, J. - **The pathophysiology of menopausal symptoms.** Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine. 27:10 (2017) 303–310. Doi: 10.1016/j.ogrm.2017.07.002.
15. PATERNI, I., GRANCHI, C.; KATZENELLENBOGEN, J.A., MINUTOLO, F. - **Estrogen receptors alpha (er α) and beta (er β): Subtype-selective ligands and clinical potential.** Steroids. 90:(2014) 13–29. Doi: 10.1016/j.steroids.2014.06.012.
16. GODA, Y.; ANJIKI, N.; KAWAHARA, N. - **Herbal medicines.** Biochemical Sensors: Mimicking Gustatory and Olfactory Senses. (2013). 205–229. Doi: 10.4032/9789814303422.
17. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) - **European Union herbal monograph on Cimicifuga racemosa (L .) Nutt ., rhizoma Final.** September 2009 (2018).
18. **Black Cohosh | herbazest** - [Acedido a 4 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.herbazest.com/herbs/black-cohosh>
19. RHYU, M.R., LU, J., WEBSTER, D.E., FABRICANT, D.S., FARNSWORTH, N.R., WANG, Z.J. - **Black cohosh (Actaea racemosa, Cimicifuga racemosa) behaves as a mixed competitive ligand and partial agonist at the human μ opiate receptor.** Journal of Agricultural and Food Chemistry. 54:26 (2006) 9852–9857. Doi: 10.1021/jf062808u.
20. BAI, W., ZEPELIN, H.H.H., WANG, S., ZHENG, S., LIU, J., ZHANG, Z., GENG, L., HU, L., CHUNFENG, J., LISKE, E. - **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. ISSN 03785122. 58:1 (2007) 31–41. Doi: 10.1016/j.maturitas.2007.04.009.

21. CLAESON, R.P.; SVEDLUND, E.E. - **Assessment report on Glycine max (L.) Merr., semen.** 44:June (2018).
22. **Network Status - soy network switzerland** - [Acedido a 5 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.sojanetzwerk.ch/en/network-status/>
23. PILSAKOVÁ, L.; RIECANSKÝ, I.; JAGLA, F. - **The physiological actions of isoflavone phytoestrogens.** *Physiological Research.* 59:5 (2010) 651–664.
24. HAIRI, H.A. SHUID, A.N. IBRAHIM, N.I. JAMAL, J.A. MOHAMED, N., MOHAMED, I.N. - **The Effects and Action Mechanisms of Phytoestrogens on Vasomotor Symptoms During Menopausal Transition: Thermoregulatory Mechanism.** *Current Drug Targets.* 20:2 (2017) 192–200. Doi: 10.2174/1389450118666170816123740.
25. NAHAS, E.A.P., NAHAS-NETO, J., ORSATTI, F.L., CARVALHO, E.P., OLIVEIRA, M.L.C.S., DIAS, R. - **Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study.** *Maturitas.* 58:3 (2007) 249–258. Doi: 10.1016/j.maturitas.2007.08.012.
26. LIMA, S.M.R.R., BERNARDO, B.F.A., YAMADA, S.S., REIS, B.F., SILVA, G.M.D., GALVÃO, M.A.L. - **Effects of Glycine max (L.) Merr. Soy isoflavone vaginal gel on epithelium morphology and estrogen receptor expression in postmenopausal women: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Maturitas.* ISSN 03785122. 78:3 (2014) 205–211. Doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.007.
27. LIMA, N. - **Varfarina: Uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas.** *Revista Portuguesa de Clínica Geral.* 24:4 (2008) 475–482. Doi: 10.32385/rpmgf.v24i4.10527.
28. **Humulus lupulus** - [Acedido a 9 de abril de 2020]. Disponível em: <http://www.missouri-botanicalgarden.org/plantfinder/plantfinderdetails.aspx?Kempercode=f191>
29. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) - **Community herbal monograph on Humulus lupulus L., flos.** European Medicines Agency. 44:May (2014) 0–6.
30. **Jardim Botânico UTAD | Humulus lupulus** - [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível em: https://jb.utad.pt/especie/Humulus_lupulus
31. **Hop Anatomy and Chemistry 101** - [Acedido a 5 de maio de 2020]. Disponível em: [http://bioweb.uwlax.edu/bio203/s2009/sewalish_andr/Humulus_Lupulus - Common Hops/Hop Anatomy and Chemistry 101.html](http://bioweb.uwlax.edu/bio203/s2009/sewalish_andr/Humulus_Lupulus_-_Common_Hops/Hop_Anatomy_and_Chemistry_101.html)

32. **Hopping into your own craft beer: the chemistry of picking good hops** | - [Acedido a 5 de maio de 2020]. Disponível em: <https://sites.evergreen.edu/plantchemeco/hopping-into-your-own-craft-beer-the-chemistry-of-picking-good-hops/>
33. CHADWICK, L.R., PAULI, G.F., FARNSWORTH, N.R. - **The pharmacognosy of *Humulus lupulus* L. (hops) with an emphasis on estrogenic properties.** *Phytomedicine*. 13:1–2 (2006) 119–131. Doi: 10.1016/j.phymed.2004.07.006.
34. WYK, B.E.V., WINK, M. - **Medical Plants of the World.** ISBN 978-1-920217-52-5.
35. AGHAMIRI, V., MIRGHAFOURVAND, M., MOHAMMAD-ALIZADEH, S.C, NAZEMIYEH, H. - **The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) On early menopausal symptoms and hot flashes: A randomized placebo-controlled trial.** *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 23:(2016) 130–135. Doi: 10.1016/j.ctcp.2015.05.001.
36. VLIETINCK, A.J. - **Assessment Report on *Humulus Lupulus* L., Flos.** European Medicines Agency. 44:May (2014) 1–38.
37. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) - **Community Herbal Monograph on *Hypericum Perforatum* L., Herba (Well-established medicinal use).** *Reproduction*. November (2009) 1–9. Doi: EMA/HMPC/101304/2008.
38. **Jardim Botânico UTAD | *Hypericum perforatum* subesp. *Perforatum*** - [Acedido a 6 de maio de 2020]. Disponível em: https://jb.utad.pt/especie/Hypericum_perforatum_subesp_perforatum
39. BUSTI, A.J., HERRINGTON, J.D., NUZMAN, D.S. - **The Mechanism of Action of St. John’s wort (*Hypericum perforatum*) in the Treatment of Depression** [Acedido a 3 de Abril de 2020]. Disponível em: <https://www.ebmconsult.com/articles/herbal-supplement-st-john-wort-hypericum-perforatum-mechanism-depression>
40. EATEMADNIA, A., ANSARI, S., ABEDI, P., NAJAR, S. - **The effect of *Hypericum perforatum* on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial.** *Complementary Therapies in Medicine*. 45:(2019) 109–113. Doi: 10.1016/j.ctim.2019.05.028.
41. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) - **Assessment report on *Hypericum perforatum*.** European medicines agency. *Evaluation of Medicines for Human Use*. 44:November (2009) 1–77.

42. NG, Q., VENKATANARAYANAN, N., HO, C.Y.X. - **Clinical use of Hypericum perforatum (St John’s wort) in depression: A meta-analysis.** Journal of Affective Disorders. 210:(2017) 211–221. Doi: 10.1016/j.jad.2016.12.048.
43. UEBELHACK, R., BLOHMER, J.U., GRAUBAUM, H.J., BUSCH, R., GRUENWALD, J., WERNECKE, K.D. - **Black cohosh and st. John’s wort for climacteric complaints: A randomized trial.** Obstetrics and Gynecology. 107:2 (2006) 247–255. Doi: 10.1097/01.AOG.0000196504.49378.83.
44. **Plantas** - [Acedido a 8 de abril de 2020]. Disponível em: <http://www3.uma.pt/biopolis/planta.php?Id=94>
45. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) - **European Union herbal monograph on Linum usitatissimum L., semen.** 44:September 2005 (2005) 0–7.
46. **Soria Natural®** - [Acedido a 7 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.sorianatural.es/>
47. COLLI, M.C. BRACHT, A. SOARES, A.A. DE OLIVEIRA, A.L. BÔER, C.G. DE SOUZA, C.G.M. PERALTA, R.M. - **Evaluation of the efficacy of flaxseed meal and flaxseed extract in reducing menopausal symptoms.** Journal of Medicinal Food. 15:9 (2012) 840–845. Doi: 10.1089/jmf.2011.0228.
48. CHEN, J., HUI, E., IP, T., THOMPSON, L.U. - **Dietary flaxseed enhances the inhibitory effect of tamoxifen on the growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) in nude mice.** Clinical Cancer Research. 10:22 (2004) 7703–7711. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1130.
49. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) - **Assessment report on Linum usitatissimum L., semen.** 44:October (2015) 1–59.
50. **Erva-cidreira - Melissa officinalis - Jardineiro.net** - [Acedido a 6 de Maio de 2020]. Disponível em: <https://www.jardineiro.net/plantas/erva-cidreira-melissa-officinalis.html>
51. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) - **Community herbal monograph on Melissa officinalis L., folium.** Community herbal monograph. 44:May (2013) 1–7.
52. SHAKERI, A., SAHEBKAR, A., JAVADI, B. - **Melissa officinalis L. - A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology.** Journal of Ethnopharmacology. 188:2016. 204–228. Doi: 10.1016/j.jep.2016.05.010.

53. TAAVONI, S., EKBATANI, N., HAGHANI, H. – **Menopausal sleep disorder and use of lemon balm: a triple blind randomized control trial.** *European Psychiatry.* 29:2014. 1. Doi: 10.1016/s0924-9338(14)77615-1.
54. CASES, J., IBARRA, A., FEUILLÈRE, N., ROLLER, M., SUKKAR, S.G. - **Pilot trial of *Melissa officinalis* L. Leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances.** *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism.* 4:3 (2011) 211–218. Doi: 10.1007/s12349-010-0045-4.
55. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) - **Assessment report on *Melissa officinalis* L., folium.** European Medicines Agency. 44:May (2013) 1–20.
56. GHORBANI, A., ESMAELIZADEH, M. - **Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components.** *Journal of Traditional and Complementary Medicine.* 7:4 (2017) 433–440. Doi: 10.1016/j.jtcme.2016.12.014.
57. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) - **EMA-Salvia monograph.** 44:September 2016 (2016).
58. ***Salvia officinalis* - Monaco Nature Encyclopedia** - [Acedido a 11 de Maio de 2020]. Disponível em: <https://www.monaconatureencyclopedia.com/salvia-officinalis/?Lang=en>
59. RAD, S., FOROUHARI, S., DEHAGHANI, A.S., SAYADI, M., ASADI, M. - **The effect of salvia officinalis tablet on hot flashes, night sweating, and estradiol hormone in postmenopausal women.** *International Journal of Medical Research & Health Sciences.* 5:2016) 257–263.
60. DADFAR, F., BAMDAD, K. - **The effect of *Salvia officinalis* extract on the menopausal symptoms in postmenopausal women: An RCT.** *International Journal of Reproductive biomedicine.* 17:4 (2019) 287. Doi: 10.18502/ijrm.v17i4.4555.
61. TOBER, C., SCHOOP, R. - **Modulation of neurological pathways by *Salvia officinalis* and its dependence on manufacturing process and plant parts used.** *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 19:1 (2019). Doi: 10.1186/s12906-019-2549-x.
62. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) - **Assessment report on *Salvia officinalis* L., folium and *Salvia officinalis* L., aetheroleum** - EMA/HMPC/150801/2015. European Medicines Agency. 44:September 2016 (2016).

63. GELLER, S.E., STUDEE, L. - **Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: What works, what does not.** *Journal of Women’s Health*. 14:7 (2005) 634–649. Doi: 10.1089/jwh.2005.14.634.
64. ROMM, A., STOCKBRIDGE, W., SWISHER, D., SCOTTS, M.A. - **Red Clover Flowering Tops, Aerial Parts, and Dry Extracts.** [Acedido a 28 de Junho de 2020]. Disponível em: www.herbal-ahp.org.
65. **Trifolium pratense L. | Plants of the World Online | Kew Science** - [Acedido a 11 de maio de 2020]. Disponível em: <http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:523575-1>
66. GELLER, S.E., STUDEE, L. - **Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: What works, what does not.** *Journal of Women’s Health*. 14:7 (2005) 634–649. Doi: 10.1089/jwh.2005.14.634.
67. KUIPER, G.G.J.M., LEMMEN, J.G., CARLSSON, B., CORTON, J.C., SAFE, S.H., VAN DER SAAG, P.T., VAN DER BURG, B., GUSTAFSSON, J. - **Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β .** *Endocrinology*. ISSN 00137227. 139:10 (1998) 4252–4263. Doi: 10.1210/endo.139.10.6216.
68. TAUJENIS, L., PADARAUSKAS, A., CESEVICIENE, J., LEMEŽIENĖ, N., BUTKUTĖ, B. - **Determination of coumestrol in lucerne by ultra-high pressure liquid chromatography–mass spectrometry** (2016). *Chemija*. 27. 60-64.
69. MELCHIOR, E., MYER, P. - **Fescue toxicosis and its influence on the rumen microbiome: Mitigation of production losses through clover isoflavones.** (2018). *Journal of Applied Animal Research*. 46. 1280-1288. 10.1080/09712119.2018.1496920.
70. SHAKERI, F., TAAVONI, S., GOUSHEGIR, A., HAGHANI, H. - **Effectiveness of red clover in alleviating menopausal symptoms: A 12-week randomized, controlled trial.** *Climacteric*. ISSN 14730804. 18:4 (2015) 568–573. Doi: 10.3109/13697137.2014.999660.
71. TICE, J.A., ETTINGER, B., ENSRUD, K., WALLACE, R., BLACKWELL, T., CUMMINGS, S.R. - **Phytoestrogen Supplements for the Treatment of Hot Flashes: The Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: A Randomized Controlled Trial.** *Journal of the American Medical Association*. ISSN 00987484. 290:2 (2003) 207–214. Doi: 10.1001/jama.290.2.207.

72. NELSEN, J., BARRETTE, E.P., TSOURONIS, C., BASCH, S., BENT, S., ULBRICHT, C., SOLLARS, D., ROGERS, A., HASHMI, S., BASCH, E. - **Red clover (*Trifolium pratense*) monograph: A clinical decision support tool.** Journal of Herbal Pharmacotherapy. 2:3 (2002) 49–72. Doi: 10.1300/J157v02n03_06.
73. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) - **European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., flos.** European Medicines Agency. 31:February (2016) 1–9.
74. **Jardim Botânico UTAD | *Valeriana officinalis*** - [Acedido a 5 de agosto de 2020]. Disponível em: https://jb.utad.pt/especie/Valeriana_officialis
75. BUSTI, A.J. - **The Mechanism of Action for Valerian (*Valeriana officinalis*) In the Treatment of Insomnia.** [Acedido a 3 de Abril de 2020]. Disponível em: https://www.ebmconsult.com/articles/valerian-valeriana-officialis-treating-insomnia-sleep?Action=search&search_box=MECANISM OF ACTION VALERIANA &search_within=&type_of_search=&onetimeadvanced=auto
76. ATTARIAN, H., HACHUL, H., GUTTUSO, T., PHILLIPS, B. - **Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: Evaluation of literature.** Menopause. 22:6 (2015) 674–684. Doi: 10.1097/GME.0000000000000348.
77. JENABI, E., SHOBEIRI, F., HAZAVEHEI, S.M.M., ROSHANAELI, G. - **The effect of Valerian on the severity and frequency of hot flashes: A triple-blind randomized clinical trial.** Women and Health. ISSN 15410331. 58:3 (2018) 297–304. Doi: 10.1080/03630242.2017.1296058.
78. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) - **European Medicines Agency Monographs. Herbal medicines for human use. *Valeriana officinalis* L., radix and *Valeriana officinalis* L., aetheroleum.** 44:February (2016) 1–67.
79. TAAVONI, S., NAZEM E.N., HAGHANI, H. - **Valerian/lemon balm use for sleep disorders during menopause.** Complementary Therapies in Clinical Practice. 19:4 (2013) 193–196. Doi: 10.1016/j.ctcp.2013.07.002.
80. KOETTER, U., SCHRADER, E., KÄUFELER, R., BRATTSTRÖM, A. - **A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder.** Phytotherapy Research. 21:9 (2007) 847–851. Doi: 10.1002/ptr.2167.

81. Parlamento Europeu, Comissão Europeia - **Directiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 10 de Junho de 2002**. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 45:183 (2002) 51–57.
82. Ministério da Saúde - **Decreto-Lei 118/2015, 2015-06-23 - DRE** [Acedido a 10 de maio de 2020]. Disponível em: <https://dre.pt/home/-/dre/67541745/details/maximized>
83. Ministério da Saúde - **Decreto-Lei 176/2006, 2006-08-30 - DRE** [Acedido a 10 de maio de 2020]. Disponível em: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/540387/details/maximized>