

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Menopausa: uso de medicamentos à base de plantas

Mariana de Almeida Oliveira

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Menopausa: uso de medicamentos à base de plantas

Mariana de Almeida Oliveira

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Professora Generosa Teixeira

2017

Agradecimentos

Finalizada mais uma etapa do meu percurso, gostaria de expressar o meu agradecimento e reconhecimento especial a todas as pessoas e amigos que colaboraram e constituíram, de alguma forma, para a concretização deste trabalho:

- À Professora Generosa Teixeira, pelo seu fantástico trabalho de orientação, disponibilidade, ensinamentos e conselhos valiosos dados ao longo da elaboração desta monografia;
- A toda a equipa da Farmácia Exposul, destacando a Doutora Joana Borrvalho, pela orientação e amizade, por tudo o que me ensinou, sempre pronta a esclarecer todas as minhas dúvidas;
- Aos meus pais e à minha irmã, que nunca me deixaram de apoiar em todas as fases do meu percurso, sem eles não seria possível;
- Ao Nuno, por estar sempre presente, pelo carinho, compreensão e sobretudo por me dar força em todos os momentos;
- Aos meus amigos, Rita Carvalho, Catarina Marouço, Teresa Maltez, Mónica Costa, Miguel Simões e David Inverno, por toda a amizade e companheirismo que demonstraram ao longo de todos estes anos, sempre disponíveis a ajudar.

Resumo

A menopausa é um processo biológico natural da vida da mulher que ocorre na meia-idade. Os principais sintomas são afrontamentos, osteoporose e alterações vaginais e estão diretamente relacionados com a diminuição da produção hormonal. O aparecimento destes sintomas leva, normalmente, a mulher a recorrer a apoio médico especializado. Atualmente a terapêutica hormonal de substituição (THS) é uma opção capaz de auxiliar no alívio da sintomatologia, possibilitando o restabelecimento do equilíbrio hormonal. No entanto, apesar de vantajosa, esta pode acarretar efeitos secundários a longo prazo, particularizando, o risco elevado de desenvolvimento de neoplasias da mama e cólon, acidentes tromboembólicos, entre outros. Devido aos efeitos prejudiciais provocados pela THS, o uso da mesma começou a ser questionado havendo a necessidade de procura de alternativas. A observação e o estudo de casos de mulheres asiáticas, cuja alimentação é tradicionalmente rica em fitoestrogénios, como é o caso da soja e seus derivados, mostraram a fraca incidência de sintomas típicos da menopausa. Estes dados parecem apontar para a importância e efeitos positivos de uma alimentação rica em fitoestrogénios sobre os sintomas da menopausa. Os fitoestrogénios são compostos de origem vegetal, de estrutura semelhante à do estrogénio 17(β -estradiol (E2)), o que lhe confere ligação aos recetores dos estrogénios no organismo humano. Existem distintas categorias de fitoestrogénios, sendo 3 as principais: isoflavonas, cumestanos e linhanos. Estes compostos também podem ser encontrados em alimentos tradicionalmente incluídos na dieta ocidental, como bróculos, feijão soja, entre outros. O interesse pelos fitoestrogénios tem aumentado, de forma a esclarecer os benefícios da sua utilização prolongada. O farmacêutico desempenha um papel importante nesta área, dado que deve aconselhar uma alimentação correta e equilibrada, e esclarecer qualquer dúvida que possa surgir por parte da mulher.

Abstract

The menopause is a biological natural process in women's life, which occurs at middle age. The main symptoms are flushing, osteoporosis and vaginal changes, and are directly linked with the reduction of hormonal production. The appearing of these symptoms, normally make women go to a specialised doctor. Nowadays, hormone replacement therapy (HRT) is a capable option to help on the relief of the symptomatology, restoring the hormonal balance. However, although its benefits, this therapy may cause side effects on the long term, for instance the high risk of developing breast and colon neoplasms, thromboembolic events, among others. Due to the harmful effects made by HRT, its application began to be questioned, and it has been the need to look for alternatives. The observation and the study of Asian women cases, whose diet is traditionally rich in phytoestrogen, like soy and their derivatives, showed the low incidence of menopause typical symptoms. These data seem to point out the importance and positive effects of phytoestrogen rich diet, into menopause symptoms. The phytoestrogens are compounds of vegetable origin, whose structure is similar to estrogen 17 (β -estradiol (E2)), which confers the link to the estrogen receptors in human organism. There are different categories of phytoestrogen, and these are the main 3 : isoflavones, comestans and lignans. These compounds can also be found in some food, included in the traditional occidental diet, such as broccoli, soy bean, among others. The interest for phytoestrogen has been increasing, to clarify the benefits of its long-term usage. The pharmacist plays an important role in this matter, because he should advise to a correct and balanced diet, and clarify any doubt that may appear from a woman.

Índice

1. Introdução	14
2. Materiais e métodos	16
3. Menopausa: origem e diagnóstico	17
3.1. Perda da função ovárica - Climatério.....	18
3.1.1. Sintomas Vasomotores.....	20
3.1.2. Irregularidades menstruais.....	20
3.1.3. Alterações ao nível do humor e do sono	21
3.1.4 Distúrbios Vaginais	21
3.1.5. Perturbações urinárias	22
3.1.6 Osteoporose	22
3.1.7. Alterações ovarianas	24
4. Terapêutica de Substituição Hormonal (TSH)	24
4.1. Principais Grupos Farmacológicos usados na THS.....	25
4.1.1. Estrogénios.....	26
4.1.2. Progestativos isolados cíclicos ou contínuos	27
4.1.3. Estroprogestativos cíclicos.....	28
4.1.4. Estroprogestativos contínuos.....	28
4.1.5. Tibolona.....	29
4.1.6. Raloxifeno.....	30
4.1.7. Bifosfonatos.....	30
4.1.8. Antidepressivos.....	30
4.2. Benefícios da THS	31
4.2.1. Sintomas vasomotores.....	31
4.2.2. Atrofia urogenital.....	31
4.2.3. Osteoporose	31
4.2.4. Alterações Cognitivas	32
4.2.5. Sistema Cardiovascular	32
4.3. Riscos associados à terapêutica hormonal de substituição	32

4.3.1. Doença tromboembólica e Cardíaca	33
4.3.2. Neoplasias	33
5. Alternativa à terapêutica hormonal de substituição: Fitoestrogénios	33
5.1. Classificação de fitoestrogénios	34
5.1.1. Isoflavonas.....	34
5.1.2. Importância do Metabolito Equol.....	36
5.1.3. Cumestanos.....	36
5.1.4. Linhanos	37
5.2. Biodisponibilidade dos Fitoestrogénios.....	37
5.3. Mecanismo de ação	38
5.4. Benefícios dos Fitoestrogénios na menopausa	38
5.5. Principais Riscos associados aos fitoestrogénios.....	39
6. Principais grupos de alimentos contendo Fitoestrogénios.....	39
6.1. Frutos Secos: Pistácio.....	40
6.2. Soja e derivados: Feijão Soja.....	41
6.3. Legumes: Brócolos.....	43
6.5. Bebidas: Chá Verde	45
7. Conclusão	47
8. Referências Bibliográficas	49

Índice de Figuras

Figura 1. Estrutura química do 17- β -Estradiol (E2). Adaptado de: (5)	26
Figura 2. Estrutura química das duas isoflavonas com maior importância estrogénica (genisteína e daidzeína). Adaptado de: (7)	35
Figura 3. Estrutura química do cumestrol. Adaptado de: (7).....	36
Figura 4. Representação esquemática da reação de formação do enterodiol e enterolactona, a partir dos precursores metaresinol e secoisolariciresinol. Adaptado de: (7)	37
Figura 5. Pistácio. Adaptado de: (38)	40
Figura 6. Feijão Soja. Adaptado de: (40).....	41
Figura 7. Brócolos. Adaptado de: (45).....	43
Figura 8. Damasco. Adaptado de: (49)	44
Figura 9. Chá verde. Adaptado de: (54)	45
Figura 10. Chá Gorreana. Adaptado de: (54)	46

Índice de Tabelas

Tabela 1. Diferentes "degraus" da vida da Mulher. Adaptado de: (4).....	19
Tabela 2. Fatores de risco para Osteoporose. Adaptado de: (4)	23
Tabela 3. Diferentes tipos de hormonas e respetivas especialidades farmacêuticas e suas aplicações. Adaptado de: (3)(4).....	29
Tabela 4. Grupos de Alimentos e respetivos exemplos. Adaptado de: (32)	40
Tabela 5. Componentes nutricionais maioritários equivalentes a 100g de pistácio. Adaptado de:(32)(35).....	41
Tabela 6. Componentes maioritários, equivalente a 100g de soja. Adaptado de: (41) (42)	42
Tabela 7. Componentes maioritários, equivalente a 100g de brócolos. Adaptado de: (43)(44).....	43
Tabela 8. Componentes maioritários, equivalente a 100g de damasco. Adaptado de: (51)	45
Tabela 9. Componentes maioritários, equivalente a 100g de chá verde. Adaptado de: (55)(56).....	46

Abreviaturas

EMAS	European Menopause and Andropause Society
NAMS	North American Menopause Society
THS	Terapia Hormonal de Substituição
E2	17- β -Estradiol
FSH	Follicle-stimulating hormone
HDL	High-density lipoprotein
LDL	Low-density lipoprotein
EUA	Estados Unidos da América
WHI	Women's Health Initiative
ER	Estrogen receptor
E2	17- β -Estradiol
SNC	Sistema Nervoso Central
SHBG	Sex hormone-binding globulin
FDA	Food and Drug Administration
BF's	Bifosfonatos
ERE	Elementos de resposta ao estrogénio

1.Introdução

A Menopausa é um processo biológico que faz parte do envelhecimento da Mulher. Define-se como o período de vida em que ocorre perda da função ovárica, colmatando no fim da menstruação e como tal, no fim da sua vida reprodutiva.

Dados oficiais de 2015, confirmam que com o passar dos anos a esperança de vida continua a aumentar situando-se no caso da Mulher para além dos 80. Permitindo concluir que as Mulheres vivem cerca de mais de um terço da sua vida em menopausa.

Durante a meia idade, a Mulher começa a experimentar alterações fisiológicas e psicossociais associadas ao início da menopausa que irão condicionar o seu estado de saúde geral. Ao longo deste período, ocorrem alterações hormonais, devido a um decréscimo na produção de estrogénios, em particular do 17- β -Estradiol (E2) bem como da Hormona Folículo Estimulante (FSH). Esta carência hormonal vai afetar vários tecidos e órgãos, provocando uma diversidade de sinais e sintomas.

Existem atualmente duas terapêuticas passíveis de serem efetuadas pela mulher em menopausa: a farmacológica, apelidada de hormonal de substituição (THS) e a alternativa ao recurso a químicos, terapêutica à base de plantas.

O uso de plantas medicinais tem vindo a aumentar nos últimos anos, em particular no ocidente. A razão deste aumento assenta na ideia de que os produtos naturais são mais seguros e menos tóxicos do que os medicamentos de síntese. Contudo, as plantas medicinais não podem ser utilizadas em qualquer patologia e em qualquer paciente. Por outro lado, não estão isentas de efeitos secundários, de contra-indicações e até de alguma toxicidade.

A definição e categorização das preparações à base de plantas não é igual em todos os países, podendo ser classificadas como alimento, suplemento alimentar ou como medicamento, dependendo do país e da legislação em vigor. Na tentativa de uniformizar essa situação, na União Europeia foi criada a Directiva 2004/24/CE, transposta em Portugal no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Este refere o Estatuto do Medicamento, o qual regula, entre outros, os medicamentos tradicionais à base de plantas. Este decreto faz ainda referência aos procedimentos de registo e comercialização de produtos à base de plantas, incluindo os medicamentos tradicionais à base de plantas, mencionando também as características de rotulagem, folheto informativo e publicidade.

Esta monografia teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a menopausa, a terapêutica vulgarmente seguida, mas também avaliar possíveis alternativas, como a potencialidade do uso de plantas nessa terapêutica, com destaque para a alimentação rica em fitoestrogénios

2. Materiais e métodos

A composição da presente monografia baseou-se na pesquisa de artigos científicos relacionados com a menopausa, com a terapêutica hormonal de substituição e ainda com a terapêutica fitoestrogénica.

A pesquisa de todos os conteúdos abordados foi realizada através do recurso a motores de busca confiáveis. As principais fontes de pesquisa utilizadas ao longo deste trabalho foram essencialmente:

- *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) e respetiva base de dados, *Pubmed*, (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) ;
- Scholar Google (<https://scholar.google.pt/>).

Para além destas fontes, foram consultadas algumas fontes adicionais, como os sítios oficiais de associações e instituições nacionais como Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Ministério da Saúde, Infarmed, e ainda informação constante da Acta Médica Portuguesa, entre outros.

Entre as palavras chave mais pesquisadas ao longo da elaboração deste documento, podem citar-se: “*menopausa*”, “*terapêutica de substituição hormonal*”, “*estrogénios*”, “*fitoestrogénios*”; estas palavras foram também pesquisadas em inglês.

3. Menopausa: origem e diagnóstico

A origem da menopausa pode ser de dois tipos:

- Fisiológica ou natural, sendo um processo biológico natural de cada mulher, que ocorre normalmente entre os 45-55 anos, sendo que estudos mostram que a média de idade em que a menopausa se inicia é por volta dos 51.4 anos. (1)(2)
- Iatrogénica ou artificial, podendo resultar de ação medicamentosa, radiação ou de uma cirurgia como é o caso da remoção cirúrgica dos ovários. (1)(3)

Consoante a idade em que advém, a menopausa, pode ser considerada:

- Precoce, quando surge antes dos 40 anos;
- Tardia, após os 55 anos, onde vai existir uma exposição mais prolongada aos estrogénios o que requer maior vigilância clínica devido à crescente probabilidade de desenvolvimento de cancro do endométrico. (1)

O diagnóstico clínico apenas pode ser realizado de forma definitiva e assertiva, após 12 meses consecutivos de amenorreia, notando que esta apenas deve ser de origem natural e não concebida a partir de fontes artificiais como é o caso da radiação. (1)

Ao nível dos cuidados de saúde primários, é fundamental recolha de uma história clínica detalhada sendo esta acompanhada por um exame físico, doseamento hormonal e outros exames complementares. (1)

Exames complementares podem ser requeridos como é o caso do perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL e triglicéridos), glicémia em jejum, testes de função hepática e renal, hemograma com plaquetas, densitometria óssea e mamografia caso a utente não possua um exame prévio há menos de 1 ano. (4)

Dependendo da história clínica e dos restantes exames, o médico conseguirá elaborar o diagnóstico mais correto e prescrever o tratamento mais adequado a cada pessoa. (3)

Vários fatores podem influenciar o aparecimento da menopausa na mulher, como: origem geográfica (p.e mulheres africanas podem ocorrer de forma precoce), nutrição, hábitos tabágicos (em média nas fumadoras pode ocorrer cerca de 2 anos mais cedo do que o padrão habitual), entre outros. É de realçar que podem existir fatores

que acelerem o aparecimento da menopausa, mas também existem outros que a atrasam como é o caso da obesidade e do alcoolismo. (2) (3)

3.1. Perda da função ovárica - Climatério

Climatério, provem do grego, da palavra *Klimater*, significando “degrau, ponto crítico da vida”, e é definido como um conjunto de alterações somáticas e psíquicas que se observam na parte terminal do período reprodutor da mulher. (3)

Sempre que falamos em menopausa é fundamental abordar o Climatério. O Climatério é constituído por três fases:

- Pré-menopausa, período de tempo desde a perda de função ovárica e a menopausa, ou seja, compreende toda a idade fértil até à menopausa; (4)
- Perimenopausa, desde a pré-menopausa até 1 ano após menopausa, quando precoce inicia-se com o sistema neuro hormonal desregulado, mas sem evidência durante o tempo do ciclo menstruação, tardia caracteriza-se por ciclos menstruais irregulares, correspondendo a períodos de ciclos mais pequenos intercalados com períodos de ciclos mais longos; (4)(5)(6)
- Pós-menopausa, período que se inicia após a última menstruação. (4)

É durante a fase da perimenopausa, que a concentração da hormona folículo-estimulante (FSH) aumenta durante alguns ciclos, mas retoma as concentrações da pré-menopausa nos ciclos subsequentes. A concentração de gonadotrofinas, como é o caso da FSH, e estrogénios, estão elevadas durante a transição para a menopausa. (6) Este aumento não ocorre devido à diminuição da produção de E2 mas sim devido à diminuição da proteína Inibina presente no ovário. (2)

A Inibina e a Ativina são duas proteínas com papel fundamental na menopausa sendo ambas produzidas pelas células granulosas do folículo ovárico. A tabela 1, mostra os diferentes degraus da vida reprodutiva da Mulher, comparando em cada um deles a concentração de hormonas, idade, estadio reprodutivo e ciclo menstrual. (2)

Tabela 1. Diferentes "degraus" da vida da Mulher. Adaptado de: (4)

	<u>Menarca</u>	<u>Idade Reprodutiva</u>	<u>Perimenopausa</u>	<u>Pos-menopausa</u>
Concentração das Hormonas	Concentração normal de FSH, E2, Inibinas e Ativinas	Concentração normal de FSH, E2, Inibinas e Ativinas	Aumento FSH e Ativina A e Diminuição E2 E Inibina B	Aumento FSH e diminuição E2
Idade	9-15 anos	16-40 anos	41-59 anos	>60anos
Estadio reprodutivo	Baixo	Elevado	Baixo	Ausente
Ciclo Menstrual	Irregular ou Regular	Regular	Irregular	Ausente

A carência hormonal resultante da perda de função ovárica leva ao aparecimento de alterações físicas e psicológicas, que limitam o estado de saúde dito "normal" da Mulher. (1) (2)

Estas alterações manifestam-se sob a forma de sinais e sintomas, como: (1)

- Perturbações vasomotoras;
 - Irregularidades menstruais,
 - Alterações de humor, sono, memória e concentração;
 - Distúrbios vaginais;
 - Perturbações urinárias,
 - Osteoporose;
 - Aumento do peso corporal;
 - Doenças cardiovasculares, aumento do risco de Enfarte Agudo do Miocárdio.
- (1)(4)(6)

A longo prazo pode ocorrer, em algumas mulheres, aparecimento ou exacerbação de sintomas do trato geniturinário, como a incontinência urinária bem como das doenças cardiovasculares, oncológicas e osteoarticulares, destacando a osteoporose e as artrites. (5). Deve ser referido que, se forem tomadas as devidas medidas de prevenção e tratamento dos sintomas associados à menopausa, todas estas patologias podem ser evitadas ou quando confirmadas, devidamente controladas sob supervisão médica.

3.1.1. Sintomas Vasomotores

Os sintomas vasomotores são os mais frequentes, afetando cerca de 60 a 80% das mulheres, perturbando a sua qualidade de vida. Estes manifestam-se sob a forma de calores e afrontamentos, denominados de calores súbitos na zona do rosto e pescoço podendo por vezes ocorrer também no corpo todo. São normalmente acompanhados de transpiração excessiva e arrepios apresentando maior incidência durante os primeiros dois anos pós-menopausa, com tendência a diminuir com o tempo. (6) Para a maioria das portadoras deste sintoma, eles são de curta duração e transitórios não necessitando de tratamento específico. Sempre que exista interferência destes sintomas na vida da Mulher, há necessidade de acompanhamento médico. (7) Se não tratados, findam espontaneamente ao fim de alguns anos, porém podem manter-se em 12-15% das mulheres durante a 6ª década de vida e em 9% dos casos na 7ª. (7)

A origem associada ao aparecimento destes sintomas é desconhecida, porém acredita-se que tenha início numa interação complexa entre as vias neuroendócrinas e termorreguladoras. Apesar do mecanismo de aparecimento dos afrontamentos não estar bem esclarecido, acredita-se que fatores como o índice de massa corporal elevado, antecedentes de dores menstruais, tabagismo e falta de atividade física possam estar implicados no desencadear destes sintomas. (3)

De forma a diminuir a intensidade e severidade destas perturbações, é aconselhado que ocorra adoção de novos hábitos como por exemplo, consumo de bebidas e comidas a uma temperatura mais fria, prática de exercício físico regular, perda de peso, treinos de relaxamento, entre outros. (8) A acupunctura tem vindo amostrar o seu potencial no tratamento deste tipo de sintomas dado que tem um papel importante na modulação dos níveis de serotonina e adrenalina. (10)

3.1.2. Irregularidades menstruais

A nível menstrual podem ocorrer diversos tipos de mudanças sendo que pode não ocorrer hemorragia todos os meses, ou ocorrendo, pode permanecer durante mais ou menos tempo do que o normal ou até mesmo acontecer mudanças ao nível da quantidade de fluxo menstrual. (6) A ocorrência de hemorragia é uma queixa frequente que pode verificar-se tanto no período da perimenopausa como na pós-menopausa. (3)

3.1.3. Alterações ao nível do humor e do sono

Durante este período especial da vida da Mulher, ela torna-se facilmente irritável, passando por estados de angústia, depressão, choro fácil, ansiedade, falta de motivação, energia e concentração. (6). Todo este estado de fragilidade é resultado também dos distúrbios que a Mulher sofre ao nível do sono, dado que em conjunto com os sintomas vasomotores noturnos ela não consegue atingir o seu bem-estar normal. (3)

A ocorrência deste tipo de alteração, advém do défice de estrogénios e o período perimenopausa parece ser a altura mais propícia para desenvolvimento destes sintomas. A aptidão cognitiva diminui com o avanço da idade, mas é durante este estadio que pode declinar. A terapêutica hormonal pode ser prescrita no sentido de atenuar esta síndrome depressivo, sendo que o efeito dos mesmos parece ser maior em mulheres perimenopausicas sintomáticas do que nas pós-menopausicas. (3)

É importante salientar que a terapêutica estrogénica não está aconselhada quando o seu propósito for travar o risco de desenvolvimento de demência em mulheres pós-menopáusicas ou a deterioração em mulheres com diagnóstico de doença de Alzheimer. (3)

3.1.4 Distúrbios Vaginais

Cerca de 55% das mulheres em menopausa sofrem a determinada altura de secura vaginal. Isto desenrola-se como consequência da falta de estrogénio tornando as paredes do epitélio vaginal mais secas levando a que se manifestem alterações ao nível das relações sexuais, libido e degeneração do tecido vaginal (conjuntivo). (9) (11) A atrofia vaginal desencadeia sintomas severos como é o caso da secura e dispareunia. Estes sintomas são na maior parte dos casos, acompanhados de ardor, comichão e disúria. (11)

Esta atrofia é uma consequência indeclinável na menopausa, mas nem todas as mulheres diagnosticadas neste estadio apresentam sintomas. A atrofia verifica-se pela diminuição do comprimento da vagina o que, por conseguinte, leva ao desaparecimento das suas pregas, tornando a mucosa estreita, ténue e friável. O fluxo sanguíneo nesta zona também se irá encontrar reduzido. (3). Estas mudanças a nível vaginal são inevitáveis, o pH vaginal aumenta, havendo proporcionalmente um aumento do risco de infeção da mucosa durante a menopausa. (11)

Sempre que a Mulher sente necessidade de recurso a consulta médica, a principal queixa é a redução de lubrificação e dispareunia vaginal durante a sua vida sexual.

Como terapêutica de primeira linha para alívio deste tipo de sintomatologia, os estrogénios tópicos são uma alternativa bastante coerente para reversão da atrofia, dado que estimulam o fluxo sanguíneo e a lubrificação. Quando falamos em estrogénios tópicos, falamos em alívio dos sintomas a longo prazo ao contrário do que se verifica com os lubrificantes que têm apenas efeito a curto prazo dado que não tratam causa subjacente da atrofia que é neste caso o baixo nível de estrogénios. (3) (12)

3.1.5. Perturbações urinárias

Neste período da vida, há maior prevalência para desenvolvimento de infeções do trato urinário, como cistites, urgência miccional e incontinência urinária. (3). As infeções urinárias são algo recorrente na Mulher menopáusicas como consequência das alterações ocorridas a nível vaginal. Como já foi referido, a vagina torna-se mais fina e o número de células diminui ocorrendo diminuição da produção de glicogénio. Esta diminuição aporta uma redução da colonização de lactobacilos e aumento do pH vaginal para junto da neutralidade. A flora vaginal torna-se um local propício para crescimento de organismos entéricos com aumento da suscetibilidade a infeções vulvovaginais e do trato urinário. (3)(6) A resolução deste tipo de problemas assenta maioritariamente no uso de estrogénios vaginais no caso de infeções urinárias recorrentes, se a infeção for a nível pós-coital pode optar-se pelo uso de antibióticos em dose baixa. (3)

A urgência miccional é produto do relaxamento pélvico que se verifica, proveniente do baixo nível de estrogénios e colagénio que diminuem o tónus do músculo pélvico levando ao risco de prolapso urogenital. O tratamento em condições de sintomatologia severa é cirúrgico dado que os Pessários (dispositivos introduzidos na vagina para evitar prolapso) já não são muito usados. (3)

3.1.6 Osteoporose

A osteoporose é um problema de saúde pública que afeta cerca de 25 milhões de mulheres em todo o mundo. (4) Trata-se de uma doença óssea sistémica, generalizada a todo o esqueleto, que por si só não causa sintomas. (7)

Durante a menopausa, a mulher torna-se mais vulnerável ao desenvolvimento de patologias de foro ósseo levando a que os seus ossos se tornem mais finos e mais frágeis. Ocorre diminuição da massa óssea, levando a uma diminuta resistência do osso e conseqüentemente aumento do risco de aparecimento de fraturas especialmente ao nível da anca e vértebras. (3)(4) As fraturas osteoporóticas são características e facilmente distinguíveis, dado que são “fruto” de traumatismos mínimos, ou seja, este

tipo de fratura não ocorreria num osso saudável apenas ocorre em ossos precocemente fragilizados. (7)

A necessidade de nos preocuparmos com a saúde óssea deve começar desde cedo, dado que é a partir dos 30 anos que a massa óssea diminui, acabando por levar ao aumento da porosidade do osso. Esta diminuição ocorre não só na Mulher como também no Homem, embora, no caso na Mulher, ocorra de forma mais rápida. (3) De acordo com estudos realizados por parte da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, existem fatores de teor *Major* e *Minor* para desenvolvimento de osteoporose, tal como se verifica na tabela 2. (4)

Tabela 2. Fatores de risco para Osteoporose. Adaptado de: (4)

<u>Fatores de Risco para Osteoporose</u>	<i>Major</i>	<i>Minor</i>
	Idade superior a 65 anos	Artrite Reumatóide
	Antecedente de fratura vertebral por compressão ou fratura de fragilidade após os 40 anos	Hipertiroidismo
	História Familiar de fratura osteoporótica	Tratamento crónico com anticonvulsionantes
	Tratamento superior a 3 meses com glicocorticóides sistémicos	Baixo aporte de Cálcio
	Síndrome má absorção	Fumadora
	Hiperparatiroidismo primário	Excesso consumo de álcool e cafeina
	Propensão para quedas	Peso corporal inferior a 57 kg
	Osteopenia confirmada em RaioX	Perda de peso superior a 10% até aos 25 anos
	Menopausa Precoce	Tratamento crónico com Heparina

Com todos estes fatores de risco associados ao desenvolvimento da osteoporose, quando em menopausa, são aconselhadas medidas farmacológicas e não farmacológicas à Mulher menopáusicas. É fulcral que exista diariamente, ao nível da dieta, um aporte de cálcio de 1,5 grama, e sempre que isto não se verifique é necessária uma suplementação medicamentosa de cálcio. Outras opções farmacológicas e bastante utilizadas nos dias de hoje são o Raloxifeno e os Bifosfonatos. (4) O Raloxifeno é indicado na prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres sem sintomatologia

vasomotora, apresentando esta molécula grande eficácia a nível do osso trabecular com localização na coluna vertebral. Esta molécula apresenta a vantagem de reduzir a incidência de cancro da mama e do endométrico, mas, no entanto, pode agravar os sintomas vasomotores. (6)(13) Os Bifosfonatos são outra opção igualmente viável a nível do osso trabecular, mas também a nível cortical (anca). (6)

Estas medidas farmacológicas são essenciais para a prevenção desta patologia óssea, mas o exercício físico é muito importante, aconselhando-se à Mulher uma marcha de 30 minutos, três vezes por semana. (3)

3.1.7. Alterações ovarianas

O início da menopausa desencadeia-se com a redução da atividade ovariana, dado que o ovário perde maior parte dos seus folículos até à menarca, chegando à menopausa com um número bastante reduzido dos mesmos. A falência ovariana é descritível em 3 fases distintas:

- 1ª fase: ciclos menstruais curtos e regulares;
- 2ª fase: ciclos irregulares;
- 3ª fase: amenorreia, ausência total de folículos.(3)

A nível endócrino, no ovário, ocorre um aumento da produção de androgénios que são convertidos no tecido Adiposo periférico em estrona e estradiol (3). Para além disto, existe também uma diminuição da produção de Inibina e Estradiol o que por sua vez estimula a hipófise a produzir níveis cada vez mais aumentados de FSH.(14)

Os ovários perdem definitivamente a capacidade de ovular e deixam de produzir estrogénios e progesterona. Todas estas alterações fazem com que o próprio órgão diminua de peso de 14 g para 5 g, aumentando de volume conseqüentemente. O aumento de volume é resultado da formação de nódulos e da hiperplasia do estroma cortical, pois o ovário continua a produzir androgénios. (1)

4. Terapêutica de Substituição Hormonal (TSH)

Como já foi referido, com o aparecimento da menopausa, resultante da carência de estrogénios, podem surgir alguns sinais e sintomas desagradáveis, e algumas mulheres sentem necessidade em recorrer a ajuda médica. Atualmente a terapêutica hormonal de substituição (THS) é a opção mais utilizada para atenuar os prenúncios e os efeitos que a falta de estrogénios instiga. Esta terapêutica assenta no uso de

hormonas de síntese química, estrogénios, progestativos isolados cíclicos ou contínuos, estroprogestativos cíclicos e contínuos, e outros grupos de fármacos como é o caso da Tibolona, Raloxifeno, Bifosfonatos e alguns antidepressivos. (4) (8)

O uso destes compostos foi aprovado pela primeira vez em 1942 nos EUA, tornando-se a partir daí uma das moléculas mais utilizadas, na medida em que garantia a “feminidade eterna”. Por volta dos anos 90, o seu uso foi aprovado pela FDA para prevenção da osteoporose, doença coronária e demência. (15). Nos dias de hoje, este tipo de terapia está principalmente referenciado para alívio de sintomas a nível do trato urinário, vasomotores e como método preventivo de perda de densidade óssea (osteoporose) em doentes de risco. (3)

A publicação de estudos do *Women’s Health Initiative* (WHI), acerca da segurança desta terapêutica, demonstrou a existência de iatrogenia como, por exemplo, o aumento do risco de desenvolvimento de cancro da mama e endométrico bem como de problemas cardiovasculares.(8) Sendo que ao longo dos últimos anos, tem sido alvo de diversas incertezas, em resultado de diversos estudos realizados decorrentes do seu uso e como tal, tornou-se um assunto bastante controverso. (13) A “*European Menopause and Andropause Society*”(EMAS) afirma que nem sempre é fácil tomar a decisão de começar esta terapêutica dado que para além de benefícios que carrega para o bem-estar da mulher, esta vem acompanhada igualmente de alguns malefícios. Tornando-se esta decisão, uma decisão bastante complexa no momento de deliberação entre o médico e a mulher.(17)

É importante salientar que os sinais e sintomas característicos da menopausa acabam por desaparecer, por vezes sem recurso a fármacos específicos, ou seja, sempre que a vida normal da Mulher não seja afetada não é recomendado a prática deste tipo de terapêutica. (19)

4.1. Principais Grupos Farmacológicos usados na THS

A THS consiste na administração de estrogénios e progestagénios sintéticos; sendo que existem diversas formulações disponíveis como é o caso dos estrogénios isolados, progestativos isolados ou contínuos, estroprogestativos cíclicos e contínuos, tibolona, raloxifeno, bifosfonatos e até mesmo antidepressivos. (17) Estes fármacos podem ser encontrados sob diferentes formulações galénicas, por exemplo, sob a forma de cremes, anéis, óvulos, comprimidos orais, sistemas transdérmicos, géis ou implantes. (17) (19) Em muitas situações podem surgir dúvidas relativamente à eficácia dos sistemas transdérmicos, mas está demonstrado cientificamente, que estes são

igualmente eficazes quanto os comprimidos de via oral ou até mesmo mais do que estes, dado que evitam o efeito da passagem prévia pelo fígado. (19)

Esta terapêutica não deve ser adotada em certos casos, nomeadamente:

- Mulheres que possam estar grávidas;
- Mulheres com sangramento vaginal;
- Mulheres que têm ou tiveram recentemente algum tipo de doença oncológica;
- Mulheres que tiveram ataques cardíacos ou que apresentem coágulos sanguíneos;
- Mulheres que apresentem reações alérgicas a comprimidos contendo hormonas;
- Mulheres que têm doenças hepáticas. (18)(19)

4.1.1. Estrogénios

Os estrogénios são hormonas esteróides que delegam funções de gestão e regulação do ciclo menstrual. Na sua grande maioria, são produzidos no interior das células teca do ovário, resultantes da conversão do Colesterol em Androstenediona ou em Testosterona sofrendo posterior reação de aromatização em Estrona e Estradiol(Fig.2) . (14) (20)

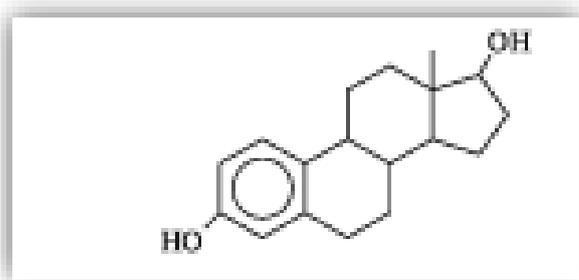


Figura 1. Estrutura química do 17-β-Estradiol (E2). Adaptado de:(5)

O 17-β-Estradiol (E2) é o principal estrogénio do corpo humano sendo produzido nos folículos ováricos numa concentração de cerca de 700 µg diárias, dependendo da fase do ciclo menstrual. A nível intracelular, este estrogénio é mediado pelo seu próprio recetor, recetor do estrogénio (ER), que regula a transcrição de genes alvo através da ligação a sequências específicas de DNA, que constituem elementos de resposta do estrogénio (ERE). Existem dois tipos de ER's: o α e o β sendo os dois predominantes tanto no sexo masculino como no feminino. O ER-α encontra-se maioritariamente

expresso ao nível da glândula mamária e do útero, enquanto o ER- β , apresenta o seu papel mais preponderante no Sistema Nervoso Central (SNC), coração, trato urogenital, ossos e pulmões. (20)

A corroboração de que os sintomas e sinais do climatério advêm da diminuição gradual dos níveis de estrogénios levou à sua aplicação na terapia. (4) O mais possante no organismo humano é o 17 β estradiol, bem como a estrona e o estradiol. Durante a idade fértil, o estradiol é o que apresenta maior concentração na Mulher, no entanto a estrona assume este papel na idade pós-menopausa resultante da aromatização no tecido adiposo da androstenediona. (3)(4) O estradiol e a estrona circulam ligados à globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG), tornando-se biologicamente inativos. Os não ligados entram nas células por difusão passiva, onde se ligam aos recetores nucleares (recetor α e β) exercendo a sua função. Os recetores encontram-se dispersos por diferentes órgãos o que demonstra a sua pluralidade de ações. (3)(4) Relativamente à dose praticada por cada pessoa, esta deve ser a mínima eficaz e pensada por parte do médico de forma individualizada. (3)(4) Existem diversos tipos de estrogénios tais como: orais, transdérmicos, locais e ainda alguns de uso cutâneo como se pode verificar na Tabela 3.

Principais Indicações: em mulheres histerectomizadas, como tratamento dos sintomas vasomotores, atrofia genital e como método preventivo da osteoporose. (3)(4)

Contra-Indicações: Não deve haver recurso a estrogénios em situações de hemorragia genital, tumores hormonodependentes, doença hepática ou tromboembolismo. (3)(4) Dado que, estudos demonstram que o uso de estrogénios isolados em mulheres com útero aumenta a probabilidade de desenvolvimento carcinoma do útero. (4)

4.1.2. Progestativos isolados cíclicos ou contínuos

Os progestativos desenrolam a sua ação ao nível do endométrico diminuindo a regulação dos recetores dos estrogénios e a atividade mitótica levando ao aumento do estroma. Estes interagem com outros recetores esteroides como é o caso dos recetores de androgénios, estrogénio, glucocorticoides e mineralcorticóides. (4)

Os mais usados ao nível da terapêutica são 17-OH progesterona e 19-norprogesterona, e ainda um derivado da testosterona (19- nortestosterona). (4)

Devido à sua derivação variada, os progestativos possuem afinidades diferentes para os recetores, o que como tal leva ao desenvolvimento de efeitos benéficos e

indesejados em algumas doentes. (4). Para além destes, os progestativos parecem potenciar determinados riscos a nível cardiovascular e mama, no entanto é necessário continuar estes estudos. (3)(4)

Principais Indicações: mulheres com útero intato que usem THS sistémica e que possuam irregularidades menstruais. (3)(4)

Contra-Indicações: em situações de meningioma, doença hepática, tromboembolismo e doença cardiovascular. (3)(4)

Na tabela 3, podem ver alguns exemplos atualmente utilizados e as respetivas vias de administração.

4.1.3. Estroprogestativos cíclicos

Os estroprogestativos resultam da combinação de um estrogénio durante 21 ou 28 dias, com um progestativo nos últimos 10 a 14 dias, como é o caso dos exemplos presentes na Tabela 3. Este tipo de terapêutica está indicado principalmente nos primeiros dois anos após a menopausa, dado que a mulher com este regime tem habitualmente uma hemorragia de privação semelhante à menstruação. (3)(4)

Principais Indicações: irregularidades menstruais e sintomas vasomotores. (3)(4)

4.1.4. Estroprogestativos contínuos

Combinação diária de um estrogénio e um progestativo através de uma administração sem pausas. Neste caso, a mulher não desenvolve hemorragia de privação, podendo apenas surgir alguma hemorragia em casos de disrupção. (3)(4) Podem surgir alguns efeitos sistémicos, que normalmente são colmatados com a presença de um dispositivo intra-uterino que liberta progestativos, como é o caso da Mirena®, o que sai vai ao encontro da Tabela 3.(3)(4)

Indicação: não ocorrência de hemorragias, epilepsia e patologias endometriais. (3)(4)

Tabela 3. Diferentes tipos de hormonas e respetivas especialidades farmacêuticas e suas aplicações.
Adaptado de: (3)(4)

Grupos Farmacológicos	Vias de Administração			
	Orais	Transdérmicos	Locais/Vaginais	Cutâneos
Estrogénios	Orais	Transdérmicos	Locais/Vaginais	Cutâneos
	Estrofem®, Zumeron®	Climara®, Dermestril®, Estraderm MX®, Estradot®	Ovestin®, Pausigin®, Colpotrophine®, Vagifen®	Estronar®, Esteva®
Progestativos Isolados cíclicos ou contínuos	Orais	Locais/Vaginais		
	Duphaston®, Lutenyl®, Provera®, Surgestone®	Mirena® (sistema intra-uterino)		
Estroprogestativos cíclicos	Orais	Transdérmicos		
	Climen®, Dilena®, Femoston 2/10®, Nuvelle®, Novofem®	EstalisSequis®, Estracomb®, FemseteCombi®		
Estroprogestativos Contínuos	Orais	Transdérmicos	Mistos (estrogéniooral/transdérmico +DIU)	
	Activelle®, Climodien®, Femoston 1/5®, Kliogest®	Estalis®	Climara®, Dermestril®, Estraderm MX®, Estradot® +Mirena®	

4.1.5. Tibolona

A tibolona é um regulador seletivo da atividade tecidual estrogénica, usado em mulheres pós-menopausa com pelo menos 12 meses após ocorrência da sua última menstruação.(4)(21)

O seu mecanismo de ação é semelhante ao de um estroprogestativo contínuo dado que atua por interação no metabolismo tecidual através do bloqueio seletivo de enzimas levando ao desencadear da sua ação. (4)

Indicação: não ocorrência de hemorragias; alterações libido e humor, patologia mama ou útero, entre outras. (3)(4)

Exemplos: Livial®, Goldar®, Clitax®(4)(21)

4.1.6. Raloxifeno

O raloxifeno é um modulador seletivo do recetor de estrogénio que possui uma ação agonista no sistema cardiovascular e osso, e antagonista na mama e no útero. (4)
(22)

Indicação: Prevenção e tratamento da osteoporose, dado que aumenta a massa óssea e reduz a incidência de fraturas vertebrais em mulheres pós-menopausa; mulheres sem sintomas vasomotores. (3)(4)

Exemplos: Evista® (22)

4.1.7. Bifosfonatos

Os bifosfonatos (BFs) são substâncias farmacológicas quimicamente estáveis usadas como inibidor da reabsorção óssea estimulando a apoptose dos osteoclastos. Levam ao aumento progressivo da densidade e reduzem as fraturas.(3)(4)(23)

Principal Indicação: tratamento da osteoporose.(3)(4)

Exemplos: Actonel®, Fosavance®, Aclasta®, Adrovançe®. (4) (23)

4.1.8. Antidepressivos

Principal Indicação: sempre que se verifique contra-indicação do uso de estrogénios ou estroprogestativos em mulheres com sintomas vasomotores. (3)(4)(24)

Exemplos: Prozac® (entre outros cuja substancia ativa seja a Fluoxetina); Efexor® (venlafaxina), Seroxat® (entre outros cuja substancia ativa seja a Paroxetina). (4)(24)

4.2. Benefícios da THS

ATHS tem como principal objetivo o alívio de alguns sintomas da menopausa, tendendo também a diminuir o risco de desenvolvimento de osteoporose, doenças cardiovasculares e alguns tipos de demência. (18) O seu uso é desaconselhável em casos de antecedentes de doenças cancerígenas, hipertensão, diabetes não controlada, entre outros.(18)

4.2.1. Sintomas vasomotores

Quando se tratam de sintomas vasomotores ligeiros, a terapêutica hormonal não está recomendada dado que apenas se aconselha à prevenção de fatores que possam despoletar esses sintomas, como calores e suores. Em mulheres com sintomas mais severos, esta terapia apresenta elevada taxa de efetividade no que diz respeito ao alívio dos mesmos. Estudos demonstram que mulheres tratadas com THS apresentam menor frequência e severidade de sintomas vasomotores, quando comparadas com placebo. (8)

Em casos de mulheres histerectomizadas, a THS deve ser realizada exclusivamente com recurso a estrogénios na dose mínima possível num curto espaço de tempo. Quando não se verifica essa condição é recomendada a combinação de estrogénio e progestagénio, como forma de proteção do endométrio. (8)

A tibolona pode também ser uma alternativa aos estrogénios e aos progestagénios, no entanto apresenta menos vantagens quando comparada com a THS.(8)

4.2.2. Atrofia urogenital

A atrofia urogenital melhora significativamente com o uso de estrogénios. Estudos demonstram que os estrogénios são eficazes no seu tratamento podendo ser usados em baixas doses e por via tópica. (8)

4.2.3. Osteoporose

A diminuição de estrogénios é a chave do início de desenvolvimento da osteoporose na menopausa, sendo o seu efeito dose dependente. A THS tem sido apontada como a melhor alternativa na prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres em menopausa.(19) O uso de estrogénios e progestagénios evidencia

elevada eficácia na prevenção de fraturas ósseas, que por sua vez resultam da perda de massa óssea resultante da menopausa.(19)Se a terapêutica for iniciada durante os primeiros 5 anos desde o início da menopausa, esta parece diminuir a perda de massa óssea, acabando por diminuir o número de fraturas associadas a esta patologia.(18)No entanto, a THS não deve ser utilizada, como método preventivo da osteoporose, em mulheres saudáveis e assintomáticas, ou quando necessária deve apenas ser uma alternativa a outras terapêuticas de primeira linha.(18)

4.2.4. Alterações Cognitivas

Embora ainda não exista a confirmação de que a THS pareça diminuir o risco de desenvolvimento de doenças do foro cognitivo, a “*North American Menopause Society*” (NAMS) afirma que pode demonstrar consequências positivas nas modificações de comportamento e humor. (18) De realçar que esta terapêutica não deve ser administrada após os 65 anos de idade, dado que pode aumentar o risco de desenvolvimento de demência. (18)

4.2.5. Sistema Cardiovascular

Os estrogénios têm a capacidade de melhorar o perfil lipídico, como é o caso das lipoproteínas de baixo peso molecular, diminuindo a sua concentração e aumentando as lipoproteínas de peso molecular elevado. Provocam o aumento da pressão arterial e do débito cardíaco, o que tem um efeito vasodilatador nas artérias. (25) Estudos demonstram que também tem capacidade antioxidante na placa aterosclerótica, diminuindo a formação de peroxidases lipídicas através da oxidação das lipoproteínas de baixo peso molecular. (25)

4.3. Riscos associados à terapêutica hormonal de substituição

Para além dos benefícios referidos anteriormente, este tipo de terapia pode acarretar alguns riscos tais como: aumentar a possibilidade de desenvolvimento de coágulos sanguíneos e ataques cardíacos, alguns tipos de neoplasias, entre outros. (18)

4.3.1. Doença tromboembólica e Cardíaca

Quando a opção é a THS, é necessário que sejam tomados em conta a idade da mulher, e a presença ou não de fatores de risco que possam mais facilmente levar ao aparecimento desta patologia. (18) A THS triplica o risco de desenvolvimento de doenças do foro venoso, sendo que o risco dispara no primeiro ano de tratamento, acabando por diminuir ao longo do tempo. (8) A Agência Europeia do Medicamento considera que esta terapêutica apresenta uma relação benefício risco relativamente favorável, dado que assume como correto que apenas deva ser aconselhada no controlo de sintomas físicos bem como utilizada na sua dose mínima eficaz e no menor período de tempo possível. A sua eficácia parece aumentarem mulheres com menos de 60 anos e com data de início da menopausa à menos de 10 anos.(19)

O papel do Farmacêutico é muito importante, visto ser o último profissional de saúde a contactar com a Mulher antes do início da THS. Como tal este deve sempre fornecer informações adicionais que considere pertinentes e que devem ser complementares ao aconselhamento prestado pelo médico. Para além da explicação do esquema terapêutico, deve também focar outros pontos como por exemplo: reações adversas e interações medicamentosas de modo a otimizar o tratamento. (19)

4.3.2. Neoplasias

Estudos indicam que durante a menopausa, o uso de estrogénios combinados viabiliza o desenvolvimento de tumores da mama, ovário e endométrio, o que pode estar relacionado com a duração do tratamento, dado que a partir do 5º ano consecutivo de toma, o risco aumenta consideravelmente para valores preocupantes. (8)A EMAS menciona que o risco de desenvolvimento de neoplasia mamária aumenta de acordo com a durabilidade da THS e é mais elevada em terapêutica combinada (estrogénios-progesterona) do que apenas com estrogénios.(17) Em mulheres com útero, o uso de estrogénios aumenta a probabilidade de desenvolvimento de cancro do endométrico, o que pode ser prevenido através do uso combinado com progestativos. (18)

5. Alternativa à terapêutica hormonal de substituição: Fitoestrogénios

Devido aos efeitos secundários já referidos, o uso de THS começou a ser minimizado e houve necessidade de iniciar a pesquisa de novas alternativas. As baixas taxas de cancro da mama, da próstata e a facilidade com que as mulheres no continente asiático convivem com a menopausa, permitiram estabelecer uma relação entre estas situações e uma alimentação rica em fitoestrogénios. (1)(7)

Os fitoestrogénios são um grupo de compostos de origem vegetal, com uma estrutura química semelhante à dos estrogénios humanos, 17(3-estradiol (E2)). Esta estrutura assenta num anel fenólico que confere ligação aos recetores estrogénicos. (26)(27)(28) Esta analogia estrutural, possibilita o desenrolar de ações tanto agonistas como antagonistas, instigando várias ações biológicas no organismo. (4) O seu mecanismo de ação ainda não se encontra bem esclarecido desenrolando-se variados estudos e pesquisas sobre o mesmo. (4) Sabe-se que estes compostos conseguem interagir com dois tipos de recetores do estrogénio, α e β , apresentando maior afinidade para o β do que para o α . (4)(26). Dado isto, as isoflavonas produzem maior efeito estrogénico sobre o Sistema Nervoso Central, osso e aparelho cardiovascular que é onde estão localizados maior parte dos recetores β . (27). Estudos sugerem que estes fitoquímicos têm efeito vantajoso mais marcado a nível dos sintomas vasomotores, manutenção da massa óssea, menor risco de desenvolvimento de placas de ateroma e diminuição do risco de desenvolvimento de cancro. (4)(26)(27)

5.1. Classificação de fitoestrogénios

São conhecidos numerosos fitoestrógenios que se distribuem por 3 três classes principais: isoflavonas, cumestanos e linhanos.(2)(26) De entre estes, as isoflavonas são o grupo mais importante, encontrado sobretudo em leguminosas, surgindo depois os linhanos, comuns em cereais e algumas frutas. Os cumestanos surgem em alguns legumes, mas são menos comuns na alimentação humana, encontrando-se mais em plantas forrageiras usadas na alimentação animal. Existem, ainda mais classes, como as lactonas, antraquinonas, chalconas, entre outras, só que estas apresentam menor atividade estrogénica e são as menos comuns nas plantas alimentares. (27)

5.1.1. Isoflavonas

As isoflavonas são a classe mais comum de fitoestrogénios dado que são encontradas na sua grande maioria na dieta humana. (28)(29)(30)

Como podemos observar na figura 2, antes a sua estrutura é constituída pelo núcleo da flavona, sendo este delimitado por dois anéis benzénicos, acoplados a um anel pirano heterocíclico. (18) (30)

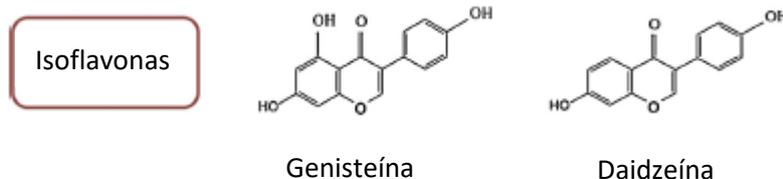


Figura 2. Estrutura química das duas isoflavonas com maior importância estrogénica (genisteína e daidzeína). Adaptado de: (7)

Dentro desta classe de fitoestrogénios podemos destacar duas isoflavonas com maior poder estrogénico como é o caso da daidzeína (4',7 - di-hidroxi-isoflavona) e genisteína (4',5,7- tri-hidroxi-isoflavona), e respetivos glicosídeos Daidzina e Genistina, que após ação das glicosídases intestinais dão origem às duas isoflavonas tornando-os passíveis de sofrerem absorção. (28)(30)

Para além disto, a daidzeína e a genisteína podem também ter origem em outros precursores vegetais, como é o caso da Biochanina A e Formononetina através de reações de desmetilação. (30)

Ambas as isoflavonas vão ser absorvidas ao nível do epitélio intestinal sob a forma de dihidrogenisteína e 6-hidroxi-o-desmetilangiolensina, no caso da genisteína, e a daidzeína, equol e O-desmetilangiolensina. (30)

Para sofrerem eliminação, as duas sofrem reações de conjugação com o ácido glucorónico no fígado, havendo excreção urinária das mesmas. (30)

Mulheres peri e pós-menopausáusicas podem consumir isoflavonas através de duas fontes: dieta (alimentos contendo soja, leite de soja, alimentos contendo farinha ou óleo de soja) ou através do consumo de alguns suplementos alimentares à base de plantas, como é o caso, do trevo vermelho. (30)

A dose inicial de isoflavonas recomendada em mulheres em período de menopausa, deve ser de pelo menos 50mg/dia sendo que a terapêutica deve ser mantida cerca de 12 semanas. (30)

Em mulheres asiáticas, estudos demonstram, que o elevado consumo de soja neste continente diminui a frequência diária de sintomas vasomotores, bem como parece criar um efeito protetor ao nível do risco de desenvolvimento de cancro da mama e endométrio. (27)(30)

A nível cardiovascular os efeitos da soja ainda não estão bem definidos no que diz respeito ao tema da menopausa, no entanto em termos gerais está provado

que comparativamente à proteína animal, a proteína de soja é mais saudável e benéfica para o organismo humano.(30)

5.1.2. Importância do Metabolito Equol

A descoberta do equol na urina desencadeou o interesse clínico dos fitoestrogénios na vida humana. (30)

O equol não é um fitoestrogénio, dado que não é um derivado natural das plantas; denominando-se como um produto final da biotransformação da daidzeína pelas bactérias. O equol é estável, não sofrendo mais reações de biotransformação. Este composto liga-se aos recetores do estrogénio sendo esta interação mais efetiva do que a das isoflavonas. (30)

No entanto, estudos demonstraram que nem todas as pessoas que consomem frequentemente isoflavonas conseguem produzir este metabolito equol. A capacidade de produção ou não deste metabolito parece estar relacionada com fatores de variabilidade individual e inerentes a cada organismo. (30)

5.1.3.Cumestanos

Outra subclasse dos fitoestrogénios são os cumestanos dos quais se distinguem o cumestrol e o 4'-metoxicumestrol, como se pode verificar na figura 3.(30)

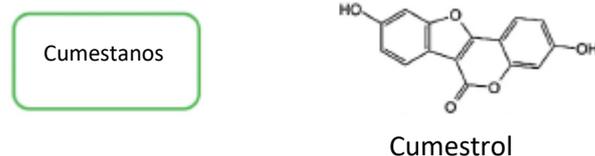


Figura 3.Estrutura química do cumestrol. Adaptado de: (7)

Os cumestanos apresentam algumas limitações quanto ao seu uso na menopausa dado que a sua absorção e metabolismo ainda não se encontram bem esclarecidos, no entanto em alguns estudos realizados, mulheres menopáusicas e com presença dos respetivos sintomas apresentaram ligeira melhoria dos mesmos após consumo de alimentos contendo cumestanos. Apesar de efeitos demonstrados por parte dos mesmos, o consumo excessivo dos mesmos não é recomendado dado que se desconhece o seu efeito no organismo humano. (30)

É importante referir que a concentração de cumestrol das plantas, difere de planta para planta e de outros fatores como é o caso do estadio de crescimento em que se encontra, patologias existentes, entre outros.

5.1.4. Linhanos

Os linhanos de origem vegetal mais abundantes são o metaresinol e secoisolariciresinol. Estes funcionam como precursores do enterodiol e enterolactona, através da ação de bactérias intestinais, tal como descrito na figura 4. (30)

O mecanismo de absorção e eliminação destes compostos seguem os mesmos passos das isoflavonas. (30)



Figura 4. Representação esquemática da reação de formação do enterodiol e enterolactona, a partir dos precursores metaresinol e secoisolariciresinol. Adaptado de: (7)

5.2. Biodisponibilidade dos Fitoestrogénios

A biodisponibilidade dos fitoestrogénios corresponde à eficiência dos mesmos na ilação de uma resposta no tecido alvo. Sendo esta uma medida dos processos de absorção, metabolismo, distribuição e excreção, com base em estudos realizados em humanos. (30)

As taxas de absorção e biodisponibilidade dos fitoestrogénios dependem de muitos fatores como por exemplo: quantidade absoluta nos géneros alimentícios, transformação, preparação dos alimentos e variabilidade individual. Esta última tem um grande impacto no metabolismo e excreção destes compostos, dado que o metabolismo da flora intestinal varia de pessoa para pessoa sendo este responsável por modificar a estrutura química dos fitoestrogénios antes de serem absorvidos. (28)

5.3. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos fitoestrogénios ainda não está bem esclarecido sendo que existe alguma preocupação em relação a efeitos colaterais que possam surgir no organismo humano. (27)(30)

No entanto, estes compostos parecem ser encontrados tanto na dieta humana como nas plantas, na forma de conjugados glicosilados inativos (β -glicosídeos). (30)

Após ingestão oral destes β -glicosídeos, estes sofrem reações de hidrólise a nível do trato gastrointestinal através de enzimas específicas (3-glicosídases), tornando-os moléculas ativas para que possam ser então absorvidas. (30)

5.4. Benefícios dos Fitoestrogénios na menopausa

A soja é uma das principais fontes de fitoestrogénios. Por esse motivo tem vindo a ter um papel cada vez mais preponderante no que diz respeito ao uso em perturbações da menopausa. Estudos internacionais, mostram que as mulheres asiáticas que consomem regularmente soja na alimentação apresentam relativamente às mulheres ocidentais. O consumo desta leguminosa, faz com que estudos suportem a ideia de que este fato atenua os sintomas vasomotores resultantes da “queda” abrupta do nível de estrogénios durante a menopausa. (28)(30)

Para além destes sintomas, as doenças cardiovasculares podem também surgir neste período de vida da mulher, ou acentuarem-se de alguma forma. Nos países ocidentais, as doenças do foro cardíaco estão nos primeiros lugares de causa de morte, o que contrasta novamente com a Ásia, onde a incidência desta é muito menor. Outros estudos apontam para que o consumo de isoflavonas leva a efeitos cardioprotetores que assentam na diminuição dos níveis plasmáticos de colesterol e triglicéridos, tal como o estradiol, daí as semelhanças funcionais. (30)

Autores referem que o consumo de fitoestrogénios, inibe a carcinogénese bem como o crescimento de tumores, realçando um papel preventivo e terapêutico destas substâncias não só durante a menopausa, como em qualquer momento da vida. Em virtude dos fatos mencionados, o Instituto Nacional de Cancro dos Estados Unidos considerou a genisteína como sendo um agente quimopreventivo. Especificamente o cancro da mama, apresenta menor número de casos registados em mulheres consumidores de alimentos ricos em fitoestrogénios sendo que a alimentação tem sido considerada um fator chave para desenvolvimento deste tipo de patologia. (30)

5.5. Principais Riscos associados aos fitoestrogénios

É certo que para que um tratamento seja considerado útil tenha que obedecer a dois critérios principais: ser eficaz e bem tolerado. A terapia hormonal de substituição apesar de apresentar altos níveis de eficácia, não apresenta boa tolerância ao contrário dos fitoestrogénios. Estes últimos, podem não ser os mais eficazes, mas, contudo, são de certeza os mais tolerados. (28)(30)

Por exemplo, um dos principais efeitos secundários da toma de estrogénios assenta no aparecimento de hemorragias. Quando isto acontece, grande parte das mulheres sabendo que não é normal toma a decisão de abandonar a terapêutica. É neste ponto que incide a principal utilização dos fitoestrogénios, dado que estes não provocam este tipo de efeitos. (28)(30)

A nível do uso em mulheres menopáusicas, acredita-se que os fitoestrogénios não provoquem efeitos nefastos relevantes, sendo que podem ser utilizados em todas as mulheres mesmo aquelas com antecedentes de cancro de mama.(30)

Para além dos efeitos nefastos, também não estão descritos até ao dia de hoje interações medicamentosas. (28)

Dado que grande parte das classes de fitoestrogénios se encontram presentes em derivados da soja, mulheres com alergia à soja não devem optar por este tipo de terapia. (4)

Por outro lado, apesar de ainda não existirem certezas relativamente aos malefícios que o uso destes compostos pode acarretar para a saúde humana, as mulheres devem ser alertadas para uma dose diária aconselhável, no máximo cerca de 50mg/dia dado que valores superiores a estes ainda não se encontram estudados quantos aos efeitos que produzem. (7)(30)

Concluindo, apesar de ainda não terem sido relatados efeitos e potenciais risco do uso dos fitoestrogénios, estudos suportam a ideia que devam ser realizados futuramente mais ensaios clínicos neste sentido. (30)

6. Principais grupos de alimentos contendo Fitoestrogénios

Como falámos, numa mulher em menopausa, existem 2 formas de colmatar a diminuição em estrogénios: recurso a fármacos de síntese (THS) ou naturalmente através da ingestão de determinados alimentos. A maioria destes, são alimentos comuns que, sendo ricos em fitoestrogénios, estão envolvidos na prevenção e controlo dos sintomas da menopausa. São também designados de alimentos funcionais e não devem ser confundidos com nutracêuticos. Estes não são alimentos, são nutrientes com

propriedades específicas, apresentados numa forma farmacêutica e devem ser consumidos sob orientação médica.(31)

Na tabela 4, apresenta-se os principais grupos de alimentos ricos em estrogénios bem como alguns exemplos, desenvolvidos nos tópicos seguintes.

Tabela 4. Grupos de Alimentos e respetivos exemplos. Adaptado de: (32)

Grupos	Exemplos
Frutos Secos	Sementes de sésamo, pistácio, sementes de girassol e nozes.
Soja e Derivados	Feijão de soja, miso, tempeh, tofu.
Legumes	Brócolos, Feijão verde, abóbora.
Frutas	Damasco, pêsego, laranja.
Bebidas	Chá verde, café, chá preto, vinho branco e tinto.

6.1. Frutos Secos: Pistácio



Figura 5. Pistácio. Adaptado de: (38)

Nome científico: *Pistacia vera*(33)

Família: Anacardiaceae(33)

Oriundo do sudoeste asiático, cor verde na sua forma original, este fruto seco costuma ser vendido torrado com sal, para ser consumido como aperitivo.

Tabela 5. Componentes nutricionais maioritários equivalentes a 100g de pistácio. Adaptado de:(32)(35)

Componentes nutricionais maioritários, equivalente a 100g de pistácio torrado:	
Proteína	18g
Gorduras (mono e polinsaturadas)	53g
Cálcio	135mg
Potássio	500mg
Carotenóides	140mcg
Ácido Fólico	58mcg
Fibra	8.5g

Principais aplicações:

1. Rico em ácido fólico, importante nas mulheres grávidas de modo a reduzir os riscos de defeitos no tubo neural(32)(35)(37);
2. Prevenção de problemas a nível do aparelho cardiovascular, rico em gorduras boas e ácido oleico, reduzindo o colesterol HDL e aumentando o LDL(32)(35);
3. Auxilia no alívio da prisão de ventre devido à sua concentração em fibra(32)(34);
4. A presença de Carotenóides e vitaminas, confere a este alimento uma ação antioxidante, sendo que a ingestão do mesmo acarreta menor risco de desenvolvimento de cancro(32)(35);
5. Este fruto é rico em fitoestrogénios, aumentando assim a produção de estrogénios o que desempenha papel preponderante nas mulheres em menopausa.(35)

6.2. Soja e derivados: Feijão Soja



Nome científico: *Glycine max*(39)

Familia: Fabaceae(39)

Figura 6. Feijão Soja. Adaptado de: (40)

A planta da soja é originária da China, onde se iniciou o seu cultivo há mais de 10.000 anos. Tal como os outros leguminosas, a soja forma-se em frutos de tipo vagem, constituindo atualmente uma alternativa à carne. (41)(42)

É importante referir que a soja é a base do leite de soja, tofu, miso e tempeh, tornando-se estes, alimentos com as mesmas propriedades. (41)(42)

Tabela 6. Componentes maioritários, equivalente a 100g de soja. Adaptado de: (41) (42)

Componentes nutricionais maioritários, equivalente a 100g de soja:	
Proteína	17g
Gorduras Saturadas	1g
Hidratos de Carbono	10g
Fibra	6g

Principais aplicações:

1. Devido à elevada concentração em proteínas, a soja pode representar uma alternativa excelente às proteínas adquiridas pela carne, sendo estas essenciais para o funcionamento metabólico normal (41)(42);
2. Papel antioxidante, neutralizando os radicais livres perigosos, produtos do metabolismo celular. Estes radicais se não forem eliminados, causam danos nas células saudáveis, podendo aumentar o risco de desenvolvimento de cancro;
3. Alto teor em fibra, alívio do processo digestivo (41)(42);
4. A nível cardiovascular, ajuda na diminuição do colesterol evitando a ocorrência de acidentes cardiovasculares bem como a formação de placas de ateroma (41)(42);
5. Rica em isoflavonas, consideram-se elementos essenciais durante a menopausa, dado que são capazes de se ligarem aos recetores do estrogénio, diminuindo a queda abrupta do nível de estrogénios. Aliviando os afrontamentos, mudanças de humor, entre outros sintomas sentidos durante esta fase (41)(42).

6.3. Legumes: Brócolos



Nome científico: *Brassica oleracea*
(43)(44)

Família: Brassicaceae (43)(44)

Figura 7. Brócolos. Adaptado de: (45)

Os brócolos são legumes de origem europeia e o seu cultivo já se estende desde a época do Império Romano. Existem dois tipos de brócolos de cultivo: os brócolos de cabeça e os de rama.(43)(44)

São considerados um superalimento dado que a cada 100g têm apenas 36 kcal. (43)(44)

Tabela 7. Componentes maioritários, equivalente a 100g de brócolos. Adaptado de: (43)(44)

Componentes nutricionais maioritários, equivalente a 100g de brócolos:	
Proteína	4g
Gorduras	0.5g
Hidratos de Carbono	8g
Potássio	460mg
Ferro	0.7mg
Vitamina C	89.2mg
Magnésio	21mg
Vitamina B6	0.2mg

Principais aplicações:

1. Os brócolos são ricos em vitamina C, o que lhe confere a função de conseguir destoxificar o organismo através da remoção de toxinas, com o objetivo de purificação do mesmo (46)(47);
2. Para além da vitamina C, muitas outras vitaminas estão presentes nesta leguminosa, como é o caso da vitamina E. Estas vitaminas acrescentam brilho e saúde tanto à pele como ao cabelo (46)(47);
3. Esta leguminosa é rica em glucorafanina, que é um composto rico em sulforafanos, denominados de isotiocianatos, que auxiliam na prevenção do cancro bem como a nível da modulação hormonal no caso das mulheres em menopausa (46)(47);
4. A presença de carotenoides, vitamina A e Fósforo, são elementos cruciais para a saúde ocular (46)(47);
5. A anemia está diretamente relacionada com a falta de Ferro e de outras proteínas, sendo os brócolos rico em ambos, constitui uma excelente opção nesta situação(46)(47).

6.4. Frutas: Damasco



Nome científico:*Prunus armeniaca*(48)

Familia:Rosaceae(48)

Figura 8. Damasco. Adaptado de: (49)

Este fruto originário da China, tem o nome de damasco, no entanto há quem o apelide de alperce. Para além de ser um fruto extremamente rico em propriedades benéficas, oferece a possibilidade de ser integrado em dietas e regimes alimentares dado o seu poder hipocalórico. (50)(51)(52)

Carateriza-se por ter uma cor alaranjada e textura pelada suave, podendo ser ingerido com casca. (50)(51)(52)

Tabela 8. Componentes maioritários, equivalente a 100g de damasco. Adaptado de: (51)

Componentes nutricionais maioritários, equivalente a 100g de damasco:	
Proteína	0.94g
Gorduras	0.19g
Hidratos de Carbono	11.3g
Potássio	296mg
Ferro	0.57mg
Vitamina A	261mg
Acido ascórbico	10mg

Principais aplicações:

1. Excelente fonte de Vitamina A, também conhecida como retinol, auxilia no normal funcionamento da visão bem como do sistema imunitário, aumentando as defesas do organismo (50)(51)(52);
2. Se forem ingeridos secos, os damascos contêm elevado teor em fibra benéfico para o funcionamento normal do trânsito intestinal (50)(51)(52);
3. Antioxidantes potentes, consumidos maduros, eliminam toxinas presentes no organismo (50)(51)(52);
4. Devido à existência de Ferro na sua constituição, torna-se uma ajuda no que toca à prevenção de anemia (50)(51)(52);
5. A combinação de vitaminas, como A e C, assegura um cuidado especial ao nível da pele (50)(51)(52);
6. Os fitoestrogénios, também estão presentes, auxiliando no alívio dos sintomas vasomotores em mulheres menopausicas, bem como através da sua concentração em cálcio ajuda na prevenção da osteoporose (50)(51)(52).

6.5. Bebidas: Chá Verde



Figura 9. Chá verde. Adaptado de: (54)

Nome científico: *Camellia sinensis* (53)

Familia: Theaceae(53)

O chá verde é obtido após infusão da planta *Camellia sinensis*. Originário da China, hoje em dia, em território europeu é em São Miguel nos Açores que existe a mais antiga plantação de chá verde, desde a qual se exporta para todo o Mundo. (55)(56) As plantações Gorreana, em solo Açoriano, detêm uma área de 32 hectares onde se cultivam cerca de 33 toneladas de chá por ano, tanto preto como verde. A exportação deste chá é destinada numa pequena parte ao mercado local, sendo que a sua maior fatia localiza-se no continente português, Alemanha, EUA, Canadá, Áustria, França, Itália, Brasil, entre outros. (54)



Figura 10. Chá Gorreana. Adaptado de: (54)

Tabela 9. Componentes maioritários, equivalente a 100g de chá verde. Adaptado de: (55)(56)

Componentes nutricionais maioritários, equivalente a 100g de Chá Verde:	
Proteína	0g
Gorduras	0g
Hidratos de Carbono	0.2g
Potássio	9mg
Sódio	1mg

Principais aplicações:

1. Este chá é rico em compostos bioativos como flavonoides e catequinas, com poderosas funções antioxidantes, presença destas catequinas aumenta o metabolismo normal do organismo conferindo ao chá verde uma propriedade eficaz no que diz respeito à perda de peso (56)(57);
2. Por outro lado, a concentração em flavonoides alivia os sintomas associados à perda de estrogénios; no entanto torna-se importante salientar que este tipo de bebidas deva ser consumido frio como forma de evitar o desencadeamento dos chamados, afrontamentos (56)(57);

3. A presença de catequinas, cria efeito protetor a nível do sistema neuronal, prevenindo o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como é o caso do Alzheimer(56)(57);
4. Estudos indicam que a ingestão de chá verde, aumenta a sensibilidade à insulina, reduzindo os níveis de açúcar no sangue (56)(57)

7.Conclusão

A menopausa é um fenómeno natural do sistema reprodutivo feminino, que todas as mulheres enfrentam durante a meia-idade. É durante esta etapa, que os níveis de estrogénios “caem” abruptamente e como consequência, os sintomas começam. Nesta fase, as mulheres recorrem ao apoio médico, visto que não conseguem lidar com todas estas mudanças no seu quotidiano.

A terapêutica hormonal de substituição apesar de aliviar os sintomas, comporta efeitos secundários graves a longo prazo, posto isto surgiu a necessidade de procurar uma alternativa: os fitoestrogénios. Estes são um método natural no “combate” aos efeitos menopáusicos, realizado através da ingestão de alimentos ou complementaridade da alimentação com suplementos ricos nestas mesmas substâncias. Os fitoestrogénios ainda não se encontram completamente estudados, no entanto, mostram efetividade e, até ao momento, não foram descritos quaisquer efeitos nefastos para o organismo. As principais fontes alimentares de estrogénio são a soja, o chá verde, vários tipos de legumes, como é o caso dos brócolos. É fulcral referir que o consumo destes alimentos deva ser feito desde o nascimento e não só na meia idade com o aparecimento da menopausa, estudos demonstram que mulheres asiáticas que consomem derivados da soja desde o nascimento, têm menor propensão ao aparecimento de sinais e sintomas da menopausa.

Na hora da tomada de decisão e na presença do médico, a mulher deve ser confrontada com as duas opções, devendo ser apresentado todos os prós e contras de cada uma das terapias, e ser ela a responsável pela escolha.

Atualmente, muitos estudos estão a ser desenvolvidos na área da menopausa com o intuito de se esclarecem todas as dúvidas ainda existentes quanto aos riscos que possa vir a desenvolver a uso prolongado de cada terapêutica.

O interesse pelos fitoestrogénios, tem aumentado exponencialmente na última década como se pode concluir através da observação dos inúmeros estudos e revisões realizadas.

O farmacêutico assume também uma posição de intervenção nestas situações dado que, pode sempre interceder na procura do saber e avaliar, o desenrolar de um tratamento farmacológico ou não. Esta avaliação deve ser concebida através de interações frequentes com a utente, aconselhando-a sobre algo que visa ser benéfico para ela com o objetivo de melhorar a sua qualidade de vida.

Por último, fica a consideração da importância crescente que tem o acompanhamento mensal das mulheres em menopausa bem como a vigilância de todos os efeitos/riscos que possam surgir durante o tratamento. E, traçando o perfil nutricional dos alimentos é recomendada uma alimentação rica em fruta, vegetais, fibra e soja, ao longo da vida de forma a potenciar efeitos benéficos na saúde humana.

8. Referências Bibliográficas

- (1) Administração Regional de Saúde do Norte, I.P. Menopausa – Conceitos e estratégias. Ministério da Saúde, editor. Porto, 2011.
- (2) Martins M, Fernandes J, Costa V. Fitoestrogénios no tratamento de sintomas vasomotores na peri e pós menopausa. Revista Portuguesa de Clínica Geral, 2011.27;p.444-450.
- (3) Cavadas L, Nunes A, Pinheiro M, Silva Pedro. Abordagem na menopausa: nos cuidados de saúde primários. Acta Med Port. 2010;23(2):227-236.
- (4) Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso & estratégias: para a saúde da Mulher pós-menopausa. 2004.
- (5) Anjo M. Menopausa em Revista: Dissertação de Mestrado em estudos sobre as Mulheres. Universidade Aberta. Lisboa 2010.
- (6) A.C. Moreira et al. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 143 (2014) 61–71
- (7) Bila D, Dezotti M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências.
- (8) Pardini D. Terapia de Reposição Hormonal na menopausa. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58.
- (9) Sousa S. Programa de Intervenção: o impacto da menopausa na vida da Mulher. Mestrado em Psicologia Clínica e da Saúde. Universidade Católica Portuguesa. Braga, 2010.
- (10) Carolyn E, French S, Xue C, Pirotta M, Teede H. Acupuncture for menopausal hot flashes: clinical evidence update and its relevance to decision making. The Journal of The North American Menopause Society. 2017; 24.
- (11) Schneider H, Birkhäuser M. Quality of life in climacteric women. Internacional Menopause Society. Janeiro 2017.
- (12) Palma F, Xholli A, Cagnacii A, et al. Management of vaginal atrophy: a real mess. Results from the AGATA study. Gynecol Endocrinol journal. 2017. [citado 13 Abril 2017]; 1-6. Obtido de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28391746>.
- (13) Antunes S, Marcelino O, Aguiar T. Fisiopatologia da menopausa. Rev Port Clin Geral 2003; 19:353-7.
- (14) Roger Lobo. Hormone Replacement therapy:current thinking. Nature Reviews 2016 ; 1-12.
- (15) Plácido Gabriela. Estado da Arte na Terapêutica da menopausa. Boletim do CIM, Ordem dos Farmacêuticos; Agosto 2010.
- (16) FDA. Menopause & hormones. Department of Health and Human Services. 2013
- (17) FDA. Menopause. Medicines to help you. 2013
- (18) Machado Ana. Terapeutica Hormonal de substituição: percepções e padrões de prescrição. Universidade da Beira Interior, Maio 2010. 2-81.

- (19) Giacomini Danieli, Mella Eliane. Reposição Hormonal: Vantagens e Desvantagens. Semina: Ciências Biológicas e Saúde, Londrina, v. 27, n. 1, p.71-92, jan./jun. 2006;
- (20) Greendale G, Lee N, Arriola E. The menopause. The Lancet. 1999 ; p 571-580.
- (21) INFARMED. Infomed. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Livial®. [Web page]. [updated 2016;] [citado 24 Junho 2017] ; 1-6. Obtido de: http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=5142&dci=dGlib2xvbmE=&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1
- (22) INFARMED. Infomed. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Evista®. [Web page]. [updated 2016;] [citado 24 Junho 2017] ; 1-6. Obtido de: http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=3222&dci=cmFsb3hpZmVubw==&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1
- (23) INFARMED. Infomed. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Aclasta®. [Web page]. [updated 2016;] [citado 26 Junho 2017] ; 1-6. Obtido de: http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=38845&dci=&nome_comer=YWNsYXN0YQ==&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1
- (24) INFARMED. Infomed. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Prozac®. [Web page]. [updated 2016;] [citado 27 Junho 2017] ; 1-6. Obtido de: http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=7224&dci=&nome_comer=cHJvemFj&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1
- (25) Roger Lobo, et al. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. Elsevier Ireland, Atherosclerosis (2016) 1-9
- (26) Gabarre J. et al, Fitoestrógenos – isoflavonas – y menopausia. Matronas Prof. 2005. 5-10;
- (27) Sunita P. et al, Phytoestrogens in postmenopausal indications. Pharmacognosy reviews. Vol 5. (2010). 41-47.
- (28) Stark A, et al. Phytoestrogens : a review of recent findings. Journal of pediatric Endocrinology & Metabolism. 2002. 561-572
- (29) NAMS 2011 Isoflavones Report. The role of soy isoflavones in menopausal health : report of the North American Menopause Society. The journal of the north American Menopause society. Vol.18. 732-753.
- (30) Esteves D. Fitoestrogénios alimentares: saúde e prevenção da doença. Faculdade Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto. 2004. 4-49.
- (31) Haya, J. et al. Fitoestrógenos: conocimientos básicos y utilidad clínica. Toko-Gin Pract, 2002;61(6):337-363.

- (32) Mental Health Daily. 20 foods high in estrogens. [Internet]. 2015. [citado 20 de Julho de 2017]. Obtido de: <http://mentalhealthdaily.com/2015/04/08/20-foods-high-in-estrogen-phytoestrogens/>
- (33) Botanical Online. Pistachio. [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de : <http://www.botanical-online.com/english/pistachio-pistacia-vera.htm>
- (34) Revista Prevenir. Pistácios. . [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de : <http://lifestyle.sapo.pt/saude/peso-e-nutricao/artigos/pistacios?artigo-completo=sim>
- (35) Organic Facts. 9 wonderful benefits of Pistachios. [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de : <https://www.organicfacts.net/health-benefits/seed-and-nut/health-benefits-of-pistachio.html>
- (36) Danone. Apta Baby. Ácido Fólico. . [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de : https://www.aptababy.com.pt/artigo/por-que-razao-o-acido-folico-e-importante?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=Aptamil-Aptababy-PPC-Jun16-DSA&utm_term=DSA&utm_content=DSA#
- (37) Revista Prevenir. Fitoestrogénios . [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de : <http://lifestyle.sapo.pt/saude/saude-e-medicina/artigos/os-fitoestrogenios-sao-uma-opcao-para-si>
- (38) La prensa gráfica. El pistacho, un fruto lleno de virtudes. [Internet] . [citado em 22 de Julho de 2017]. Obtido de: <http://www.laprensagrafica.com/2014/03/14/el-pistacho-un-fruto-seco-lleno-de-virtudes>
- (39) Encyclopedia Britannica. Soybean Plant. [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de : <https://www.britannica.com/plant/soybean>
- (40) Doce Dieta. 14 alimentos para reduzir o colesterol. [Internet] . [citado em 22 de Julho de 2017]. Obtido de: <http://docedieta.com/saude/14-alimentos-para-reduzir-o-colesterol/>
- (41) Organic Facts. 13 amazing benefits of Soybeans. [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de : <https://www.organicfacts.net/health-benefits/cereal/soybeans.html>
- (42) BBC Good Food. The health benefits of soya. [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de : <https://www.bbcgoodfood.com/howto/guide/ingredient-focus-soya>
- (43) BLOG Mundo das Plantas. Novembro 2014. [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de : <http://mundodasplantas2.blogs.sapo.pt/brocolos-666>
- (44) The times of India. 11 health benefits of broccoli. Junho 2017. [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de: <http://timesofindia.indiatimes.com/life-style/health-fitness/diet/11-health-benefits-of-broccoli/articleshow/30843390.cms>
- (45) Prozis. Brócolos, um alimento nutritivamente rico. [Internet] . [citado em 22 de Julho de 2017]. Obtido de: <https://www.prozis.com/blog/pt-pt/brocolos-um-alimento-nutritivamente-rico/>

- (46) Organic Facts. 11 incredible benefits of Broccoli. [Internet] . [citado em 25 de Julho de 2017]. Obtido de: <https://www.organicfacts.net/health-benefits/vegetable/health-benefits-of-broccoli.html>
- (47) Live Science. Broccoli: Health Benefits, Risks & Nutrition Facts. 15 de Junho de 2017. [Internet] . [citado em 25 de Julho de 2017]. Obtido de: <https://www.livescience.com/45408-broccoli-nutrition.html>
- (48) EMEDIX. Valor nutricional dos Alimentos: Damasco Cru. [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de: http://www.emedix.com.br/dia/ali008_1f_damascocru.php
- (49) Mercado Nacional. Alperce. [Internet] . [citado em 22 de Julho de 2017]. Obtido de: http://www.mercadonacional.pt/index.php?route=product/product&product_id=458
- (50) Botanical Online. Apricots. [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de: <http://www.botanical-online.com/english/apricots.html>
- (51) Smart Cooky Opinions: 8 amazing benefits apricot benefits, the nutritional heavyweight among fruits. Julho 2017. [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de: <http://food.ndtv.com/opinions/8-apricot-benefits-the-nutritional-heavyweight-among-fruits-1248312>
- (52) Revista Jardins. Os benefícios dos frutos do damasqueiro. [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de: <http://lifestyle.sapo.pt/saude/saude-e-medicina/artigos/os-beneficios-dos-frutos-do-damasqueiro>
- (53) Tea Leaf Journal. Tea's scientific name. [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de: <http://www.tealeafjournal.com/scientific-name.html>
- (54) A vida portuguesa. Chá Gorreana. [Internet] . [citado em 22 de Julho de 2017]. Obtido de: http://www.avidaportuguesa.com/marcas/cha-gorreana_59
- (55) Fat Secrets. Green Tea Nutrition Facts. [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de: <https://www.fatsecret.com/calories-nutrition/generic/tea-green?portionid=319910&portionamount=100.000>
- (56) Gorreana. About us. [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de: <https://gorreana.pt/pt/content/7-sobre-gorreana>
- (57) Natural Living Ideas. 10 amazing benefits of matcha green tea. [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de: <http://www.naturallivingideas.com/10-amazing-benefits-of-matcha-green-tea/>
- (58) BBC Good Food. The health benefits of green tea. [Internet] . [citado em 20 de Julho de 2017]. Obtido de: <https://www.bbcgoodfood.com/howto/guide/health-benefits-green-tea>