



# **Suplementos Alimentares na Menopausa**

Sofia Marina Fernandes da Silva

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Dra. Maria da Assunção Martinez  
Fernandez Macedo dos Santos

**2015**

**Título** | Suplementos Alimentares da Menopausa

**Aluna** | Sofia Marina Fernandes da Silva

**Orientador** | Dra. Maria da Assunção Martinez Fernandez Macedo dos Santos

Dissertação de mestrado para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve

Faro, junho 2015

## **DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito.

---

Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

© Copyright

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## RESUMO

A chegada da menopausa marca o fim da fertilidade e o início de uma etapa com várias implicações biopsicossociais. As alterações hormonais evidentes na menopausa (hipoestrogenismo) estão associadas ao aparecimento de sintomas vasomotores, neuropsíquicos, disfunções sexuais, síndrome geniturinária da menopausa e distúrbios metabólicos, que podem degradar a qualidade de vida. Com o aumento da esperança média de vida, a mulher tende a minorar estes efeitos desagradáveis, procurando mais e melhor saúde, uma vez que um terço da sua vida será passado nesta fase. A terapêutica hormonal de substituição é a mais eficaz no alívio destes sintomas, no entanto, dada a complexidade de riscos para a saúde e contraindicações, muitas mulheres optam hoje por terapias alternativas com recurso a suplementos alimentares. Com o crescimento exponencial a nível mundial dos suplementos alimentares, estes produtos têm vindo a assumir um lugar de destaque no quadro das novas lógicas de oferta e consumo de recursos terapêuticos, com a finalidade de aliviar e ajudar a prevenir o desconforto da menopausa.

Esta dissertação tem o intuito de instruir a atividade farmacêutica no aconselhamento de suplementos alimentares na menopausa, combater a dispensa e o uso irracional dos mesmos e averiguar a veracidade dos seus benefícios no alívio dos sintomas da menopausa. Para tal, procedeu-se, numa primeira fase, ao levantamento dos suplementos alimentares indicados para a menopausa mais requisitados e vendidos em 2014 em oito farmácias comunitárias, nomeadamente Menopace® Plus, Estrofito® Forte, Estromineral® Serena Plus, Fisiogen®, Afron® Pleno, Climater® Plus, Estrosil® e o Menotril®, e, numa segunda fase, à análise das substâncias ativas presentes em cada um destes suplementos: vitaminas, minerais e plantas e extratos de ervas.

Os suplementos alimentares analisados contêm substâncias com uma ampla variedade de propriedades farmacêuticas que parecem servir como uma alternativa razoável para a terapêutica hormonal de substituição para mulheres na menopausa e merece mais investigação e consideração.

### PALAVRAS-CHAVE:

Menopausa | Suplemento Alimentar | Vitaminas | Minerais | Plantas | Extratos de Ervas

## ABSTRACT

The occurrence of the menopause marks the end of fertility and the beginning of a stage with several biopsychosocial implications. The evident hormonal change at menopause (hypoestrogenism) is associated with the occurrence of vasomotor and neuropsychiatric symptoms, sexual dysfunction, genitourinary syndrome of menopause and metabolic disorders, which can degrade the quality of life. With an increasing life expectancy, women will spend a third of their lives at this stage, so they want these effects to reduce as to improve their health condition. Hormone replacement therapy is the most effective in the relief of these symptoms. However, given the complexity of health risks and contraindications, nowadays many women opt for alternative therapies, like using supplements. With the exponential growth of supplements, these products have assumed a prominent place under the new logic of supply and consumption of therapeutic resources, in order to relieve and help prevent the discomfort of menopause.

This thesis aims to instruct the pharmaceutical business with the counselling of supplements for menopause, to fight both the dismissal and the irrational use they undergo, and to ascertain the veracity of its benefits in relieving the symptoms of menopause. To achieve this goal a two-phase structure working procedure was set up. In the first phase a thorough survey of supplements suitable for the most sought after menopause sold in 2014 was conducted in eight pharmacies, including Menopace® Plus, Estrofito® Forte, Estromineral® Serena Plus, Fisiogen®, Afron® Pleno, Climater® Plus, Estrosil® and Menotril®. In a second phase the active substances in each of these supplements were analysed: vitamins, minerals and herbal extracts and plants.

The analysed supplements contain substances with a wide range of medicinal properties, which seem to serve as a reasonable alternative to hormone replacement therapy for menopausal women and deserves further investigation and consideration.

## KEYWORDS:

Menopause | Food Supplement | Vitamins | Minerals | Plant | Herbal Extracts

## AGRADECIMENTOS

Ninguém escapa ao sonho de voar, de ultrapassar os limites do espaço onde nasceu, de ver novos lugares e novas gentes. Mas para voar é fundamental reconhecer o valor das coisas e das pessoas, especialmente aquelas que lutaram, e ainda lutam, incondicionalmente para que possamos voar mais e mais alto a cada dia que passa. Por isso gostaria de agradecer a todos os que fizeram parte desta “minha” viagem e a tornaram tão rica.

Em primeiro lugar, à minha professora e orientadora de dissertação, Dra. Maria da Assunção Martinez Fernandez Macedo dos Santos que desde o primeiro momento acreditou e apoiou as motivações deste tema de dissertação. Pela constante disponibilidade e incentivo, pela sua simplicidade e abertura, dedicação, instrução e claro, pela paciente revisão do trabalho. À minha distinta professora de Língua Portuguesa do ensino secundário, Alda Coelho, pela revisão do trabalho consoante o novo acordo ortográfico.

A todos os colegas e amigos, que acompanharam as horas de trabalho e, as não menos importantes, horas de descontração. Às “minhas meninas” de sempre.

À longa lista de professores e docentes da Universidade do Algarve que ajudaram a construir o meu “eu” e fizeram também eles parte da minha viagem de 5 anos.

Às farmácias e farmacêuticos participantes na recolha dos dados acerca dos suplementos alimentares indicados na menopausa mais requisitados e vendidos em 2014.

Aos meus pais e irmão, que foram os grandes impulsionadores do meu sonho e me deram as asas para o voar. Pela eterna confiança e apoio incondicional. A eles, restante família e amigos, pela paciência e respeito pelas longas horas em que as Ciências Farmacêuticas me consumiram.

E por último, gostaria de agradecer ao Rui, o que mais sofreu com todo este trabalho, pelo apoio diário e ajuda preciosa.

Ainda que seja o culminar de um percurso académico, é também o prelúdio de uma vida profissional que se quer pautada pela paixão pelas Ciências Farmacêuticas.

# ÍNDICE

INTRODUÇÃO .....	1
I CAPÍTULO   MENOPAUSA .....	4
1   CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA .....	5
1.1   MENOPAUSA SEGUNDO UMA VISÃO RETROSPETIVA .....	5
1.2   MENOPAUSA: UMA HISTÓRIA DE MITOS E CULTURAS.....	6
2   CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DAS ETAPAS DA MENOPAUSA .....	7
2.1   CRITÉRIOS DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE .....	7
2.2   CRITÉRIOS STRAW +10 .....	8
3   MECANISMO FISIOLÓGICO DO SISTEMA REPRODUTIVO FEMININO ...	11
3.1   DESENVOLVIMENTO E DEGENERAÇÃO FOLICULAR – etiologia da menopausa .....	11
3.2   REGULAÇÃO ENDÓCRINA E CICLO MENSTRUAL.....	12
3.3   AMBIENTE HORMONAL NA PASSAGEM DA FASE REPRODUTIVA À TRANSIÇÃO MENOPÁUSICA .....	15
3.3.1   MARCADORES ENDÓCRINOS QUE DELIMITAM A TRANSIÇÃO PARA A MENOPAUSA.....	16
3.4   AMBIENTE HORMONAL NA PÓS-MENOPAUSA.....	17
4   MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DO SISTEMA REPRODUTIVO FEMININO .....	19
4.1   IMPORTÂNCIA DOS ESTROGÉNIOS NA SAÚDE DA MULHER.....	19
4.2   MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA MENOPAUSA .....	20
4.2.1   MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS TRANSITÓRIAS.....	21
4.2.2   MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NÃO TRANSITÓRIAS.....	27
4.3   IMPACTO DA MENOPAUSA NA QUALIDADE DE VIDA E SAÚDE DA MULHER.....	34
4.4   UMA NOVA VISÃO SOBRE A MENOPAUSA – Terapêutica Hormonal de Substituição ou Suplementos Alimentares.....	35
II CAPÍTULO   SUPLEMENTOS ALIMENTARES NA MENOPAUSA .....	38
1   PANORAMA GERAL DOS SUPLEMENTOS ALIMENTARES .....	39
2   ENQUADRAMENTO LEGAL E REGULAMENTAR DOS SUPLEMENTOS ALIMENTARES EM PORTUGAL .....	40

<b>3   SUPLEMENTOS ALIMENTARES NA INTERFACE ENTRE OS FÁRMACOS E OS ALIMENTOS .....</b>	<b>43</b>
<b>4   UMA VISÃO FARMACÊUTICA DOS SUPLEMENTOS ALIMENTARES.....</b>	<b>46</b>
<b>5   SUPLEMENTOS ALIMENTARES NA MENOPAUSA.....</b>	<b>47</b>
<b>5.1   ESTUDO DESCRITIVO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS PRESENTES NOS SUPLEMENTOS ALIMENTARES INDICADOS NA MENOPAUSA MAIS REQUISITADOS E VENDIDOS EM 2014 EM FARMÁCIAS PORTUGUESAS..</b>	<b>48</b>
<b>5.1.1   VITAMINAS.....</b>	<b>49</b>
<b>5.1.2   MINERAIS.....</b>	<b>69</b>
<b>5.1.3   PLANTAS E EXTRATOS DE ERVAS.....</b>	<b>84</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>104</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>107</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>128</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

### I CAPÍTULO | MENOPAUSA

**FIGURA I-3.1** | Representação esquemática da variação do número de folículos primordiais no ovário desde o nascimento, passando pela fase reprodutiva, transição menopáusicas até à pós-menopausa.....**pág. 12**

**FIGURA I-3.2** | Representação esquemática da variação das concentrações plasmáticas de inibina A, inibina B, estradiol, progesterona, FSH e LH num ciclo menstrual normal, tendo em atenção as modificações ovarianas e uterinas. O dia 14 corresponde ao dia da ovulação, altura em que se atinge um pico de gonadotrofinas..... **Pág. 13**

**FIGURA I-3.3** | Representação esquemática da variação das concentrações plasmáticas de LH, FSH, estradiol e inibina B durante a idade reprodutiva tardia, transição menopáusicas e pós-menopausa.....**Pág. 15**

**FIGURA I-4.1** | Representação da fórmula molecular dos compostos estrogénicos, estradiol, estrona e estriol.....**Pág. 19**

### II CAPÍTULO | SUPLEMENTOS ALIMENTARES NA MENOPAUSA

**FIGURA II-3.1** | Suplementos alimentares na interface entre os fármacos e os alimentos.....**Pág. 44**

## ÍNDICE DE QUADROS

### I CAPÍTULO | MENOPAUSA

**QUADRO I-4.1** | Classificação da disfunção sexual feminina e possíveis associações com deficiência de estrogénios na pós-menopausa.....**Pág. 26**

## ÍNDICE DE TABELAS

### I CAPÍTULO | MENOPAUSA

**TABELA I-2.1** | Classificação STRAW +10 para as etapas do envelhecimento reprodutivo.....**Pág. 9**

### II CAPÍTULO | SUPLEMENTOS ALIMENTARES NA MENOPAUSA

**TABELA III-5.1** | Classificação das vitaminas (quanto à solubilidade), DDR e NMITD para adultos das vitaminas que constituem os SA indicados na menopausa mais requisitados e vendidos em 2014 nas farmácias portuguesas..... **Pág. 50**

**TABELA III-5.2** | Valores da DDR e NMITD para adultos dos minerais que constituem os SA indicados na menopausa mais requisitados e vendidos em 2014 nas farmácias portuguesas.....**Pág. 70**

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

### **A |**

**ADN** – Ácido Desoxirribonucleico  
**AINE** – Anti-Inflamatório Não Esteróide  
**ARN** – Ácido Ribonucleico  
**ASAE** – Autoridade de Segurança Alimentar e Económica  
**ATP** – Adenosina Trifosfato  
**AVC** – Acidente Vascular Cerebral

### **C |**

**CE** – Comissão Europeia

### **D |**

**DDR** – Dose Diária Recomendada  
**DGAV** – Direção Geral da Alimentação e Veterinária  
**DSNA** – Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação

### **E |**

**EFSA** – Autoridade Europeia da Segurança Alimentar  
**EGCG** – Epigallocatequina-3-Galato  
**EMA** – Agência Europeia do Medicamento  
**EUA** – Estados Unidos da América

### **F |**

**FDA** – *Food and Drug Administration*  
**FOP** – Falência Ovárica Prematura  
**FSH** – Hormona Estimulante da Atividade do Folículo

### **G |**

**GABA** – Ácido Gama-Aminobutírico  
**GnRH** – Hormona Libertadora de Gonadotrofina

### **H |**

**HTA** – Hipertensão Arterial  
**HAM** – Hormona Antimulleriana  
**HDL** – Lipoproteína de Alta Densidade

### **I |**

**IECA** – Inibidor da Enzima de Conversão de Angiotensina  
**IMAO** – Inibidor da Monoaminoxidase  
**IMC** – Índice de Massa Corporal  
**Infarmed** – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde  
**ITU** – Infecção do Trato Urinário

**IU** – Incontinência Urinária

**IVC** – Insuficiência Venosa Crónica

### **L |**

**LDL** – Lipoproteína de Baixa Densidade

**LH** – Hormona Luteinizante

### **N |**

**NMITD** – Nível Máximo de Ingestão Tolerável por Dia

### **O |**

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

### **P |**

**PE** – Parlamento Europeu

**8-PN** – 8-Prenilnaringenina

### **R |**

**RE** – Recetor de Estrogénio

**ROS** – Espécies Reativas de Oxigénio

### **S |**

**SA** – Suplemento Alimentar

**SDG** – Secoisolariciresinol Diglucosídeo

**SGM** – Síndrome Geniturinário da Menopausa

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**SNF** – Sistema Nacional de Farmacovigilância

**SNP** – Sistema Nervoso Periférico

**SPM** – Sociedade Portuguesa da Menopausa

**SRAA** – Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

**STRAW** – *Stages of Reproductive Aging Workshop*

**STRAW +10** – *Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging*

### **T |**

**TDR** – Toma Diária Recomendada

**THS** – Terapêutica Hormonal de Substituição

### **U |**

**UE** – União Europeia

**UPM** – Último Período Menstrual

### **V |**

**VCA** – *Vitex agnus-castus*

### **X |**

**XH** – Xanthohumol

## INTRODUÇÃO

A mulher nasce com um número fixo de oócitos, mas esse número tende a diminuir com o avançar da idade reprodutiva, quer pelo processo de atresia folicular quer por meio da ovulação, acabando os folículos ovários por se esgotar (amenorreia definitiva), entre os 45-55 anos de idade, por ocasião da menopausa. Fica assim encerrado o capítulo reprodutivo da vida da mulher (1-3). Com a chegada da menopausa, toda a função reprodutora da mulher fica dependente do número e função dos folículos ovários (4). O esgotamento destas unidades foliculares resulta numa série de mudanças no ambiente hormonal extraovário, sendo a principal delas o hipoestrogenismo (1). Contudo, a capacidade de resposta dos recetores hormonais e a própria forma como a mulher vivencia a experiência da menopausa, a qual é moldada pelo ambiente sociocultural em que vive, situação pessoal, conjugal, familiar e profissional, também parecem estar por detrás das inúmeras mudanças que o organismo feminino enfrenta durante este período. Para a grande maioria das mulheres, a fase da menopausa é vivenciada de uma forma muito expressiva, acompanhada de sintomatologia que gera alterações da rotina e diminui significativamente a sua qualidade de vida (5). Muitos dos dramas vividos na menopausa estão associados ao aparecimento de sintomas vasomotores (afrontamentos, suores noturnos, calafrios), sintomas neuropsíquicos (transtornos do sono, depressão, irritabilidade, fadiga, nervosismo, ansiedade, perda de concentração e de memória, baixa autoestima), disfunções sexuais (diminuição do desejo e da excitação sexual, incapacidade em atingir o orgasmo, dispareunia e vaginismo), síndrome geniturinária da menopausa (fenómenos atróficos vulvovaginais, incontinência urinária, infeção recorrente do trato urinário) e distúrbios metabólicos (síndrome metabólica - obesidade visceral, dislipidemia e hipertensão arterial e, as alterações no metabolismo ósseo - osteoporose).

A Terapêutica Hormonal de Substituição (THS) é a mais eficaz na resolução de muitos dos aspetos sintomáticos subjacentes a esta fase da vida da mulher, no entanto, a complexidade de riscos e contraindicações a ela associados faz com que muitas mulheres optem hoje por terapias alternativas com recurso a Suplementos Alimentares (SA), popularmente designados de “naturais”, “seguros” e “isentos de perigos” (6-8).

O mercado mundial dos SA tem conquistado um lugar de destaque no mercado nos últimos 50 anos, com uma diversidade exponencial, pelo que se tem demonstrado indispensável disciplinar esta oferta, de forma a garantir ao consumidor informação e segurança adequadas.

Desde 12 de julho de 2002, os SA têm sido regulamentados a nível da União Europeia (UE) ao abrigo da legislação alimentar (9).

O atual protagonismo que os SA têm vindo a assumir no quadro das novas lógicas de oferta e consumo de recursos terapêuticos, sobretudo quando estão em causa finalidades preventivas ou quando estes são usados para serem coadjuvantes de terapêutica farmacológica, tem gerado a necessidade de uma avaliação crítica da qualidade, segurança e eficácia destes produtos. Em simultâneo, têm também gerado reconfigurações importantes ao nível do papel profissional do farmacêutico (10). É da responsabilidade deste profissional de saúde lutar contra o uso irracional e excessivo de SA, que muitas vezes se repercute em problemas de saúde, garantindo um aconselhamento eficaz destes produtos tendo em conta as exigências requeridas, a história clínica do utente e o uso de medicação ou de outros produtos não farmacológicos, aquando da escolha do suplemento. Foi este conjunto de inquietações que motivou a escolha deste tema de dissertação e a realização deste trabalho bibliográfico.

Numa primeira fase procedeu-se ao levantamento dos SA indicados na menopausa mais requisitados e vendidos em 2014 em oito farmácias comunitárias portuguesas, nomeadamente Menopace® Plus, Estrofito® Forte, Estromineral® Serena Plus, Fisiogen®, Afron®Pleno, Climater® Plus, Estrosil® e o Menotril®, e, numa segunda fase, à análise das substâncias ativas presentes em cada um destes suplementos com o intuito de educar a atividade farmacêutica no aconselhamento de SA na menopausa, combater a dispensa e o uso irracional dos mesmos, e averiguar a veracidade dos benefícios dos SA no alívio dos sintomas da menopausa. Esta análise consiste num estudo descritivo acerca das propriedades, fontes dietéticas, efeitos alegados para a saúde humana e bases científicas, possíveis interações com medicamentos, efeitos adversos para a saúde e contraindicações das substâncias ativas presentes em cada um dos suplementos apurados. As classes de substâncias ativas analisadas incluem as vitaminas (A, D, E, Tiamina, Riboflavina, Niacina, Ácido Pantoténico, Piridoxina, Biotina, Ácido fólico, Cobalamina, C), minerais (Cálcio, Ferro, Magnésio, Cobre, Crómio, Iodo, Manganês, Selénio, Zinco) e plantas e extratos de ervas (Agno Casto, Castanheiro da Índia, Cavalinha, Chá Verde, Linho, Lúpulo, Magnólia, Mirtilo, Oliveira, Onagra, Passiflora, Sálvia, Soja). A informação que serviu de base para a elaboração da dissertação publicada assenta em artigos científicos originais, de revisão e relatórios disponíveis no portal da B-on, PubMed e ScienceDirect, documentos digitais institucionais e temáticos, livros, pareceres científicos e documentos normativos.

Na generalidade, os SA analisados têm mostrado benefícios para vários sintomas enfrentados pelas mulheres na menopausa. Os constituintes presentes nos SA têm uma ampla

variedade de propriedades farmacêuticas que parecem servir como uma alternativa razoável para a THS merece mais investigação e consideração.

Os resultados dos estudos são satisfatórios na generalidade e, apesar da ausência de fundamentação científica concreta para o uso de plantas e extratos de ervas em SA, elas parecem oferecer uma opção valiosa para os pacientes e para os profissionais de saúde que buscam abordagens alternativas para o tratamento de sintomas característicos da menopausa. Contudo, a sua segurança e efetividade necessita de mais pesquisa e mais anos de experiência.

## I CAPÍTULO | MENOPAUSA

*Por certo, os que não obtêm dentro de si os recursos necessários para viver a felicidade acharão execráveis todas as idades da vida. Mas todo aquele que sabe tirar de si próprio o essencial não poderia julgar ruins as necessidades da natureza. E a velhice, seguramente, faz parte delas. Todos os homens desejam alcançá-la, mas, ao ficarem velhos, se lamentam. (...) Enfim, por que diabos a velhice seria menos penosa para quem vive oitocentos anos do que para quem se contenta com oitenta? Uma vez transcorrido o tempo, por longo que seja, nada mais consolará uma velhice idiota. (...) não seria verossímil que, tendo (a natureza) disposto tão bem os outros períodos da vida, ela se precipitasse no último ato como o faria um poeta sem talento. Simplesmente, era preciso que houvesse um fim; que, à imagem das bagas e dos frutos, a vida, espontaneamente, chegada a sua hora, murchasse e caísse por terra. A tudo isso o sábio deve consentir pacificamente. Pretender resistir à natureza não teria mais sentido do que querer – como os gigantes – guerrear contra os deuses. (...) A natureza fixa os limites convenientes da vida como de qualquer outra coisa. Quanto à velhice, em suma, ela é a cena final dessa peça que constitui a existência.*

Marco Túlio Cícero (106 – 43 a.C.). Saber envelhecer e a amizade.1999.

Este primeiro capítulo perspetiva a compreensão dos temas e questões que abarcam um conjunto de factos inevitáveis, vivenciados pelas mulheres na menopausa, e que desencadeiam na maioria das vezes, a necessidade de procurar ajuda junto dos profissionais de saúde para atravessar esta fase da vida de forma calma e serena.

Os temas centrais deste capítulo constituem uma menção introdutória acerca do estado da arte sobre os múltiplos aspetos relacionados com a menopausa no contexto do envelhecimento: contextualização histórica da menopausa; critérios de classificação das diferentes etapas da menopausa; mecanismo fisiológico do sistema reprodutivo feminino; mecanismo fisiopatológico do sistema reprodutivo feminino.

## 1 | CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA

A menopausa vem sendo alvo de estudo há muitas décadas, pelo que se tem alargado os seus horizontes e atualmente envolve não só perspetivas clínicas como também sociais e científicas. Esta é a razão pela qual não se tem conseguido definir menopausa numa única abordagem (11).

Interessa, em primeiro lugar, rever os principais eventos que marcaram a história da menopausa, os quais fornecem os alicerces para compreender a mulher menopáusicas da atualidade.

### 1.1 | MENOPAUSA SEGUNDO UMA VISÃO RETROSPETIVA

Há muitos anos atrás, na história da humanidade, Aristóteles (384-322 a.C.) observou a cessação da menstruação em mulheres por volta dos 40 anos. Também há registos históricos de que o povo grego observou este mesmo fenómeno. Posteriormente, foram surgindo vários pontos de vista. Alguns observadores teciam comentários extremamente negativos, outros definiam o fenómeno da cessação da menstruação como sendo normal e até mesmo universal (1).

É comum encontrar ainda certas controvérsias na literatura relativamente a esta temática. De facto, existem registos que defendem que a menopausa é uma doença, outros que a consideram uma característica exclusivamente humana ou partilhada pelos primatas. No entanto, o crescente avanço da ciência veio comprovar que a menopausa não é uma doença, mas, antes, um processo natural e fisiológico na vida de todas as mulheres, saudáveis ou não, que vivem para lá da fronteira dos seus 40-50 anos (1). Pesquisas no âmbito do envelhecimento e da menopausa humana permitiram abrir os horizontes científicos da menopausa e concluir também que esta não é uma condição exclusiva das mulheres. Espécies de primatas evidenciaram também uma senescência reprodutiva como um fenómeno característico de extrema velhice, ao contrário da espécie humana que evidencia uma degeneração e encerramento por completo do sistema reprodutivo como fenómeno característico de meia-idade (11). Sabe-se também que este processo de envelhecimento biológico, outrora, foi negligenciado, mas, hoje, é reconhecido como sendo um processo inevitável no curso de vida da mulher, merecendo a atenção dos demais profissionais de saúde (1).

Nas sociedades pré-industrializadas, a expectativa de vida à nascença era geralmente inferior a 50 anos, pelo que as mulheres acabavam por não viver o tempo suficiente para

experimentar a menopausa, levando a crer que esta era um fenómeno recente das sociedades industrializadas (com uma expectativa de vida ao nascer superior a 50 anos). Na verdade, com o contínuo avanço da ciência, a melhoria das condições de vida e a redução da mortalidade infantil, a expectativa de vida ao nascer tem vindo a aumentar nos países industrializados, o que significa que, cada vez mais, as mulheres atravessam a idade da pós-menopausa. Assim, a idade de chegada da menopausa não é um ponto fixo na vida de uma mulher, mas antes um marco que varia historicamente e culturalmente (11).

Até se ter provado que efetivamente a menopausa era um processo natural próprio do envelhecimento feminino, não se haviam prestado cuidados específicos centrados na saúde da mulher (1). Este marco foi ultrapassado com o nascer da ginecologia, especialidade médica que se ocupa da saúde, doenças e distúrbios próprios das mulheres (2). Ao longo de toda a história da humanidade, verificou-se que estes diferentes graus de compreensão relativamente à menstruação e fisiologia feminina influenciaram a evolução do pensamento da medicina relativamente à visão da menopausa (12).

## **1.2 | MENOPAUSA: UMA HISTÓRIA DE MITOS E CULTURAS**

A experiência da menopausa abrange uma complexa interação de fatores sociais psicológicos e ambientais, bem como das próprias mudanças biológicas relacionadas com a alteração do ambiente hormonal ovárico. Atualmente, a teoria que melhor explica a cessação da menstruação tem por base as alterações endócrinas, mas também é sabido que os fatores culturais podem influenciar fortemente a forma como as mulheres definem o seu estado e as suas vivências (12).

Em culturas ocidentais, a opinião popular durante muitos anos foi a principal responsável por criar uma imagem degradante a respeito da mulher na menopausa, tanto que a sua chegada era vista com enorme receio por muitos membros das sociedades. Um estereótipo comum a estas mulheres era, e ainda hoje o é em algumas sociedades, o de hipocondríacas, deprimidas, enfrentando o fim da utilidade de vida e encontrando consolo nos consultórios médicos. Em oposição, em culturas não-ocidentais a menopausa era, e ainda é, considerada um evento positivo e gracioso na vida de uma mulher, conferindo-lhe certos privilégios até então negados pela presença da menstruação. Chegada esta altura da vida, a mulher adquiria uma nova alma sendo-lhe conferido regalias, entre as quais uma maior mobilidade, o direito de exercer autoridade sobre os membros da geração mais jovem e aumento de reconhecimento e

na unidade domiciliar. Paradoxalmente, esta visão positiva reflete uma disposição cultural negativa em relação ao próprio ciclo menstrual (12).

Aos poucos, estas imagens e mitos estão a dar lugar à imagem de mulheres mais assertivas e informadas a respeito desta temática, havendo já uma preocupação crescente na procura de cuidados de saúde que garantam uma melhor perspectiva de vida na menopausa. A menopausa deixa, assim, de ser vista como algo vergonhoso e passa a ser reconhecida como uma mudança importante e natural no curso de vida feminino. Apesar desta mudança de mentalidade a respeito da menopausa, as sequelas biológicas e as consequências deste evento continuam a ser, contudo, uma mudança drástica no perfil fisiológico da mulher (12). As mudanças biológicas subjacentes ao período da menopausa são abordadas no subcapítulo 4 do capítulo I.

## **2 | CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DAS ETAPAS DA MENOPAUSA**

Por todo o mundo, o mau uso da terminologia relacionada com o campo da menopausa tem causado muita confusão e discórdia entre os profissionais de saúde, dos media e do público em geral. É importante esclarecer os vários termos de classificação subjacentes às etapas do envelhecimento reprodutivo feminino, para, em unanimidade, se conseguir trabalhar no sentido de melhorar a saúde das mulheres à medida que estas caminham para a menopausa.

### **2.1 | CRITÉRIOS DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE**

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define “menopausa” como sendo o momento do Último Período Menstrual (UPM) da vida de uma mulher, após um ano de amenorreia (3,13). O termo “perimenopausa” inclui o período de tempo imediatamente antes da menopausa, o qual é sinalizado por alterações endócrinas, biológicas e clínicas, até ao primeiro anos após a menopausa; “pré-menopausa” delimita o intervalo de tempo que decorre desde o início do declínio da função ovárica até ao UPM; e a “*pós-menopausa*” define o período de tempo que começa com a última menstruação (13). Estas definições, embora válidas, não detalham as alterações que integram o UPM (3).

A menopausa pode ainda ser classificada como espontânea ou fisiológica, quando resulta de um processo biológico e natural, sem influência de agentes externos, ocorrendo habitualmente entre os 45-55 anos, mas é considerada normal, a partir dos 40 anos (2,3,14).

Quando se verifica antes dos 40 anos, designa-se Falência Ovária Prematura (FOP). (3,13). Denomina-se iatrogénica ou artificial a menopausa decorrente de uma ooforectomia cirúrgica bilateral e a tratamentos de quimioterapia ou radioterapia (13,14).

## 2.2 | CRITÉRIOS STRAW +10

O mais recente sistema de classificação para as etapas do envelhecimento reprodutivo assenta em critérios STRAW +10 (*Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging*). Os critérios STRAW +10 dividem a vida da mulher em três grandes fases: reprodutiva (estágio -5, -4, -3b, -3a), transição para a menopausa (estágio -2, -1) e pós-menopausa (estágio +1a, +1b, +1c, +2) (Tabela I-2.1). Estas três fases incluem um total de dez estádios definidos de acordo com o UPM, e em função das alterações da duração e regularidade dos ciclos menstruais; dos níveis séricos da Hormona Estimulante da Atividade do Folículo (FSH), Hormona Antimulleriana (HAM) e inibina B; da contagem de folículos antrais e dos sintomas da menopausa. Este sistema de classificação permite não só uma pesquisa fácil de informação acerca dos efeitos para a saúde da qualidade e função ovária em função do envelhecimento somático, como também serve de ferramenta clínica para as próprias mulheres e para os prestadores de cuidados de saúde, no sentido de melhor orientar a avaliação da fertilidade, as necessidades de contraceção e uma tomada de decisão na saúde (15).

Menarca

UPM (0)

**Tabela I-2.1** Classificação STRAW +10 para as etapas do envelhecimento reprodutivo. Adaptado de (15).

Estádios STRAW +10	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminologia	REPRODUTIVO				TRANSIÇÃO MENOPÁUSICA		PÓS-MENOPAUSA			
	Precoce	Máximo	Tardio		Precoce	Tardio	Precoce		Tardio	
Duração	Variável				Variável	1-3 anos	2 anos (1+1)	3-6 anos	Restantes meses	
<b>CRITÉRIOS PRINCIPAIS</b>										
Ciclo menstrual	Variável a regular	Regular	Regular	Mudanças subtis na duração do fluxo menstrual	Comprimento variável dos ciclos consecutivos com $\geq 7$ dias	Intervalo de amenorreia de $\geq 60$ dias				
<b>CRITÉRIOS DE SUPORTE</b>										
Endócrinos: FSH* HAM** Inibina B***			Baixo Baixo	Variável Baixo Baixo	↑ Variável Baixo Baixo	>25 UI****/L Baixo Baixo	↑ Variável Baixo Baixo	Estabilizado Muito baixo Muito baixo		
Contagem de folículos antrais			Baixa	Baixa	Baixa	Baixa	Muito baixa	Muito baixa		
<b>CARACTERÍSTICAS DESCRITIVAS</b>										
Sintomas						Vasomotores	Vasomotores			Atrofia urogenital

\*Hormona Estimulante da Atividade do Folículo é uma gonadotrofina hipofisária secretada pela adenoipófise, responsável por estimular o ovário a sintetizar hormonas esteroides e peptídicas com o objetivo de induzir a maturação das células germinativas e o crescimento folicular. A subida variável de FSH está associada à menor duração dos ciclos por encurtamento da fase folicular.

\*\*Hormona Antimulleriana é uma proteína dimérica produzida nas células da granulosa dos folículos primários, até que estes atinjam aproximadamente os 8 mm de diâmetro. A HAM é um dos marcadores mais precoces de senescência ovárica, tendo em conta que reflete a transformação dos folículos primordiais em folículos em crescimento, sendo assim um importante fator na medição do capital folicular ovárico.

\*\*\*Inibina B é sintetizada pelas células da granulosa dos folículos antrais e têm ação inibidora específica sobre o FSH. Os níveis de inibina B decrescem com a redução do número de folículos (3).

\*\*\*\* Unidades Internacionais.

↑ = elevado

**Fase Reprodutiva:** Os estádios -5,-4 e -3 correspondem à idade reprodutiva, a qual é dividida em precoce, máxima e tardia respetivamente. Nestes estádios os valores séricos de FSH, HAM, inibina B e a contagem dos folículos secundários ou antrais são normais, iniciando-se um decréscimo na idade reprodutiva tardia, com exceção de FSH que aumenta ligeiramente. A fase reprodutiva tardia (estádio 3) marca o início do declínio da fecundidade durante o qual a mulher pode começar a notar mudanças no seu ciclo menstrual. Tendo em conta que as mudanças endócrinas, que ocorrem antes mesmo de qualquer evidência de alteração do ciclo menstrual, são importantes para avaliar a fertilidade, o critério STRAW +10 recomendou que a fase reprodutiva tardia fosse subdividida em dois subestádios (3b e 3a). No estágio 3b, o ciclo

menstrual permanece regular apesar de se iniciar um decréscimo do número de folículos antrais e dos níveis séricos de FSH e HAM. No estágio 3a, pelo contrário, já são detetadas pequenas oscilações do ciclo menstrual, com duração mais curta, os níveis de FSH tornam-se mais variáveis e tendem a aumentar, verificando-se também uma diminuição de inibina B (15).

**Fase de Transição para a Menopausa:** Os estádios -2 e -1 correspondem ao período de transição para a menopausa. O período precoce de transição para a menopausa (estádio -2) caracteriza-se por uma diferença persistente, de 7 dias ou mais, no comprimento dos ciclos consecutivos, e por níveis variáveis mas elevados de FSH com diminuição dos outros três marcadores. A transição para a menopausa tardia (estádio -1) é sinalizada por um período de amenorreia equivalente ou superior a 60 dias. Por esta altura, o ciclo menstrual torna-se mais irregular em termos de duração e aumenta a prevalência da anovulação. Os níveis séricos de FSH estão aumentados enquanto os de estradiol começam a diminuir. Este estágio tem uma duração média de 1-3 anos. É durante esta fase que parecem ter início os sintomas vasomotores (15).

**Fase Pós-Menopausa:** Os estádios +1 e +2 correspondem à idade pós-menopáusicas, que é dividida em precoce e tardia respetivamente. Novos dados acerca da variação dos níveis médios de FSH e estradiol indicam que FSH continua a diminuir até cerca de 2 anos após o UPM e posteriormente, o nível destas hormonas tende a estabilizar. Portanto, STRAW +10 sugeriu subdividir este estágio precoce em 3 subestádios (+1a, +1b, +1c). Os subestádios +1a e +1b têm cada um duração média de 1 ano, passado o qual os níveis de FSH e estradiol estabilizam. O subestádio +1a inicia-se com o UPM, que só é estabelecido retrospectivamente após um ano de amenorreia. Este coincide também com uma extremidade da perimenopausa (termo que define o período de tempo em torno da menopausa e que se inicia no estágio -2 e termina 1 ano após o UPM). O subestádio +1b corresponde ao período de tempo restante de rápidas mudanças nos níveis médios de FSH e estradiol. Os sintomas mais marcantes nesta fase continuam a ser os sintomas vasomotores. O subestádio +1c marca o período de alta estabilização dos níveis de FSH e valores baixos de estradiol, que é estimado durar de 3-6 anos. Portanto, toda a fase pós-menopáusicas dura aproximadamente 5-8 anos. Na pós-menopausa tardia (estádio +2), as alterações endócrinas a nível reprodutivo estão mais limitadas e os processos de envelhecimento somático tornam-se uma preocupação primordial. Em consequência disso, os sintomas de secura vaginal e atrofia urogenital tornam-se mais frequentes (15).

### **3 | MECANISMO FISIOLÓGICO DO SISTEMA REPRODUTIVO FEMININO**

O processo de desenvolvimento feminino é complexo e longo, podendo caracterizar-se segundo ciclos de fertilidade e infertilidade, ciclo menstrual e ciclo gestacional. A história reprodutiva começa desde muito cedo. É a partir do oócito (célula sexual feminina) que se desenrola todo o processo de desenvolvimento endócrino-sexual, que dará lugar sucessivamente à fase embrionária, fetal, recém-nascida, infância, puberdade, adolescência, adultícia, pré-menopausa, menopausa, pós-menopausa e senectude (2).

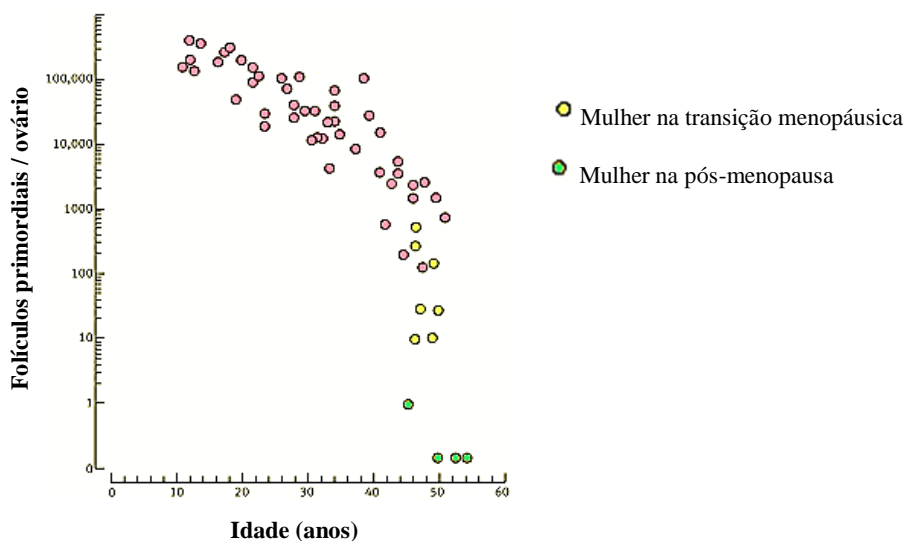
#### **3.1 | DESENVOLVIMENTO E DEGENERAÇÃO FOLICULAR – etiologia da menopausa**

A mulher nasce já com um número fixo de oócitos (oócitos primários) ou folículos primordiais (1). Estes iniciam o seu desenvolvimento às 3 semanas de gestação, durante o período de diferenciação gonadal, através de sucessivas divisões mitóticas dando origem às primeiras células germinativas designadas de oogónias. Este processo continua até às 28 semanas de gestação, atingindo um pico máximo de cerca de seis a sete milhões destas células às 20 semanas (2,3). Entre as 8 e a 13 semanas de gestação, algumas oogónias iniciam a primeira divisão meiótica (prófase I), com formação de oócitos primários. Estes passam a ser rodeados por células foliculares ficando incorporados em folículos, razão pela qual se lhes atribuiu a denominação de folículos primordiais (3). Estas unidades foliculares são mantidas num estado de paragem meiótica até à puberdade, altura em que se inicia a ovulação e a fertilização (2). Contudo, às 6 semanas de gestação, inicia-se um processo inevitável de depleção ovárica por atresia folicular, de modo que, após o nascimento o número de folículos primordiais, decresce para cerca de 650 000 e, chegada a puberdade, apenas restam cerca de 300 000 unidades foliculares (3).

A foliculogénese até esta fase é independente do funcionamento do eixo hipotálamo-hipofisário e, portanto, independente da ação das gonadotrofinas hipofisárias, FSH e a Hormona Luteinizante (LH) (3).

É importante notar que o processo de degenerescência folicular (Figura I-3.1) é um processo gradual e persiste durante os anos que se seguem, até que por volta dos 35 a 40 anos dá-se início a um processo gradual de senescência ovárica. O número de folículos ováricos

torna-se de tal maneira reduzido (inferior a 1000 folículos) que, por volta dos 45-55 anos de idade, estas células acabam mesmo por se esgotar, por ocasião da menopausa (1–3).

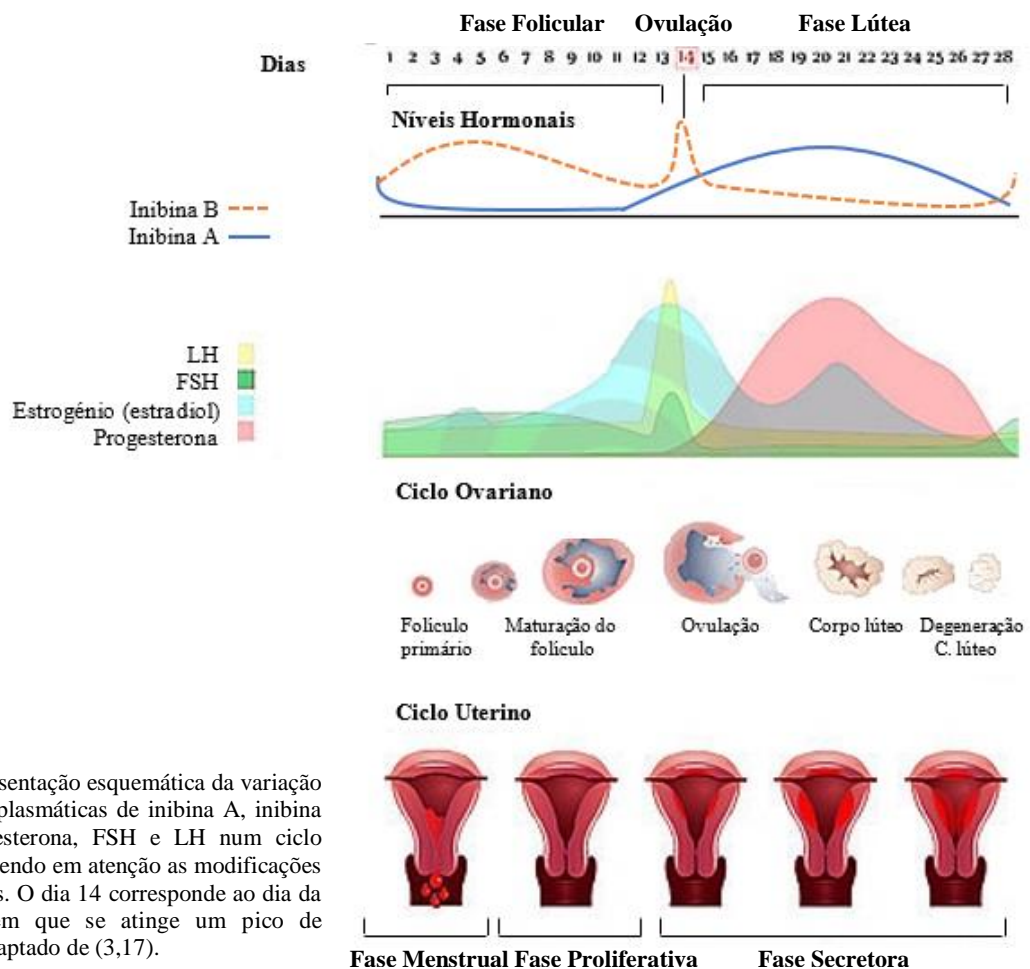


**Figura I-3.1** Representação esquemática da variação do número de folículos primordiais no ovário desde o nascimento, passando pela fase reprodutiva, transição menopáusicas até à pós-menopausa. Adaptado de (16).

### 3.2 | REGULAÇÃO ENDÓCRINA E CICLO MENSTRUAL

É na puberdade, por volta dos 8-14 anos, que a mulher se assume como um elo vinculativo de vida, iniciando-se uma nova fase da sua vida - idade fértil. Esta fase é deflagrada pela maturação das estruturas encefálicas, nomeadamente do hipotálamo e hipófise, que dão início a um complexo processo de regulação endócrina. Esta regulação é responsável pela conformação adulta do corpo da mulher e pelas alterações cíclicas que decorrem nos ovários e útero, denominadas coletivamente como ciclo menstrual (2,11). Por esta altura, a vida da mulher passa a ficar ritmada por ciclos endócrino-sexuais, responsáveis pela ovulação e pelas menstruações, que passam a acontecer sempre que não ocorrer a fecundação do óvulo e a gestação (2).

O ciclo menstrual normal (Figura I-3.2) compreende duas fases: a fase folicular ou proliferativa, que decorre entre o fim da menstruação e o início da ovulação (período de tempo que pode ser de 14 dias em mulheres com ciclos regulares de 28 dias), e a fase lútea ou secretora, que começa imediatamente após a ovulação e se prolonga durante 14 dias até ao início do próximo período menstrual (1).



**Figura I-3.2** Representação esquemática da variação das concentrações plasmáticas de inibina A, inibina B, estradiol, progesterona, FSH e LH num ciclo menstrual normal, tendo em atenção as modificações ovarianas e uterinas. O dia 14 corresponde ao dia da ovulação, altura em que se atinge um pico de gonadotrofinas. Adaptado de (3,17).

**Fase Folicular:** Na primeira fase do ciclo menstrual ocorre o desenvolvimento do folículo primário - oócito primário rodeado pelas suas células foliculares circundantes. Nesta fase, a foliculogénese já é controlada pelo eixo hipotálamo-hipofisário e, portanto, dependente da ação das gonadotrofinas hipofisárias. O hipotálamo aumenta a secreção da Hormona Libertadora de Gonadotrofina (GnRH), sendo a sua secreção regulada por hormonas peptídicas (inibinas) e por hormonas esteróides (estrogénios - estradiol e estrona; progesterona; testosterona), ambas produzidas nos ovários (1,3). Por sua vez, a GnRH estimula a adenohipófise a libertar, na corrente sanguínea, as gonadotrofinas hipofisárias (FSH e LH). FSH estimula o desenvolvimento e maturação do folículo ovárico em cada mês e, em conjunto com LH, estimula a secreção de estrogénios pelas células granulosas dos folículos (1). As inibinas (A e B) são constituintes do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. A inibina B é produzida pelos folículos secundários ou antrais, enquanto a inibina A é produzida pelo corpo lúteo (3).

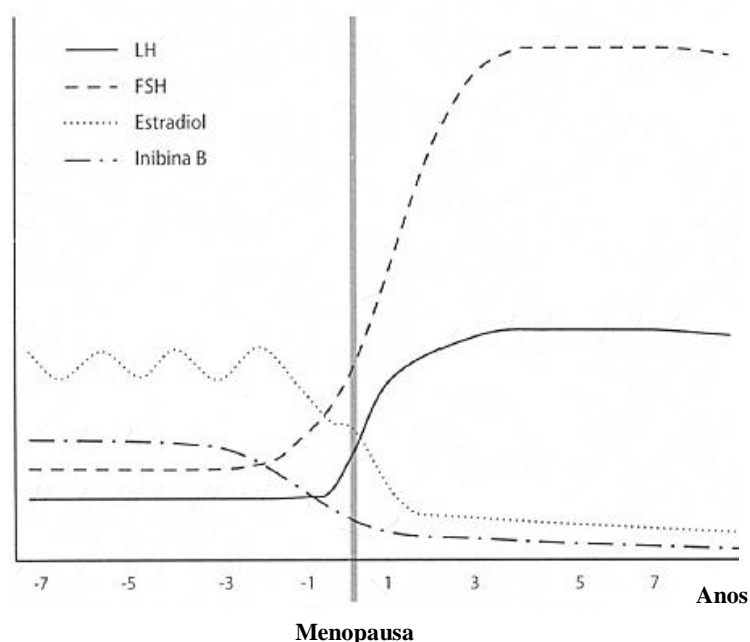
Inicialmente, a fase folicular é caracterizada por níveis séricos de estrogénio muito reduzidos. Os níveis de FSH, que iniciam o seu aumento cerca de quatro dias antes da menstruação, encontram-se por esta altura elevados, induzindo o crescimento folicular. As células foliculares em redor do ócito primário proliferam e o folículo primário aumenta de tamanho. Concomitantemente, os níveis séricos de estrogénio e de inibina B também aumentam, uma vez que estas hormonas são secretadas pelos próprios folículos ovários. A meio da fase folicular, ocorre a seleção do folículo dominante (folículo maduro) e, conseqüentemente, os níveis de estrogénio e da inibina B aumentam ainda mais. Este facto desencadeia um processo de feedback-negativo sobre a produção hipofisária de FSH e os níveis séricos desta gonadotrofina hipofisária decrescem. No fim da fase folicular, o folículo dominante segrega inibina A e em contrapartida os níveis de inibina B diminuem. Esta diminuição é marcada por uma elevação dos níveis de FSH, que proporciona a manutenção e eventualmente o aumento dos níveis de estrogénio produzidos pelas células foliculares. É ainda durante esta fase que os níveis de estrogénio atingem o seu pico máximo (3). Esta subida brusca dos níveis de estrogénio, desencadeada por um processo de feedback-positivo sobre o hipotálamo e a hipófise, provoca um aumento da síntese e da libertação de LH, e, em menor grau, FSH. Este pico agudo de gonadotrofinas, principalmente de LH, ocorre ao décimo quarto dia do ciclo e culmina com a rotura do folículo dominante e expulsão do óvulo (ovulação) (1,3).

**Fase Lútea:** Após a ovulação, a produção de estrogénio pelos folículos diminui e inicia-se o aumento da produção de progesterona à medida que as células granulosas dos folículos se transformam em células do corpo amarelo ou lúteo. O corpo amarelo ou lúteo é uma estrutura endócrina temporária, responsável pela produção de progesterona numa fase inicial da gravidez. Caso não ocorra fecundação, esta estrutura torna-se atrésica e dá origem ao corpo albicans. As secreções do corpo lúteo, ao contrário do que acontece na fase folicular, fazem parte de um mecanismo de feedback-negativo com o hipotálamo e hipófise. Grandes quantidades de estrogénio, progesterona e inibina A inibem a libertação de GnRH, que por sua vez resulta num decréscimo acentuado dos níveis de FSH e LH circundantes, impedindo assim o desenvolvimento de um novo folículo durante esta fase (1,3). No caso de ocorrer fertilização e implantação do óvulo nas paredes uterinas, o corpo lúteo é mantido até ao final da gravidez, impedindo o desenvolvimento de mais folículos e uma nova ovulação (1). Se a fecundação não ocorrer, o corpo lúteo começa a degenerar após um período de 10-12 dias, e o mecanismo de feedback-negativo deixa de ter efeito, originando concentrações crescentes de

FSH na transição da fase lútea para a folicular. A luteólise culmina ao décimo quarto dia deste ciclo com uma menstruação, assinalando assim o início de um novo ciclo menstrual (1,3).

### 3.3 | AMBIENTE HORMONAL NA PASSAGEM DA FASE REPRODUTIVA À TRANSIÇÃO MENOPÁUSICA

Com a chegada da menopausa, o sistema reprodutor da mulher basear-se-á em mudanças do número e função dos folículos ováricos (Figura I-3.3) (4).



**Figura I-3.3** Representação esquemática da variação das concentrações plasmáticas de LH, FSH, estradiol e inibina B durante a idade reprodutiva tardia, transição menopáusicas e pós-menopausa. Adaptado de (3).

Na fase tardia da idade reprodutiva, começa a haver uma diminuição sérica dos níveis de inibina B que desencadeia uma subida de FSH na fase folicular, com níveis de LH dentro da normalidade, mantendo a produção de estrogénios (estradiol e estrona) e normalizando as perdas cíclicas menstruais. A diminuição sérica dos níveis de inibina B não é de estranhar com a redução do capital folicular nos anos finais da idade reprodutiva, até porque esta hormona é sintetizada pelas células granulosas dos folículos antrais (3).

A transição para a menopausa é marcada por um elevado aumento dos níveis de FSH, facto este que está relacionado com uma menor duração dos ciclos menstruais por redução da capacidade e qualidade dos folículos envelhecidos e encurtamento da fase folicular (3,18). Numa fase precoce, os ciclos menstruais podem ainda mostrar alguma regularidade e,

ocasionalmente, pode haver formação do corpo lúteo, o que potencia a ocorrência de uma gravidez não desejada (18,19). No entanto, à medida que a taxa de maturação folicular acelera e os ciclos se tornam cada vez mais curtos, os períodos menstruais tornam-se irregulares e de duração muito variável (19). A inibina A, pelo contrário, não aparenta ter uma importante ação na regulação da secreção das gonadotrofinas (3).

Alguns autores são da opinião de que o aumento sérico inicial dos níveis de FSH (que se inicia na fase tardia da idade reprodutiva) acelera o recrutamento em maior quantidade de folículos e, conseqüentemente poderia produzir valores mais altos de estrogénio nos anos que antecedem a menopausa. Este conceito pode justificar a estimulação da endometriose e a regulação cíclica dos períodos menstruais por esta altura. Por outro lado, o recrutamento de mais unidades foliculares num momento inicial pode conduzir rapidamente à depleção da população folicular, que se repercute anos mais tarde. (3,20)

Num estágio tardio da transição menopausica, há um menor número de população folicular sendo notório um decréscimo da sua capacidade de síntese de estrogénios, apesar do aumento de FSH, notando-se um crescimento folicular deficitário que se manifesta em sangramentos menstruais irregulares (1,3). É o aparecimento destas irregularidades menstruais, as quais podem durar vários anos, que define a primeira expressão da redução significativa da função dos folículos ováricos e do encurtamento da fase folicular (19,20).

Dois a oito anos antes do início da menopausa, os ciclos anovulatórios começam a ser cada vez mais frequentes e a produção de testosterona começa a ser inconstante (1,3,18). Os níveis de estrogénios deixam de ser suficientes para fazer proliferar o endométrio culminado com uma última menstruação e encerrando assim o capítulo reprodutivo da vida da mulher. A amenorreia definitiva surge aquando da falência ovárica, devido ao consumo total dos folículos ováricos, e a mulher entra oficialmente na menopausa (1,2,19).

### **3.3.1 | MARCADORES ENDÓCRINOS QUE DELIMITAM A TRANSIÇÃO PARA A MENOPAUSA**

Apesar de o aumento de FSH estar correlacionado com a menor duração dos ciclos menstruais e a aproximação do momento da menopausa, a verdade é que esta hormona não aparenta ser um bom marcador para a previsão da transição para a menopausa. Este facto é provado pela existência de variações desta hormona hipofisária numa mesma mulher.

A HAM é uma glicoproteína dimérica com um papel crucial na diferenciação do género. Nas mulheres, esta hormona é produzida pelas células da granulosa dos folículos primários até

que atinjam um diâmetro de aproximadamente oito milímetros. Contrariamente ao que acontece com as gonadotrofinas e inibinas, as concentrações de HAM não variam em função do ciclo menstrual ou da gravidez. HAM inibe o crescimento folicular, induzido por FSH, interferindo com a proliferação destas células. Este é considerado um dos marcadores mais precoces de senescência ovárica, e, uma vez que reflete a transformação de folículos primordiais em folículos em crescimento, torna-se um importante fator na medição do capital folicular ovárico. É assim de esperar que os níveis de HAM diminuam para um nível crítico com a chegada da menopausa.

Os níveis de inibina B também decrescem bastante anos antes do UPM, no entanto o seu nível sérico é menos preditivo da data da menopausa. (3).

É importante lembrar que, durante a fase tardia reprodutiva, a transição menopáusic e a pós-menopausa, as alterações ovarianas nada têm que ver com a integridade do eixo hipotálamo-hipófise, uma vez que este continua intacto e, como tal, o mecanismo de feedback-positivo e negativo permanece funcional. Já na terceira idade, pelo contrário, o eixo hipotálamo-hipófise começa a falhar afetando secundariamente os ovários e o sistema reprodutivo (1).

### **3.4 | AMBIENTE HORMONAL NA PÓS-MENOPAUSA**

Numa fase pós-menopáusic precoce, ainda existem alguns folículos ováricos (18). Os níveis plasmáticos de gonadotrofinas atingem um máximo num período de um a três anos após a cessão definitiva do período menstrual, iniciando-se de seguida um decréscimo ligeiro e progressivo (Figura I-3.3). No entanto, devido a uma semivida plasmática maior por parte de FSH e à ausência do mecanismo de feedback-negativo pela inibina B, os níveis de FSH são muito superiores aos de LH. Importa também referir que os níveis de inibina B no sangue tornam-se de tal maneira reduzidos que, numa fase tardia da pós-menopausa estes são mesmo indetetáveis (3,18).

Na ausência de ovulações, o ovário secreta essencialmente androgénios (androstenediona e testosterona), embora a maior fonte de produção feminina desta hormona seja a glândula suprarrenal. Com o envelhecimento, o ovário perde gradualmente a capacidade de produzir androgénios, atingindo, dez anos após o UPM, valores aproximadamente 70% inferiores aos da mulher fértil adulta (3,18).

Apesar de a quantidade total de testosterona produzida diminuir em 25%, há evidências de que a produção desta hormona nos ovários de mulheres na pós-menopausa precoce está aumentada em relação às mulheres em idade reprodutiva, por ação das gonadotrofinas (3,18).

Assim, aquando do esgotamento do capital folicular, o nível sérico de estrogénio diminui e as elevadas concentrações de gonadotrofinas conduzem o tecido ovariano a aumentar a produção de testosterona (18,20). No entanto, a testosterona total está diminuída uma vez que a sua fonte primária, conversão de androstenediona em testosterona, é reduzida em 60% (18).

É evidente um declínio acentuado dos níveis séricos de estrogénio (estradiol e estrona), no entanto, o ovário ainda consegue manter a sua produção até uma fase inicial da pós-menopausa (3,20). Contudo, na pós-menopausa ainda se podem identificar níveis significativos da hormona estrogénio, principalmente em resultado da conversão periférica de androgénios (androstenediona e testosterona) em estrogénios (sobretudo a nível do tecido adiposo) (3,18,20). Esta conversão continua a diminuir durante o primeiro ano pós-menopausa, mas tende a estabilizar com o passar do tempo (20).

Na pós-menopausa precoce, a maioria do estradiol resulta da conversão periférica de estrona (18). Porém, numa fase tardia da pós-menopausa esta produção cessa (3). A estrona é o principal estrogénio circulante neste momento, o qual deriva da conversão de androstenediona periférica (16,18).

Com o correr dos anos, o estroma ovariano acaba por se esgotar e, apesar do aumento da concentração de FSH e LH, não ocorre mais esteroidogénese (18).

Até esta fase, era o corpo lúteo que se ocupava da síntese de progesterona, mas, com o cessar da atividade folicular ovárica, o continuar desta missão fica ao encargo das glândulas suprarrenais, mantendo-se apenas níveis basais desta hormona em circulação (3,20).

Os folículos são responsáveis pelo volume do ovário, pelo que a sua depleção origina a diminuição da dimensão das gónadas, o que explica o facto de o ovário na pós-menopausa ser um órgão atrofico (3). Apesar da redução inevitável no número destas células, a verdade é que ainda se pode identificar um número relativamente normal de folículos nos ovários de algumas mulheres na pós-menopausa. No entanto, é o esgotamento destas unidades foliculares que parece ser o ponto-chave por detrás das inúmeras mudanças que o organismo feminino enfrenta durante o período menopáusico (1,3).

A menopausa assinala o fim da capacidade reprodutiva feminina, marcada pela perda dos ciclos regulares de menstruação e por uma cessação da ovulação, confirmada retrospectivamente após um ano de amenorreia, em resultado da falência da atividade folicular ovárica (3). Apesar da redução dos níveis de estrogénio (hipoestrogenismo) ser o principal responsável pelo aparecimento de sintomas associados à chegada da menopausa, que degradam a qualidade de vida da mulher, muitos outros fatores contribuem também para o seu

aparecimento (1). A menopausa constitui, assim, um marco muito importante na vida da mulher, pois está associado a uma sucessão de eventos de grande significado, com repercussões biológicas, psicológicas e sociais, as quais são abordadas em mais detalhe no subcapítulo 4 (2).

## 4 | MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DO SISTEMA REPRODUTIVO FEMININO

### 4.1 | IMPORTÂNCIA DOS ESTROGÊNIOS NA SAÚDE DA MULHER

Para entender a função da hormona estrogénio e o impacto da sua carência na saúde da mulher é importante, em primeiro lugar, referir o conceito de hormona. Hormona é uma substância química que possui um papel crucial em seres humanos e animais, nomeadamente no transporte de informações entre células e, por essa razão, adquire muitas vezes a designação de “mensageiro químico”. No corpo humano, as hormonas participam num conjunto de funções vitais, tais como regulação do crescimento, desenvolvimento, metabolismo, função tecidual, função sexual, reprodução, na forma como o organismo faz uso dos alimentos, na reação do corpo perante uma emergência e até mesmo no estado de humor (21).

As hormonas estrogénicas são as principais responsáveis pelo crescimento, desenvolvimento de características sexuais femininas e pela reprodução. O termo "estrogénio" inclui um grupo de hormonas quimicamente semelhantes: estrona, estradiol e estriol (Figura I-4.1) (21).



**Figura I-4.1** Representação da fórmula molecular dos compostos estrogénicos, estradiol, estrona e estriol. Adaptado de (22).

Nas mulheres, a hormona estrogénio circula na corrente sanguínea e liga-se a Recetores de Estrogénio (RE) nos tecidos de células alvo, atingindo não só os seios e útero, como também o cérebro, osso, fígado e coração, entre outros. Esta ligação é responsável por uma variedade

de funções específicas nesses tecidos, as quais contribuem para a manutenção da saúde e bem estar da mulher (21).

Os estrogénios são responsáveis pela regulação do ciclo menstrual que inclui a proliferação folicular, o crescimento do endométrio durante a primeira fase do ciclo menstrual, alterações dos seios durante a adolescência e gravidez, lubrificação vaginal, espessamento da parede vaginal e aumento dos vasos sanguíneos na pele. Assumem também um importante papel na regulação de vários processos metabólicos, nomeadamente na perda de gordura corporal, redução da massa muscular, manutenção da massa óssea e no desacelerar do aumento da altura em mulheres na puberdade (23).

Com o aproximar da menopausa, os níveis séricos desta hormona começam a diminuir de tal modo que, na fase pós-menopausa, os ovários deixam mesmo de funcionar como o principal local de secreção de estrogénios, e os níveis desta hormona decrescem significativamente. No entanto, esta hormona não fica ausente uma vez que fontes secundárias extraováricas (glândulas suprarrenais, tecidos gordos, fígado, seios) continuam disponíveis, podendo mesmo aumentar a sua produção como forma de compensar o hipoestrogenismo. A quantidade de estrogénios obtida de fontes extraováricas varia muito de mulher para mulher, sendo para algumas suficientes para minimizar ou mesmo evitar por completo certos efeitos negativos inerentes ao hipoestrogenismo menopáusico (1).

## **4.2 | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA MENOPAUSA**

Clinicamente, os sinais e sintomas associados à menopausa podem manifestar-se na dependência de diversos fatores individuais, desde os níveis hormonais basais, passando pela capacidade de resposta dos recetores, até à forma como a mulher vivencia a experiência da menopausa, a qual é moldada pelo ambiente sociocultural em que vive, situação pessoal (estado psicológico), conjugal, familiar e profissional. Cada mulher vivencia a menopausa de acordo com a sua singularidade. É, portanto, compreensível que exista uma ampla variação na frequência e intensidade com que as mulheres relatam a ocorrência de sintomas associados a esta nova fase da vida. A menopausa pode ser vivenciada de uma forma silenciosa (assintomática); outras vezes, esta fase pode ser sentida de forma muito expressiva, acompanhada de sintomatologia que gera alterações na rotina. O declínio estrogénico é universal, mas não as manifestações clínicas, o que significa que nem toda a mulher é afetada por sintomas relacionados com a insuficiência estrogénica (5).

Para melhor clarificar quais os sinais e sintomas clínicos relacionados com a condição de hipoestrogenismo menopáusico, procedeu-se à classificação dos mesmos em transitórios e não transitórios.

## **4.2.1 | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS TRANSITÓRIAS**

As manifestações clínicas transitórias são assinaladas pela presença de sintomas vasomotores, sintomas neuropsíquicos e disfunções sexuais, sintomas estes inerentes às alterações do ciclo menstrual na transição da era reprodutiva para a era pós-reprodutiva. Estes episódios tendem a desvanecer com o curso da idade (5). Realça-se ainda que este leque de consequências sucede num período em que são detetados níveis basais de estrogénio circulantes.

### **4.2.1.1 | Distúrbios Neurovegetativos**

#### **4.2.1.1.1 | Sintomas Vasomotores**

Os sintomas vasomotores, incluindo os afrontamentos, suores noturnos e calafrios, são experienciados por mais de 50% da população feminina quando chega a esta fase da vida, sendo significativamente associados com a fase de transição para a menopausa (24–26).

Os afrontamentos manifestam-se como sensações súbitas e transitórias de intenso calor na pele, geralmente na área da face, pescoço e tronco, com ruborização da parte superior do tronco e, na maioria das vezes, são acompanhados por suores (3,5). A sensação de resfriamento e tremores também pode seguir-se aos episódios de afrontamentos; mulheres relatam dificuldades em manter uma temperatura confortável, alternando sensações de muito calor com sensações de frio e tremores, a que designamos comumente de calafrios (25). Os suores noturnos constituem uma causa comum de insónia em mulheres na menopausa (27).

Os episódios vasomotores podem ser associados a palpitações, náusea, tonturas, dores de cabeça, alterações do sono, transtornos de humor, irritabilidade e ansiedade, perda de energia e desempenho, podendo, em último caso, ocorrer situações de pânico com sensação de desfalecimento, gerando desconforto e mal estar (5,24,25,27,28). Para muitas mulheres, estes episódios interferem de tal maneira com a sua atividade/produktividade, qualidade do sono e qualidade de vida que chegam mesmo a necessitar de aconselhamento médico (24).

Os afrontamentos podem ser os primeiros sintomas da flutuação dos níveis séricos de estrogénios, começando a ser descritos 5 a 10 anos antes da entrada definitiva na menopausa

(28). Na maioria das mulheres, estes sintomas são transitórios, melhorando gradualmente em 30 a 50% das mulheres e desaparecendo em 85 a 90% com o curso da idade na pós-menopausa (3). No entanto, por razões ainda desconhecidas, 10 a 15% das mulheres continuam a encarar esta realidade problemática nos anos que se seguem ao UPM (3,24,28).

Episódios vasomotores são variáveis em frequência e gravidade entre mulheres, mas tendem a ser estáveis na mesma mulher (3). Podem manifestar-se de forma assintomática (leve) a sintomática (intensos), ocorrendo esporadicamente ou várias vezes ao dia, com duração de alguns segundos a 30 minutos, em casos excecionais (5).

O mecanismo de ação dos estrogénios na patogénese dos sintomas vasomotores é uma questão que ainda não está provada claramente, contudo existem várias teorias a este respeito (3,28,29). Uma suposição corrente é a de que os sintomas vasomotores resultam de perturbações no centro de termorregulação. Estudos evidenciam que flutuações hormonais durante a transição para a menopausa e o declínio dos níveis de estradiol podem estar na origem destas disfunções, modificando os mecanismos centrais de termorregulação, provavelmente por interação com sistemas de neurotransmissão, importantes na regulação da temperatura corporal (3). Assim, perante uma perturbação no centro termorregulador, o corpo interpreta de forma incorreta uma mudança de temperatura. Os afrontamentos são considerados reflexos excessivos provocados por essa perturbação (28). A uma insignificante ou ligeira elevação da temperatura interna, o corpo interpreta como sendo uma situação de super aquecimento e reage por meio de alterações fisiológicas que levam a uma excessiva perda de calor como a hiperemia (aumento do fluxo sanguíneo para a pele), extrema vasodilatação periférica, vermelhidão da pele e transpiração. Esta foi a defesa que o organismo encontrou para manter a temperatura corporal dentro da zona térmica considerada ótima (5,25,28). Este aumento de fluxo sanguíneo resulta ainda em alterações da frequência cardíaca e da pressão arterial (19,30). Muitas vezes, há uma perda extrema de calor, causada pela dilatação dos vasos sanguíneos, e o organismo reage por meio de tremores e calafrios como forma de compensar essa perda (28,30).

Outra hipótese tem por base a perda de sensibilidade do sistema vascular periférico. Assim, alterações na sensibilidade vascular podem reduzir a capacidade dos vasos sanguíneos para reagirem rapidamente e de forma adequada, conduzindo a insuficientes reações de termorregulação. Os estrogénios bem como a progesterona parecem influenciar o controlo do fluxo sanguíneo da pele. Os baixos níveis de estradiol durante este período podem contribuir ainda mais para a elasticidade reduzida dos vasos sanguíneos e, portanto, atrasar a reação de homeostasia da temperatura a alterações na temperatura do corpo (28).

Estudos evidenciam que o tratamento mais eficaz para esta sintomatologia passa pelo recurso a uma Terapêutica Hormonal de Substituição (THS) a qual resulta numa redução quase completa dos afrontamentos. O retorno dos sintomas após paragem da THS sustenta ainda mais a hipótese de que a redução de estrogénios é em grande parte responsável pelo aparecimento dos sintomas vasomotores (28). No entanto, outros estudos demonstram que não há relação entre estes sintomas e os níveis plasmáticos, vaginais e urinários de estrogénios, nem existem diferenças nos níveis plasmáticos entre mulheres com e sem afrontamentos. Além disso, as meninas na pré-puberdade têm baixos níveis de estrogénios, mas não apresentam sintomatologia vasomotora (31). Assim, conclui-se que alterações dos níveis de estrógenos oriundos do declínio da função ovárica são importantes para o desenvolvimento de sintomas vasomotores, mas não suficientes (27).

A diminuição progressiva e o eventual desaparecimento desta sintomatologia sugere uma capacidade de “adaptação” do cérebro a diferentes níveis neuroquímicos, a fim de restaurar a regulação normal da temperatura (28).

#### **4.2.1.1.2 | Sintomas Neuropsíquicos**

Os sintomas neuropsíquicos são apontados como os mais prevalentes, seguidos aos afrontamentos (32). Estes sintomas compreendem irritabilidade, ansiedade, nervosismo, depressão, insónia, fadiga, perda de concentração e de memória e baixa autoestima (32–34). Podem apresentar-se isoladamente ou em conjunto em determinada fase do percurso da menopausa e são de intensidade variável. É importante salientar que estas manifestações podem ocorrer em qualquer outra fase da vida (5).

### **Transtornos do Sono**

O sono é uma função cerebral reparadora sobre o próprio Sistema Nervoso Central (SNC) e sobre os outros sistemas funcionais do corpo (33,35). A falta de sono, certamente, afeta as funções do SNC e está frequentemente associada ao mau funcionamento dos processos mentais, podendo até originar comportamentos anormais. Perante dificuldades contínuas em dormir, é natural que a pessoa se sinta menos apta a lidar física e mentalmente com as atividades do dia-a-dia (33). Distúrbios do sono aumentam a fraqueza, o cansaço diário, a ansiedade, conduzindo a estados de irritação ou até mesmo psicóticos (33,36). A insónia é um distúrbio do

sono, definido como uma dificuldade de iniciar e/ou manter o sono durante um período de pelo menos três semanas (33).

Apesar de as alterações na qualidade e quantidade do sono se poderem manifestar em qualquer fase da vida humana, parece haver uma maior incidência de insónia em mulheres na transição para a menopausa e pós-menopausa (27,33). A insónia está associada a vários distúrbios físicos e mentais, sobretudo à depressão, afetando a qualidade de vida destas mulheres (33).

Entre as causas mais prováveis de insónia ou transtornos do sono associados à menopausa, destaca-se a ocorrência de sintomas vasomotores (27,34). Posto isto, coloca-se a seguinte questão: Será o distúrbio do sono um efeito direto das mudanças hormonais na menopausa ou um efeito secundário da sua passagem (33)?

Ainda não é certo se as alterações nos padrões de sono são atribuídas diretamente às alterações hormonais típicas da menopausa. No entanto, o facto de os períodos de intensa variabilidade hormonal (gravidez, menopausa) estarem associados a transtornos respiratórios do sono, apoia a hipótese da arquitetura do sono ser influenciada por flutuações hormonais de estrogénios e progesterona (27,35). Assim, a perda destas hormonas pode resultar na desintegração dos padrões do sono que culmina com episódios de insónia (35).

Outras pesquisas põem de parte esta ideia. Uma melhoria dos sintomas vasomotores, com recurso a THS, pode reduzir algumas queixas de sono, mas não melhora necessariamente os distúrbios primários do sono, além disso, a insónia pode ocorrer na ausência de sintomas vasomotores e pode até ser a única queixa da menopausa (25,34). Por outro lado, parece não haver uma associação significativa entre estágios da transição menopáusicas e parâmetros objetivos do sono (27). Tais conclusões levam a crer que o distúrbio do sono não é um efeito direto das mudanças hormonais da menopausa e, assim sendo, a menopausa não é uma situação específica importante para promover desordens do sono (33,34).

## **Depressão**

A depressão é um distúrbio afetivo relatado por algumas mulheres na transição menopáusicas, que tende a diminuir na pós-menopausa tardia em função da idade (25).

Com o aproximar do UPM, as mulheres aumentam os relatos de sintomas depressivos e ansiosos ao seu médico, crenças de serem sintomas originários da própria condição fisiológica da menopausa (36). Contudo, ainda não foram detetadas evidências científicas que comprovem claramente uma associação entre menopausa natural e depressão, mas existe a hipótese de que

as alterações nos níveis hormonais possam contribuir, embora em pequena escala, para a variação do estado de humor (34,36,37).

O SNC e Sistema Nervoso Periférico (SNP) são tecidos alvos da hormona estrogénio (35). O estrogénio funciona como agonista da acetilcolina e da serotonina, tem um efeito misto a nível da noradrenalina e das endorfinas, diminuindo os recetores da dopamina e aumentando a atividade do Ácido Gama-Aminobutírico (GABA) (19,37). As respostas do cérebro às hormonas sexuais têm um papel importante na manutenção fisiológica da função cerebral e organização sináptica (35,38). São aceites como causas de depressão desequilíbrios de neurotransmissores e, nesse sentido, a diminuição do estrogénio aquando da menopausa poderia influenciar diretamente o humor e a cognição, através da redução dos níveis de serotonina, acetilcolina e GABA, predispondo as mulheres durante esta fase da vida a um aumento de eventos depressivos, irritabilidade, insónia, ansiedade, podendo até originar demência (5,19,35,36).

A THS aparenta ser benéfica em mulheres na menopausa que apresentam depressão leve e episódios de ansiedade, tornando-se um argumento viável no apoio a esta teoria. Em contrapartida, na depressão clínica moderada a grave é aconselhável tratamento com recurso a antidepressivos (36).

Embora o aparecimento da depressão na menopausa seja mais comum que em outras etapas da vida, este transtorno afetivo não é experienciado pela maioria das mulheres (5,37). Outras investigações mostraram não apresentar uma associação entre sintomas depressivos e níveis circulantes de estrogénios, mas sim uma associação com relatos de outros sintomas da menopausa como sintomas vasomotores e perturbações do sono. Neste sentido, a depressão não é encarada como parte de um processo normal da menopausa (25). Torna-se, então, difícil a comprovação de que somente o hipoestrogenismo esteja por detrás dos sintomas depressivos, sugerindo também uma etiologia multifatorial (5).

O único dado conclusivo até ao momento é o de que os transtornos depressivos não devem ser previstos somente pela fase da menopausa em que a mulher se encontra, mas também se deve ter em conta o impacto das influências psicossociais, culturais, individuais e ambientais que provocam um efeito “dominó” culminando num profundo estado de tristeza e perda de controlo sobre a própria vida (5,36). Esta é uma área particularmente difícil de avaliar, pois pode haver inúmeros fatores interligados que influenciam o estado de humor (34). O próprio envelhecimento do cérebro no curso da idade da vida também pode desenvolver lesões que comprometam o seu bom funcionamento (35)

#### 4.2.1.1.3 | Disfunções Sexuais

Com o aumento da esperança média de vida, problemas a nível da extensão e diversidade da função e desempenho sexual tornam-se cada vez mais preocupações significativas, principalmente para as mulheres que vivem numa sociedade altamente sexualizada, em que a satisfação sexual é considerada um elemento fundamental do bem estar geral (25,39,40).

Disfunção sexual é definida como um distúrbio que inclui manifestações que variam desde a ausência de resposta a qualquer variação na intensidade e qualidade do desejo sexual, excitação e orgasmo. As dificuldades sexuais são muito frequentes entre as mulheres e envolvem 20% a 50% da população feminina em todo o mundo (40). Na transição para a menopausa, a taxa de disfunção sexual sobe para 42% a 88% (3).

A deficiência estrogénica parece afetar diretamente muitos aspetos da função sexual e contribuir para cada uma das quatro classes de disfunção sexual feminina identificadas pela Fundação Americana de Doenças Urológicas: desejo sexual, excitação, orgasmo e dor (dispareunia) (5) (Quadro I-4.1).

**Quadro I-4.1** Classificação da disfunção sexual feminina e possíveis associações com deficiência de estrogénios na pós-menopausa. Adaptado de (41,42).

Sintoma	Definição	Potencial impacto da deficiência de estrogénios na disfunção sexual na pós-menopausa
Diminuição do desejo sexual	Deficiência persistente ou recorrente ou ausência de fantasias sexuais / pensamentos e / ou desejo ou receptividade à atividade sexual	Associação com atrofia vaginal, secura e dispareunia, o que pode reduzir o desejo sexual / receptividade ou levar as mulheres a evitar o contacto sexual; Os níveis de estrogénios podem estar correlacionados com o desejo sexual.
Diminuição da excitação sexual	Incapacidade persistente ou recorrente de alcançar ou manter uma suficiente excitação sexual, o que pode ser expresso como falta de excitação subjetiva ou lubrificação genital	Associação com atrofia vaginal e secura, o que pode prejudicar a capacidade de alcançar ou manter a lubrificação genital; Falta de interesse em contacto sexual devido a sintomas vaginais pode reduzir a excitação subjetiva; A deficiência de estrogénios está associada à redução do fluxo sanguíneo e à vasocongestão, mecanismos fundamentais para a lubrificação.
Inabilidade em atingir o orgasmo	Dificuldade persistente ou recorrente, atraso ou ausência de atingir o orgasmo após uma estimulação sexual suficiente e excitação	A deficiência de estrogénios está associada à diminuição do fluxo sanguíneo e à vasocongestão.
Distúrbio sexual da dor (dispareunia, vaginismo)	Dor genital persistente ou recorrente durante a penetração sexual ou espasmos involuntários vaginais	Associação direta entre a deficiência estrogénica e a dispareunia devido ao seu impacto sobre a atrofia vaginal; A deficiência de estrogénios pode estar associada com hipersensibilidade à dor vulvovaginal.

Em mulheres sexualmente ativas na pós-menopausa, a dispareunia é frequente como resultado da atrofia urogenital, diminuição do fluxo sanguíneo, baixa lubrificação e baixa sensibilidade, o que contribui para aumentar o desconforto e a dor durante as relações sexuais e para reduzir a capacidade de atingir o orgasmo (3).

Altas concentrações de RE no trato genital e urinário evidenciam a dependência dos tecidos urogenitais em relação a esta hormona. O estrogénio é necessário para a expressão de numerosos genes que controlam fatores necessários para manter a integridade da parede vaginal e para o normal funcionamento do sistema urogenital. Esta hormona permite manter o fluxo normal do sangue para os tecidos urogenitais, influencia a transmissão nervosa, a percepção sensorial, sistemas de neurotransmissores no cérebro responsáveis pela regulação do humor e do desejo, e a regulação da expressão clítoriana e vaginal do óxido nítrico sintase, envolvido em estímulos excitatórios (41).

A associação entre a menopausa e disfunção sexual foi confirmada por evidências de que durante a transição menopáusicas a secreção de esteroides sexuais tende a diminuir e mostrar-se inversamente proporcional às queixas sexuais nesta fase da vida (40,41). A terapia com estrogénios mostra elevados benefícios ao nível da função sexual, sendo associada a um aumento da frequência da atividade sexual, prazer, desejo, excitação, satisfação e lubrificação vaginal, bem como a redução da dispareunia e secura vaginal (25,41). Alterações dos níveis hormonais de estrogénios mostram, então, um importante contributo para as alterações a nível da função e do desempenho sexual feminino, principalmente na pós-menopausa (40,41).

## **4.2.2 | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NÃO TRANSITÓRIAS**

As manifestações clínicas não-transitórias são marcadas por uma sintomatologia mais aguda e com tendência a agravar-se com o curso da idade na pós-menopausa, uma vez que a hormona estrogénio deixa de fazer parte do ciclo endócrino da mulher. Estas manifestações clínicas são representadas pela síndrome geniturinária da menopausa (fenómenos atrofícos vulvovaginais, incontinência urinária, infeções recorrentes do trato urinário) e distúrbios metabólicos de que fazem parte a síndrome metabólica e as alterações a nível do metabolismo ósseo.

### **4.2.2.1 | Síndrome Geniturinária da Menopausa**

A Síndrome Geniturinária da Menopausa (SGM) é definida como um conjunto de sinais e sintomas associados a uma diminuição de estrogénios e outros esteróides sexuais responsáveis

por alterações nos grandes e pequenos lábios, clitóris, vestíbulo e introito, vagina, uretra e bexiga (43).

Cerca de 50 % das mulheres na pós-menopausa relatam sintomas urogenitais. Estes sintomas aparecem geralmente após a transição da menopausa e são de natureza progressiva com o prolongar do hipoestrogenismo (44).

As mucosas da vagina, da uretra, e do terço inferior da bexiga têm origem embrionária comum e são tecidos alvo da hormona estrogénio (44). Não é então de estranhar que quaisquer alterações hormonais que ocorram durante a menopausa comprometam o trato genital e urinário podendo levar à sua atrofia (34). O sistema urogenital desempenha um importante papel no bem estar sexual, como tal, mudanças a esse nível podem ter efeitos negativos sobre a função sexual e urinária, levando à dispareunia, Incontinência Urinária (IU) e Infecções do Trato Urinário (ITU) recorrentes (44,45). Esta síndrome pode incluir também sintomas de ardor, irritação e secura vaginal (43). Contudo, o estrogénio não é o único contribuinte para as mudanças observadas na menopausa; o próprio envelhecimento também contribui para o SGM (25).

### **Fenómenos Atróficos Vulvovaginais**

Com o declínio de estrogénios, o número de células epiteliais vaginais diminui resultando num estreitamento do trato genital, na diminuição da musculatura lisa, fibras elásticas e perda de colagénio, no adelgaçamento dos tecidos conectivos, na diminuição da concentração de vasos sanguíneos e nervos e na atrofia dos vasos sanguíneos com redução do fluxo sanguíneo para os tecidos. Todos estes fatores contribuem para a diminuição da lubrificação e diminuição do ácido mucopolissacarídeo e do ácido hialurónico, o que conduz progressivamente à secura vaginal. Estas alterações fisiológicas levam a uma perda gradual das rugosidades da parede vaginal e a uma redução da elasticidade da própria vagina. A mucosa vaginal torna-se cada vez mais pálida, desnutrida e seca (25,41). O epitélio vaginal torna-se de tal maneira frágil e traumatizado que pode resultar em hemorragias na pós-menopausa (34). Os pêlos púbicos tornam-se escassos, há redução da parte do tecido adiposo dos grandes lábios e retração dos pequenos lábios e do clitóris (5).

Alguns investigadores considerem ainda que a causa mais provável de secura vaginal está relacionada com a falta de excitação e com a incapacidade para lubrificar, em vez da retirada de estrogénio por si só, uma vez que os níveis desta hormona são frequentemente mantidos até bastante tarde (42).

Os sintomas de atrofia vulvovaginal podem começar desde os primeiros anos da perimenopausa e incluem desconforto vaginal, secura, prurido, ardor, dispareunia e sangramento vaginal associado à prática de atividade sexual. Se os fenómenos atrofícos vulvovaginais forem determinados no início da menopausa, a THS com recurso a estrogénios pode impedir o desenvolvimento da sintomatologia associada (41).

### **Incontinência Urinária**

A IU pode ser definida como a queixa de qualquer perda involuntária de urina (5,46). Apesar de poder ocorrer em qualquer idade, a prevalência e gravidade da IU tende a aumentar com a idade, principalmente nas mulheres (5,44). Mulheres entre os 40-59 anos mostram uma prevalência destes sintomas de 17,2% que aumenta progressivamente para 31,7% por volta dos 80 anos (44).

O efeito do hipoestrogenismo menopáusico e os processos de envelhecimento biológico comprometem a integridade da região pélvica que se reflete num enfraquecimento do pavimento pélvico e numa diminuição da força e massa muscular. A força muscular depende da vascularização assim, uma menor vascularização pélvica na menopausa determina uma menor irrigação tecidual, contribuindo para a atrofia muscular e conseqüente diminuição da pressão uretral e diminuição da força muscular, culminando com o aparecimento de IU(47). Assim, quando a pressão de encerramento uretral é inferior à pressão da bexiga, ocorre perda de urina de forma involuntária (48).

A IU interfere muitas vezes na atividade sexual da mulher, diminuindo a libido e a sua autoestima, perturbando o relacionamento com o parceiro (19).

Alguns estudos recentes sublinham que a THS à base de estrogénio local mostra resultados satisfatórios no tratamento de IU (44). Contudo, também existe quem defenda que a IU não está de modo evidente correlacionada com a transição para a menopausa (49).

### **Infeção Recorrente do Trato Urinário**

A ITU é definida como três episódios de ITU em 12 meses ou dois episódios em 6 meses (50). A deficiência estrogénica é também responsável pelo aumento da prevalência das ITU na menopausa. As ITU podem afetar 5% a 17% das mulheres na pós-menopausa (43).

À medida que o conteúdo de glicogénio nas células epiteliais diminui, a flora normal de lactobacilos torna-se cada vez mais reduzida, conduzindo a uma diminuição na produção de ácido láctico e a uma conseqüente mudança do pH vaginal (25,34). O pH vaginal ácido

característico da fase reprodutiva (pH 4-5) torna-se mais alcalino (pH 6-8) na pós-menopausa (34). O resultado da desagregação da barreira protetora permite assim a proliferação de organismos patogénicos (25,34). A diminuição da diversidade da microbiota vaginal e bactérias produtoras de ácido láctico, bem como o aumento de espécies patogénicas dentro da vagina podem potenciar o aparecimento de infeções e sintomas urogenitais tais como irritação vaginal, secura, ardor e prurido (34,43).

A THS à base de estrogénio restaura o epitélio vaginal e uretral, contribuindo para o reaparecimento da flora vaginal na menopausa (51). Teoricamente, o estrogénio deve então impedir a ITU recorrente (51,52).

#### **4.2.2.2 | Distúrbios Metabólicos**

##### **4.2.2.2.1 | Síndrome Metabólica**

A síndrome metabólica representa a associação de diversos fatores de risco cardiovascular, como obesidade visceral, dislipidémia e Hipertensão Arterial (HTA) (53).

Diversos estudos mostram uma maior prevalência de síndrome metabólica e um maior risco de mortalidade em mulheres na pós-menopausa em comparação às mulheres no período de transição menopáusicas. Perante tal facto, levanta-se então a seguinte questão: Será a síndrome metabólica consequência direta da falência ovárica, ou resulta de alterações metabólicas promovidas pelo aumento de gordura visceral secundárias ao hipoestrogenismo? Esta questão foi entretanto corroborada por outros estudos que não encontraram diferença na prevalência da síndrome metabólica antes e após a menopausa (53).

#### **Obesidade Visceral**

Embora seja sabido que a taxa metabólica diminui com o envelhecimento, a menopausa também surge associada a um aumento da acumulação de tecido adiposo visceral (54).

A hormona estrogénio parece estar envolvida na regulação da lipidogénese nos adipócitos e nos hepatócitos, modelando a concentração de lípidos no plasma e inibindo a acumulação de gordura na região abdominal (53,54). A diminuição e ou ausência de estrogénios na menopausa poderia assim conduzir a diversas perturbações do metabolismo dos lípidos (53). Apesar dos mecanismos fisiopatológicos que justificam a acumulação de gordura visceral ainda não serem conhecidos, certo é que, com o caminhar dos anos na pós-menopausa, a

redistribuição de gordura é alterada e tem tendência a depositar-se excessivamente na área visceral, fígado, coração, músculos, medula óssea, conduzindo à obesidade visceral, que é um sinal clínico da resistência insulínica (53,55,56). Estes fatores diminuem claramente a saúde e contribuem para um risco aumentado de doenças cardiovasculares na mulher pós-menopáusia (54,55). Além do aumento do risco cardiovascular, a obesidade associa-se a um maior risco de malignidades, em especial o cancro da mama, endométrio, intestino, esófago e rim, hiperlipidemia e hipertensão (53,57).

Embora a distribuição central de gordura seja evidente na mulher após a menopausa, não parece haver consenso entre a falência ovárica e o aumento de peso (53).

O uso de THS à base de estrogénios, normalmente, não resulta num aumento de peso corporal e pode melhorar a distribuição de gordura corporal, mostrando-se eficaz na prevenção da acumulação de gordura visceral (53,58).

## **Dislipidemia**

Os estrogénios reduzem a acumulação de colesterol em tecidos periféricos e aumentam a secreção biliar de colesterol (59). A ação intra-hepática de estrogénio parece aumentar a depuração de partículas de Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL) através do aumento do número de recetores de colesterol LDL em hepatócitos, o que resulta numa redução da concentração plasmática das partículas LDL ricas em colesterol. Contrariamente, o estrogénio também parece contribuir para a diminuição do número de recetores de Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL) ricas em colesterol e conseqüente redução da depuração do colesterol HDL. Paralelamente, esta hormona esteroide parece induzir também a redução da atividade da lipase hepática, o que resulta num aumento dos níveis plasmáticos do colesterol HDL (59,60). Assim, uma deficiência de estrogénio endógeno poderia ser responsável pela deterioração do perfil de lípidos no momento da menopausa (59).

De facto, esta hipótese é comprovada por estudos que evidenciam um aumento significativo das concentrações plasmáticas de triglicéridos e colesterol LDL e uma diminuição significativa dos níveis de colesterol HDL em mulheres na pós-menopausa, gerando assim um perfil aterogénico nestas mulheres (53,60,61). Tal facto leva a supor que todos os mecanismos cardioprotectores se perdem inevitavelmente após a menopausa, quando os ovários deixam de produzir quantidades significativas de estrogénio, daí haver uma maior incidência de doença cardiovascular nas mulheres pós-menopáusicas nesta fase da vida (61).

Níveis elevados de colesterol HDL e níveis reduzidos de colesterol LDL estão associados a uma menor incidência de doenças cardiovasculares. A THS favorece a redução dos níveis de colesterol total, colesterol LDL, e um aumento dos níveis de colesterol HDL. No entanto, se a THS for administrada via oral também promove efeitos indesejáveis, como aumento da trigliceridemia e aumento de fatores de coagulação (53). Se, por um lado, esta terapêutica se reflete em benefícios na prevenção de eventos cardiovasculares, por outro, pode contribuir para o risco aumentado de acidentes coronários (53,54).

## **Hipertensão Arterial**

Como o aumento da prevalência de HTA coincide com o período da menopausa, é possível imaginar que o hipoestrogenismo possa estar relacionado com o aumento da pressão arterial em mulheres na pós-menopausa (58). De realçar que o aumento da pressão arterial está associado a um aumento substancial do risco cardiovascular e a uma redução da qualidade de vida (58,62).

A base fisiopatológica da HTA na pós-menopausa é bastante complexa e multifacetada (63). A ação biológica do estrogénio é de suma importância para o controle da pressão arterial, participando no aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico endotelial (promove a vasodilatação), na inibição das endotelinas (promovem a contração dos vasos sanguíneos) do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), na diminuição do sistema nervoso autónomo simpático e na inibição da proliferação do músculo liso vascular atuando ao nível de diversos sistemas de regulação cardiovascular. A nível renal, contribui para a reabsorção tubular de sódio através da inibição do SRAA intra-renal e para o aumento da ação do óxido nítrico (63). Assim, aquando da falha irreversível hormonal, os estrogénios deixam de conseguir manter a integridade da função endotelial, que inclui a sua participação no crescimento de células vasculares, o seu potente efeito vasodilatador e o seu poder antioxidante, verificando-se uma diminuição da complacência arterial em mulheres na pós-menopausa. Quanto à atividade nervosa simpática, esta apresenta uma relação positiva com a pressão arterial, principalmente em mulheres acima dos 40 anos. Estas alterações podem ser parcialmente responsáveis pela redução de aproximadamente 20% a 30% no fluxo sanguíneo das pernas após a menopausa, o que resulta num aumento aproximado de 50% na resistência vascular desse membro, podendo originar uma elevação da pressão arterial. O hipoestrogenismo também acarreta modificações no metabolismo dos lípidos e obesidade visceral, que surgem acompanhadas de um aumento da reabsorção renal de sódio, aumento da atividade nervosa

simpática e alteração no leito vascular que, sabiamente, contribuem para a elevação da pressão arterial e, conseqüentemente, para o desenvolvimento da HTA (58). No entanto, o processo de envelhecimento vascular, por si só, também representa modificações importantes em todo o organismo (58,63).

O efeito da THS sobre a pressão arterial é ainda controverso, de modo que alguns estudos sugerem que o estrogénio pode ter um efeito hipotensor, enquanto outros não observaram efeito sobre a pressão arterial e outros ainda verificaram aumento da mesma (58). Embora a perda de estrogénios possa estar envolvido na patogénese da hipertensão arterial, THS não é recomendado para a sua prevenção ou tratamento (63).

#### 4.2.2.2.2 | Alterações no Metabolismo Ósseo

A osteoporose é a doença óssea mais comum em humanos, doença esta silenciosa, até que se torne evidente pelo aparecimento de fraturas. É considerada um importante problema de saúde pública, caracterizado por uma diminuição da massa óssea, deterioração da arquitetura esquelética, resistência óssea comprometida e risco aumentado de fratura (64).

O processo de remodelação de osso é um processo complexo que envolve duas fases distintas, uma de reabsorção e outra de formação de osso. Assim, o osso antigo vai sendo continuamente substituído por novo tecido ósseo, e a arquitetura esquelética mantém-se saudável. Porém, se este equilíbrio for alterado, resultando numa taxa de reabsorção óssea superior à de formação de novo tecido ósseo, ocorre perda de massa óssea (64). A deficiência de estrogénio tem sido apontada como uma causa primária da perda de massa óssea após a menopausa e, conseqüentemente, um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose em mulheres (64). O risco para a osteoporose aumenta após a menopausa, uma em cada cinco mulheres na pós-menopausa sofre desta doença (65).

O estrogénio é o principal regulador hormonal do metabolismo ósseo, atua nas células responsáveis pela remodelação óssea - osteócitos (responsáveis pela remodelação óssea), osteoblastos (responsáveis pela formação óssea), osteoclastos (responsáveis pela reabsorção óssea) - desempenhando um efeito protetor no osso ao suprimir a sua reabsorção, prevenindo a perda óssea e reduzindo o risco de fratura. A deficiência estrogénica está associada a uma taxa de reabsorção superior à de formação óssea (66).

O estrogénio parece modelar ainda outros fatores implicados no metabolismo do tecido ósseo. A presença desta hormona contribui para uma melhor absorção de cálcio no trato intestinal e para diminuir a perda de cálcio pela urina (67,68). Quando o fornecimento exógeno

ou a taxa de absorção de cálcio é inadequada, em consequência, por exemplo, do hipostrogenismo menopáusico, o tecido ósseo (reservatório natural de cálcio) é reabsorvido a partir do esqueleto para manter o cálcio no soro a um nível constante, desencadeando assim a perda de massa óssea (64). O hipostrogenismo está também associado a uma diminuição da forma ativa da vitamina D em circulação. Esta forma ativa está envolvida na absorção intestinal de cálcio, associada a um aumento dos níveis séricos de cálcio, a um melhor desempenho muscular e equilíbrio, conduzindo assim a um menor risco de queda (64,69,70). O estrogénio estimula ainda a produção de calcitonina pelas células parafoliculares da tiróide, a qual inibe a reabsorção óssea através da inibição da atividade osteoclástica (71).

A osteoporose pode contribuir para a perda de auto-estima e episódios depressivos, limitações físicas e alterações estéticas/ anatómicas, diminuindo a qualidade de vida das mulheres (64,72).

A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a THS à base de estrogénios para a prevenção da osteoporose associada à menopausa, demonstrando de facto que a osteoporose é uma doença estrogénio-dependente (64).

### **4.3 | IMPACTO DA MENOPAUSA NA QUALIDADE DE VIDA E SAÚDE DA MULHER**

De modo a facilitar a compreensão e a leitura, a palavra “menopausa” será empregue daqui para a frente para designar a extensão que compreende as etapas de transição menopáusica e pós-menopausa citados segundo o sistema de classificação assente nos critérios STRAW +10.

A menopausa, apesar de não ser considerada uma doença, está associada a um conjunto de sinais e sintomas que de certa forma comprometem a qualidade de vida e a saúde da mulher. A falta de informação acessível a respeito das várias etapas e da sintomatologia da menopausa gera ideias erradas a seu respeito, contribuindo para desenvolver alguma insegurança por parte destas mulheres quando atingem esta fase das suas vidas, seja pelo medo de adoecer ou pela maior consciência do processo de envelhecimento. Muitas mulheres acreditam ainda que, após a chegada da menopausa, se venham a sentir incompetentes e incapazes de desempenhar normalmente as suas atividades ou empreenderem-se em novos projetos de vida. O evento da menopausa pode ser vivenciado por algumas mulheres como a paralisação do próprio fluxo vital. Se insatisfeitas e desmotivadas, podem colocar em dúvida tudo o que têm feito, com a sensação de que tudo está errado, sem saber bem o quê. É uma sensação de que tudo se

desorganizou, que a vida é um caos. Muitas referem uma “sensação de tragédia iminente”. As próprias mudanças corporais previstas podem ter impacto na auto-imagem feminina e potencializar também um sofrer psíquico, segundo a visão de cada sociedade a respeito da mulher mais velha (5).

As alterações hormonais próprias da menopausa associadas à desvalorização estética do corpo e a toda a sintomatologia de intensidade variável podem, porventura, aparecer no limite como sofrimento depressivo. No entanto, estas manifestações não deveriam ser tratadas necessariamente com medicação psicoativa, mas entendidas como parte do complexo processo de revisão da vida. Cabe verificar se os episódios de tristeza ou sintomas depressivos estão associados à história prévia de depressão, ao pouco suporte psicossocial na maturidade ou ao possível desconforto físico e emocional, associados aos sintomas da menopausa (5).

Por outro lado, esta fase da vida pode ser encarada, para muitas, como um tempo de realização de sonhos adiados (5).

Em suma, a menopausa é uma etapa inevitável do envelhecimento feminino que não pode ser encarada como a chegada do fim da vida. Todas estas alterações exigem adaptações físicas, psicológicas e emocionais. No geral, esta fase é acompanhada de perdas e ganhos, altos e baixos, novas liberdades, novas limitações e possibilidades para as mulheres (5).

#### **4.4 | UMA NOVA VISÃO SOBRE A MENOPAUSA – Terapêutica Hormonal de Substituição ou Suplementos Alimentares**

Para algumas mulheres menopáusicas muitas das mudanças associadas a esta fase da vida acabam por desaparecer ao longo do tempo, no entanto, existem muitas outras para as quais a sintomatologia da menopausa acaba por degradar significativamente a sua qualidade de vida. Estas últimas encaram a THS como uma “lufada de ar fresco” e como um novo rumo para as suas vidas, uma vez que o tratamento acaba por resolver muitos dos sintomas inerentes à menopausa. Diante de toda a sintomatologia e riscos que a falta de estrogénios pode acarretar, parece que não restam muitas dúvidas sobre a necessidade de aplicação da THS. Se a hormona estrogénio está em falta na menopausa, nada mais lógico, para os defensores da THS, que a base do tratamento seja a sua reposição (7).

A THS é atualmente a terapêutica mais eficaz na resolução de muitos dos aspetos sintomáticos subjacentes a esta fase da vida da mulher, no entanto, nem todas podem usufruir dos seus benefícios (8). A THS é contraindicada a mulheres com perdas hemáticas vaginais, com cancro de mama ou cancro do útero, nas portadoras de coagulopatias ou com antecedentes

de tromboembolismo, na patologia cardíaca, com antecedentes de Acidente Vascular Cerebral (AVC), na doença hepática e a mulheres que desenvolvem reações alérgicas ao medicamento hormonal (7,8). Mesmo para as mulheres cuja terapêutica hormonal se encontra indicada, muitas são confrontadas com os inúmeros efeitos colaterais. Os medicamentos hormonais podem aumentar a probabilidade de coágulos sanguíneos, ataques cardíacos, derrames e cancro da mama. Para mulheres com idade igual ou superior a 65 anos, estes medicamentos podem aumentar a probabilidade de vir a desenvolver demência. Para a mulher que ainda mantém o seu útero, a toma de medicamentos apenas com estrogénio aumenta a probabilidade de vir a contrair cancro endometrial. Adicionar progesterona reduz esse risco (8). Apesar de a THS estar indicada na prevenção da osteoporose, esta não apresenta ação cardioprotetora, nomeadamente na prevenção de eventos cardíacos ou AVC. A FDA adianta ainda que é errado pensar que esta terapêutica evita a perda de memória ou a doença de Alzheimer, bem como confere ação protetora contra o envelhecimento e as rugas ou aumenta o desejo sexual. Como todos os medicamentos, esta terapêutica hormonal tem riscos e benefícios. Por todas estas razões, a THS deve ser individualizada para cada mulher e usada na menor dose possível e pelo menor tempo possível para a resolução dos sintomas (7).

Em 2013, a FDA aprovou um novo medicamento, Brisdelle (paroxetina), desta vez de origem não-hormonal, para o tratamento de sintomas vasomotores associados à menopausa. Contudo, uma série de efeitos secundários e advertências são também impostas a esta terapia (73).

Apesar de constituir uma etapa normal do ciclo biológico da mulher, da mesma forma que a adolescência, e não uma doença que incapacita ou a limita para a vida, verifica-se um uso irracional de medicamentos. Esta é, talvez, uma das razões pelas quais a terapia hormonal constitui assunto de grande controvérsia (5).

Dada toda esta envolvência e a complexidade de riscos e contraindicações associadas à THS e terapia não-hormonal, muitas mulheres optam hoje pela medicina alternativa com recurso a suplementos, visto serem popularmente classificados como formulações naturais, seguras e isentas de perigos para a saúde. Esta alternativa surge na esperança de melhorarem a sua saúde, especialmente nesta fase da vida.

De acordo com a FDA, os Suplementos Alimentares (SA) são produtos tomados por via oral que contêm um “ingrediente dietético”, destinando-se a acrescentar ou complementar a dieta. Suplementos não são considerados medicamentos e como tal não têm o intuito de tratar. A FDA acrescenta que, neste momento, ainda não se têm certezas se estes produtos alternativos

são úteis ou seguros e se vão realmente aliviar os sintomas da menopausa (6,7). Estudos estão a ser feitos para apreender os benefícios e os riscos, também eles, associados a esta “nova” medicina (7).

Estas e outras questões relativas ao enquadramento dos suplementos no alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida das mulheres na menopausa são o tema central desta dissertação e são abordadas no capítulo II.

## II CAPÍTULO | SUPLEMENTOS ALIMENTARES NA MENOPAUSA

*Que o teu alimento seja o teu remédio e o teu remédio seja o teu alimento*

Hipócrates (460 – 377 a.C.)

*A arte da cura vem da natureza, não do médico. Assim, todo o médico deve começar da natureza, sempre com a mente aberta*

Paracelso (1493 – 1541)

Este segundo capítulo constitui o cerne desta dissertação. Os temas abordados têm o intuito de educar a atividade farmacêutica no aconselhamento de SA na menopausa, combater a dispensa e o uso irracional dos mesmos, e averiguar a veracidade dos benefícios dos SA no alívio dos sintomas da menopausa.

Os temas deste capítulo focam-se em variados aspetos abordados nos seguintes subcapítulos: panorama geral dos SA; enquadramento legal e regulamentar dos SA em Portugal; SA na interface entre os fármacos e os alimentos; uma visão farmacêutica dos SA; SA na menopausa e respetiva análise das suas substâncias ativas (vitaminas, minerais e plantas e extratos de ervas).

## 1 | PANORAMA GERAL DOS SUPLEMENTOS ALIMENTARES

O ser humano necessita de pequenas quantidades de vitaminas, minerais e outras substâncias com efeitos nutricionais ou fisiológicos para a manutenção da sua saúde. A grande maioria das pessoas consegue adquirir diariamente essa quantidade através de uma alimentação saudável, além disso, alguns alimentos industrializados possuem quantidades extras de vários micronutrientes que acabam por enriquecer ainda mais a nossa dieta. Apesar deste nível seguro e adequado de ingestão, há ainda quem acredite que a ingestão frequente de suplementos irá ser útil nos seus esforços diários para alcançar a saúde ideal, para prolongar o tempo de vida, para rejuvenescer e manter uma forma atraente, e até mesmo como forma de prevenir e curar doenças. É importante também não esquecer que a tendência humana é a de extrapolar a ocorrência de um efeito benéfico ao senso comum, e com isso aceitar inquestionavelmente a opinião e vivência de terceiros, que na realidade não são especialistas e nada sabem sobre o assunto. Esta submissão é certamente um ponto fraco da natureza humana. Este facto, aliado também à grande oferta de SA em vários postos de venda, a maioria dos quais sem profissionais capazes de prestarem o devido aconselhamento, leva a que haja um consumo indiscriminado e quase rotineiro destes produtos. Outra das causas que leva ao consumo público de SA é o facto de o público leigo tender a confiar em tratamentos “naturais” em relação aos tratamentos farmacológicos, e querer assumir o controlo das suas próprias vidas. É claro que, mesmo sendo produtos de venda livre e não sendo considerados medicamentos, não significa que estejam isentos de perigos para a saúde. Os SA quando tomados “cronicamente” em excesso tornam-se tóxicos e em alguns casos podem ser letais para a saúde do consumidor (74).

Outra realidade prende-se com a ação dos delegados de informação médica que, não desvalorizando o exercício da sua atividade profissional, diariamente recorrem a farmácias, hospitais, centros de saúde e clínicas, para dar a conhecer determinado suplemento e “convencer” os profissionais de saúde dos seus benefícios; e são especialmente convincentes para aqueles que estão menos informados sobre o assunto. Existem ainda alguns profissionais de saúde, incluindo médicos, que se sentem compelidos a recomendar o uso de SA, quando por vezes ainda não há provas suficientes que comprovem cientificamente o seu benefício e necessidade para a saúde (74).

Apesar de atualmente já existirem mais estudos que procuram fundamentar o efeito fisiológico de determinados nutrientes e outros ingredientes que constituem os SA, a verdade é

que muitos dos resultados, sendo eles positivos ou não, não se podem extrapolar como uma verdade bem aceite para a generalidade da população (74).

O mercado mundial dos SA tem conquistado um lugar de destaque no mercado, nos últimos 50 anos, com uma diversidade exponencial, pelo que se tem demonstrado indispensável disciplinar esta oferta, de forma a garantir ao consumidor informação e segurança adequadas. E é precisamente sobre as normas legislativas e regulamentares que se vai cingir o próximo subcapítulo.

## **2 | ENQUADRAMENTO LEGAL E REGULAMENTAR DOS SUPLEMENTOS ALIMENTARES EM PORTUGAL**

### **Definição**

A norma jurídica relativa ao fabrico e comercialização dos SA em Portugal encontra-se fixada no Decreto-Lei n.º.136/2003 de 28 de junho, transposto da Diretiva n.º. 2002/46/CE, do Parlamento Europeu (PE) e do Conselho, de 10 de junho, com as devidas alterações impostas no Decreto-Lei n.º. 296/2007 de 22 de agosto, transposto da Diretiva n.º.2006/37/CE, da Comissão de 30 de março (9,75). Neste Decreto-Lei ficou regulamentada a definição de SA como: *“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, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”*. Este decreto-lei veio, definitivamente, afastar estes produtos da categoria de medicamentos (não sujeitos a receita médica) (9). Ficam fora deste âmbito os “medicamentos tradicionais à base de plantas” e “medicamentos homeopáticos” considerados medicamentos ao abrigo do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (76).

Como mencionado na definição, os SA podem legalmente conter na sua composição, além de substâncias nutrientes (vitaminas e minerais), um leque bastante variado de outros ingredientes com efeito nutricional ou fisiológico, nomeadamente: aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras, várias plantas e extratos de ervas (9). A lista de vitaminas e minerais que poderão ser utilizadas no fabrico de SA constam no anexo I do Decreto-Lei acima referido e

podem apresentar-se sob as formas enunciadas no anexo II do mesmo (9,75). A legislação relativa aos SA apenas apresenta informação respeitante a vitaminas e sais minerais, contudo, existem muitas outras substâncias que podem fazer parte integrante da composição de SA e para as quais não existe uma lista harmonizada a nível comunitário. Tal facto resulta numa vastidão enorme de produtos, por um lado, e num vazio relativamente à discriminação das substâncias autorizadas, por outro (9). A legislação portuguesa e a Diretiva n.º 2002/46/CE, do PE e do Conselho, de 10 de junho (alterada pela Diretiva 2006/37/CE, da Comissão e pelo Regulamento (CE) n.º 1170/2009 de 30 de novembro) relativas à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos SA são omissas quanto aos requisitos específicos de qualidade e segurança “das várias plantas e extratos de ervas”, e não definem restrições quanto aos locais de venda ou requisitos de formação especializada por parte de quem comercializa os SA (9,77).

## **Rotulagem**

Os SA são obrigados a respeitar a rotulagem geral dos alimentos, que se encontra fixada no Decreto-Lei n.º 560/99 de 18 de dezembro, bem como as disposições ao nível da rotulagem que constam na legislação específica dos SA, detalhadas no Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho (com as devidas alterações impostas no Decreto-Lei n.º 296/2007 de 22 de agosto). Assim, para poderem ser comercializados, os SA devem conter as seguintes indicações na rotulagem (9,78):

- A denominação de venda para estes produtos é a de “suplementos alimentares” (9);
- A designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza (9);
- Quantidade de nutrientes ou substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, declarada sob forma numérica e referente à Toma Diária Recomendada (TDR) pelo fabricante, sendo as unidades a utilizar para as vitaminas e minerais as que se encontram especificadas no anexo I do Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho (9);
- Uma advertência de que não deve ser excedida a toma diária indicada (9);
- A indicação de que os SA não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado (9);
- Quantidade de vitaminas e minerais expressa também em percentagem dos valores da Dose Diária Recomendada (DDR), os quais constam no anexo I da legislação sobre

rotulagem nutricional dos géneros alimentícios decretada no Decreto-Lei n.º 167/2004 de 7 de julho (alterado pelo Decreto-Lei n.º 54/2010, de 28 de maio) (79);

- Uma advertência de que os produtos devem ser guardados fora do alcance das crianças (9).

Quando à rotulagem, publicidade e apresentação dos SA não podem incluir menções que (9):

- Atribuem aos mesmos propriedades profiláticas, de tratamento ou curativas de doenças humanas, nem fazer referência a essas propriedades (9);
- Declarem expressa ou implicitamente que uma alimentação equilibrada e variada não constitui uma fonte suficiente de nutrientes em geral (9).

Para garantir que os SA são um complemento do regime alimentar, devem as vitaminas e os minerais declarados no rótulo dos mesmos estar presentes no produto em quantidades significativas (9).

São permitidas alegações nutricionais e de saúde na rotulagem de géneros alimentícios que cumpram as disposições do Regulamento (CE) n.º 1924/2006 do PE e do Conselho de 20 de dezembro de 2006 (alterado pelo Regulamento (CE) n.º 107/2008 do PE e do Conselho, Regulamento (CE) n.º 109/2008 do PE e do Conselho e pelo Regulamento (CE) n.º 116/2010 da Comissão) (80).

### **Autoridade Competente**

A autoridade competente dos SA é a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). Esta competência decorre da lei orgânica desta Direção-Geral (81). As competências relativas aos SA estão atualmente ao encargo da Divisão de Alimentação Humana da Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação (DSNA), parte integrante da estrutura orgânica da DGAV (artigo 16º do Despacho n.º 15262/2012) (82).

### **Colocação no Mercado**

Para facilitar uma eficiente monitorização dos SA, o Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 junho, requer que o fabricante ou o responsável pela colocação no mercado nacional, notifique a autoridade competente desse facto através do envio da cópia do rótulo utilizado para esse produto (9). Como o processo de notificação não é uma aprovação que anteceda a comercialização, os produtos podem ser colocados no mercado assim que forem notificados sendo, de acordo com os princípios consagrados no Regulamento (CE) n.º 178/2002 do PE e

do Conselho de 28 de janeiro de 2002, da responsabilidade do operador económico garantir o cumprimento dos requisitos previstos na legislação aplicável (83).

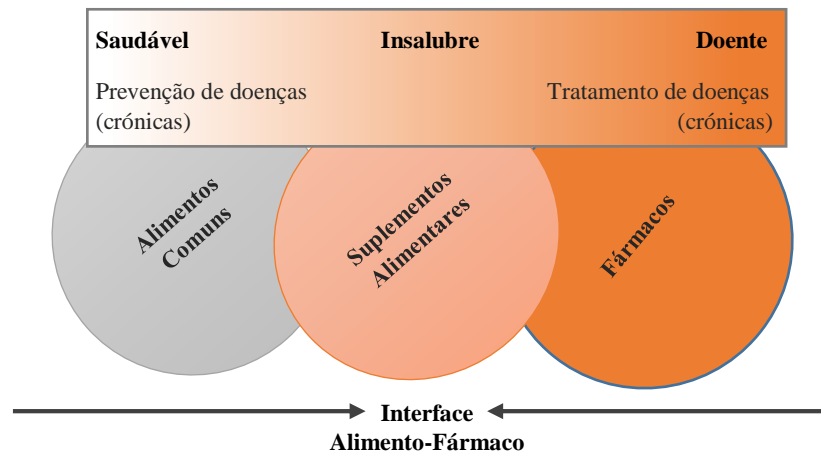
### **Fiscalização**

A DGAV coordena o Plano de Controlo de SA, o qual se integra no Plano Nacional de Controlo Plurianual Integrado da DGAV. Este plano plurianual envolve outras entidades, como as Direções Regionais de Agricultura e Pescas e a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE). Esta última entidade intervém no controlo e fiscalização de SA a nível do retalho, sendo responsável por assegurar o cumprimento das normas constantes no Decreto-Lei nº. 136/2003 (alterado pelo Decreto-Lei nº. 296/2007 de 22 de agosto) e no Decreto-Lei nº. 167/2004 de 7 de julho (alterado pelo Decreto-Lei nº. 54/2010, de 28 de maio), sem prejuízo das competências atribuídas por lei a outras entidades. As Direções Regionais de Agricultura e Pescas intervêm no licenciamento e controlo de estabelecimentos de fabrico de SA e na importação de SA (84).

Para garantir um elevado nível de proteção dos consumidores e facilitar a sua escolha, os produtos a colocar no mercado devem ser seguros e comportar uma rotulagem adequada (9).

## **3 | SUPLEMENTOS ALIMENTARES NA INTERFACE ENTRE OS FÁRMACOS E OS ALIMENTOS**

Os SA há muito que são utilizados pelo Homem, no entanto, em pleno século XXI, a relação entre SA, alimento e medicamento não é imediatamente perceptível nem imediatamente óbvia ao consumidor (Figura II-3.1). Esforços por parte das entidades reguladoras continuam a ser feitos para clarificar da melhor forma as fronteiras entre cada um destes produtos.



**Figura II-3.1** Suplementos alimentares na interface entre os fármacos e os alimentos. Adaptado de (85).

Tradicionalmente os fármacos têm sido usados para tratamento ou alívio dos sintomas de doenças. Os alimentos, por outro lado, destinam-se principalmente à prevenção de doenças, fornecendo ao consumidor o equilíbrio entre os macro e micronutrientes necessários para uma vida saudável (85).

Na UE, é da competência e da responsabilidade dos Estados-Membros decidir, caso a caso, se um produto é abrangido pela definição de medicamento ou de SA. Tal facto pode conduzir a que um produto que contenha exatamente os mesmos ingredientes bioativos e na mesma dosagem seja considerado, em alguns Estados-Membros, um SA e, noutros, um medicamento. Na Holanda, por exemplo, as ervas Ginkgo biloba, Valeriana e erva de São João são vendidos tanto como alimentos como medicamentos (85).

A forma de apresentação de um produto e a sua ação farmacológica, imunológica ou metabólica, determina a sua classificação como alimento ou medicamento dentro de um Estado-Membro, dependendo da dosagem e da forma. A legislação do medicamento só se aplica a um produto que na dosagem recomendada seja capaz de modificar funções fisiológicas no homem, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica (85).

De seguida, serão enumeradas algumas diferenças significativas entre o medicamento e o SA que nem sempre são de fácil acesso e perceção aos consumidores, e que é extremamente importante esclarecer no sentido de unir esforços para um uso correto e racional destes produtos em prol da saúde do comprador.

- Ao contrário dos Estados Unidos da América (E.U.A.), em que a FDA é responsável tanto pela regulação do medicamento como pela segurança alimentar, na Europa, a segurança de alimentos e medicamentos é regulada por entidades distintas. É de referir que Portugal segue

as Diretivas Comunitárias Europeias no que respeita à legislação dos alimentos e SA, tutelada pela Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA). No caso de medicamentos, Portugal aplica a legislação da Agência Europeia do Medicamento (EMA) (85).

- Segundo as normas legais portuguesas referentes aos SA, estes não podem estar associados a propriedades curativas ou preventivas de doenças ou dos seus sintomas, função que pertence aos medicamentos (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto) (86).

- Apesar de se apresentarem como um produto para toma diária e pré-embalado em doses unitárias, os SA só podem ser administrados por via oral e não devem conter na sua composição substâncias com ação medicinal ou atividade farmacológica suscetível de se considerar como medicamento (86).

- Poderá existir um folheto no interior da embalagem do SA para fornecer informações ao utilizador, mas toda a informação da rotulagem deverá constar na embalagem exterior e estar de acordo com a legislação aplicável. A fim de evitar confusão com os medicamentos, é recomendado que a designação do folheto dos SA seja “Informação ao Consumidor” em substituição de “Folheto Informativo” (86).

- Como os SA se destinam unicamente a complementar ou suplementar uma alimentação normal, a sua introdução no mercado não está dependente de avaliações e de estudos de eficácia, segurança e qualidade, nem sujeitos a um sistema nacional de vigilância que lide com os efeitos adversos dos SA, após o seu lançamento no mercado. A segurança dos SA não se enquadra no âmbito da farmacovigilância, ao contrário do que sucede com os medicamentos (86). Assim, os efeitos colaterais aos SA não devem ser reportados ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), mas sim à autoridade reguladora dos SA, a DGAV (86,87). Tal como nos medicamentos, também existem reações adversas e interações com medicamentos, aquando do uso de SA, sendo da inteira responsabilidade do agente económico garantir a qualidade, segurança, eficácia e o cumprimento dos requisitos legais destes produtos (81,86).

- A comercialização dos SA não necessita de uma autorização, sendo suficiente a sua notificação à DGAV. No caso de se tratar de um medicamento, para que este seja colocado no mercado é necessário que a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed) conceda uma autorização para o efeito, estando o mesmo sujeito a rigorosas monitorizações, inspeções e controlo de produção, distribuição, comercialização e utilização (88).

Os medicamentos são submetidos, portanto, a uma regulação mais rigorosa que os SA (85).

Os SA não são destinados a substituir os medicamentos, uma vez que eles não podem oferecer efeitos terapêuticos. No entanto, se os SA forem utilizados de forma persistente, podem diminuir a dose de medicamento necessária para controlar os fatores de risco, sem diminuir o efeito terapêutico. Deste ponto de vista, estes produtos podem ser considerados importantes aliados ao tratamento de certas patologias, o que pode ser especialmente benéfico para os pacientes que não alcancem os objetivos ideais com monoterapia medicamentosa. Exemplo disso são os suplementos que contêm fitoesteróis em adição à terapêutica medicamentosa com estatinas na prevenção de doenças cardiovasculares, suplementos de cálcio em adição à THS na prevenção/minimização da osteoporose e suplementos enriquecidos com ácidos gordos (ômega-3) em adição aos antihipertensores na redução da pressão sanguínea (85).

Uma vez que os efeitos secundários dos medicamentos são frequentemente correlacionados com doses mais elevadas, a diminuição da dose do fármaco pode, conseqüentemente, conduzir a menores efeitos secundários associados à sua utilização (85).

Os medicamentos e SA podem, portanto, complementar-se, resultando numa gestão mais rentável e bem sucedida dos fatores de risco à saúde e das doenças crónicas (85).

## **4 | UMA VISÃO FARMACÊUTICA DOS SUPLEMENTOS ALIMENTARES**

O atual protagonismo que os SA têm vindo a assumir no quadro das novas lógicas de oferta e consumo de recursos terapêuticos, sobretudo quando estão em causa finalidades preventivas ou quando estes são usados para serem coadjuvantes de terapêutica farmacológica, tem gerado reconfigurações importantes ao nível do papel profissional do farmacêutico (10).

Cada vez mais as farmácias são o posto de venda de suplementos, quer pela proximidade à comunidade, quer por serem locais dedicados à venda de recursos terapêuticos como os medicamentos, submetidos a um elevado grau de exigências legais, e onde os serviços, como a dispensa e o aconselhamento, são prestados por profissionais credenciados, o que significa que tendem a ser assumidos como espaços de referência amplamente legitimados junto dos consumidores. Estes profissionais veem-se cada vez mais confrontados com a necessidade de lidarem com estes produtos, tentando desenvolver estratégias que possam assegurar o reforço do seu papel e controlo pericial neste área, até porque a instrução farmacêutica a nível dos SA é pouca ou nenhuma (10).

Os produtos naturais (prática não farmacológica) nem sempre são procurados por convicções de eficácia, mas principalmente por serem associados a efeitos adversos reduzidos. Esta associação é muitas vezes levada a cabo por campanhas de marketing que tendem a diluir a ideia de risco e aumentar a predisposição ao consumo. De facto, esta ideia cria nos consumidores níveis mais acentuados de autonomia leiga. Cabe aos profissionais de saúde alertar o consumidor para o risco das interações entre produtos farmacológicos e SA, e fazer ver que os SA pressupõem o cumprimento de posologias ajustadas às características e necessidades específicas dos indivíduos (embora, na verdade, se trate de um tipo de informação que está frequentemente omissa na rotulagem, agravado pelo facto de os folhetos designados “Informação ao Consumidor” serem genericamente inexistentes para esta categoria de produtos). Para além disso, os SA não são desprovidos de efeitos secundários. Apesar de serem considerados produtos naturais (não farmacológicos), têm riscos associados e, portanto, a sua ingestão não deve ser autónoma e indiscriminada (10). Um aconselhamento individual e personalizado de SA, tendo em conta a história clínica do utente e a atual toma de medicação, resolveria, em parte, muitos problemas de saúde associados ao consumo excessivo e evitaria muito dinheiro gasto com suplementação desnecessária, que, dada a atual conjuntura económica, poderia ser melhor utilizado para outros fins (74).

Pelas razões enunciadas, os profissionais de saúde, em particular os farmacêuticos, têm uma responsabilidade e visibilidade acrescida, ao nível da sua participação no processo de tomada de decisão quanto ao uso de SA pelos “novos consumidores”. A questão ganha ainda mais acuidade quando se constata que as estimativas sobre o desenvolvimento do setor apontam para uma tendência de crescimento que não dá sinais de sofrer um abrandamento significativo no futuro próximo (10).

## **5 | SUPLEMENTOS ALIMENTARES NA MENOPAUSA**

Os SA prestam um importante contributo na melhoria do bem-estar em geral, atuando como promotores de saúde. De facto, dada toda a conjuntura de sintomas e problemas de saúde com que a mulher inevitavelmente se depara quando enfrenta a menopausa, é compreensível que muitas recorram a formas alternativas e complementares de tratamento, que não passam pelo farmacológico, como forma de evitar muitas doenças, aliviar queixas sintomáticas e recuperar algum fôlego de juventude.

É com o intuito de educar a atividade farmacêutica no aconselhamento de SA na menopausa, combater a dispensa e o uso (por parte dos consumidores) irracional dos mesmos, e averiguar a veracidade dos benefícios dos SA no alívio dos sintomas da menopausa que se segue um estudo descritivo das substâncias ativas presentes nos SA indicados na menopausa mais requisitados e vendidos em 2014 nas farmácias portuguesas. É de referir que para a execução deste estudo procedeu-se, numa primeira fase, ao levantamento dos SA indicados na menopausa mais requisitados e vendidos em 2014 em farmácias comunitárias, cinco na zona de Leiria, uma na zona de Alcobaça, uma na zona de Lisboa e outra na zona de Faro. O SA mais eleito foi o Menopace® Original, seguindo-se o Menopace® Plus, Estrofito® Forte, Estromineral® Serena Plus, Fisiogen®, Afron®Pleno, Climater® Plus, Estrosil® e o Menotril®, sem ordem de preferência. Em anexo são apresentadas informações detalhadas acerca das suas composições nutricionais, TDR, DDR e Nível Máximo de Ingestão Tolerável por Dia (NMITD).

## **5.1 | ESTUDO DESCRITIVO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS PRESENTES NOS SUPLEMENTOS ALIMENTARES INDICADOS NA MENOPAUSA MAIS REQUISITADOS E VENDIDOS EM 2014 EM FARMÁCIAS PORTUGUESAS**

Antes de qualquer aconselhamento, o profissional deve ter em conta que a ingestão de SA apenas se justifica quando não se conseguem obter as quantidades necessárias de nutrientes e/ou outros ingredientes com efeito nutricional ou fisiológico, a partir da alimentação, ou quando por qualquer razão o organismo não consegue absorver e utilizar devidamente essas substâncias (74). O princípio orientador para a prestação de um correto aconselhamento de SA na menopausa assenta sobre dois grandes parâmetros: a DDR, que orienta os profissionais acerca das quantidades estimadas de energia e nutrientes necessários ao normal crescimento, desenvolvimento e otimização do estado de saúde, ao mesmo tempo que contrariam o risco de deficiências nutricionais e de doenças crónicas, e o NMITL, que delimita a fronteira entre o que é seguro e necessário, e o que se torna prejudicial (89,90).

A seguinte análise dos SA indicados na menopausa mais requisitados e vendidos em 2014 em farmácias portuguesas consiste num estudo descritivo acerca das propriedades, fontes dietéticas, efeitos alegados para a saúde humana e bases científicas, possíveis interações com medicamentos, efeitos adversos para a saúde e contraindicações das substâncias ativas presentes em cada um dos suplementos apurados. As classes de substâncias ativas analisadas incluem as vitaminas (A, D, E, Tiamina, Riboflavina, Niacina, Ácido Pantoténico, Piridoxina,

Biotina, Ácido fólico, Cobalamina, C), minerais (Cálcio, Ferro, Magnésio, Cobre, Crómio, Iodo, Manganês, Selénio, Zinco) e plantas e extratos de ervas (Agno Casto, Castanheiro da Índia, Cavalinha, Chá Verde, Linho, Lúpulo, Magnólia, Mirtilo, Oliveira, Onagra, Passiflora, Sálvia, Soja). A informação que serviu de base para a elaboração da dissertação publicada assenta em artigos científicos originais, de revisão e relatórios disponíveis no portal da B-on, PubMed e ScienceDirect, documentos digitais institucionais e temáticos, livros, pareceres científicos e documentos normativos.

De realçar que os efeitos alegados para a saúde humana e bases científicas respeitantes às vitaminas e minerais assentam em fundamentações científicas realmente comprovadas e têm por base um conjunto de pareceres científicos emitidos pela EFSA na sequência de um pedido da CE, encontrando-se estes em conformidade com os termos do Artigo 13º do Regulamento CE nº. 1924/2006 do PE e do Conselho de 20 de dezembro de 2006. Também as vitaminas e minerais apresentados seguidamente estão legalmente autorizadas para utilização no fabrico de SA em Portugal (9,75).

### **5.1.1 | VITAMINAS**

As vitaminas são compostos orgânicos, que, apesar de serem necessários em pequenas quantidades, são imprescindíveis ao normal funcionamento do organismo. Importa salientar que estes compostos não fornecem energia (calorias), mas, como estão envolvidos em diversos processos metabólicos, atuando como cofatores de reações enzimáticas e como enzimas, tornam-se essenciais para a vitalidade, vigor e energia diária do organismo. A maioria das vitaminas chega ao organismo apenas por via alimentar, sendo, por isso, muito importante assegurar um regime alimentar adequado, e, variado, e em caso disso, complementar com o uso de SA, de modo a fornecer estes micronutrientes nas quantidades recomendadas por dados científicos ao bom desenvolvimento e manutenção de um bom estado de saúde (91).

Na Tabela III-5.1 constam as vitaminas que constituem os SA indicados na menopausa mais requisitados e vendidos em 2014 em farmácias portuguesas e respetivos valores da DDR e NMITD.

**Tabela III-5.1** Classificação das vitaminas (quanto à solubilidade), DDR e NMITD para adultos das vitaminas que constituem os SA indicados na menopausa mais requisitados e vendidos em 2014 nas farmácias portuguesas (79,89).

	VITAMINAS	DDR	NMITD
<b>Lipossolúveis</b>	Vitamina A (µg)	800	3000
	Vitamina D (µg)	5	100
	Vitamina E (mg)	12	300
<b>Hidrossolúveis</b>	Tiamina (B1) (mg)	1,1	-
	Riboflavina (B2) (mg)	1,4	-
	Niacina (B3) (mg)	16	Ácido nicotínico 10 Nicotinamida 900
	Ácido Pantoténico (B5) (mg)	6	-
	Piridoxina (B6) (mg)	1,4	25
	Biotina (H ou B8) (µg)	50	-
	Ácido Fólico (B9) (µg)	200	1000
	Cobalamina (B12) (µg)	2,5	-
	Vitamina C (mg)	80	-

mg = miligramas. µg = microgramas.

As vitaminas podem ser divididas em dois grandes grupos de acordo com a sua solubilidade, em vitaminas hidrossolúveis e vitaminas lipossolúveis (Tabela III-5.1) (91).

As vitaminas lipossolúveis (vitamina A, D, E) são absorvidas juntamente com os lípidos e a sua absorção necessita da presença de bílis (que atua na digestão dos lípidos) e do suco pancreático (que atua na digestão de macronutrientes). O consumo excessivo destas vitaminas é potencialmente perigosa, por acumulação no organismo (91).

As vitaminas hidrossolúveis (tiamina (B1), riboflavina (B2), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6), biotina (H ou B8), ácido fólico (B9), cobalamina (B12), vitamina (C)) são solúveis em água e a maioria é componente de sistemas de enzimas essenciais, muitas delas envolvidas em reações relacionadas com o metabolismo energético. A toma excessiva destas vitaminas tem poucos riscos para a saúde devido à sua rápida excreção através da urina (92).

### 5.1.1.1 | Vitamina A

#### Propriedades e Fontes Dietéticas

Os compostos retinóides (retinal, ácido retinóico e retinol) constituem a forma ativa da vitamina A (pré-vitamina A) e estão presentes apenas em fontes de origem animal. A vitamina A sob a forma de carotenóides pró-vitamina A ( $\beta$ -caroteno,  $\alpha$ -caroteno e  $\beta$ -criptoxantina), pelo contrário, apenas é encontrada em alimentos de origem vegetal. Os carotenóides pró-vitamina A são precursores da vitamina A, necessitando de ser primeiramente ingeridos para se converterem em compostos retinoides com atividade biológica (93). Esta vitamina pode também ser encontrada em SA sob as seguintes designações: retinol, acetato de retinol, palmitato de retinol e  $\alpha$ -caroteno (9).

#### Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas

A vitamina A está implicada na estimulação e inibição da diferenciação celular (94). É igualmente importante para a manutenção da integridade das células epiteliais e para a manutenção da pele, membrana de mucosas (como no trato reprodutivo feminino) e cabelo saudáveis. A deficiência de vitamina A está associada a sintomas de secura da pele, perda de células caliciformes secretoras de muco na traqueia e vias respiratórias, achatamento generalizado do epitélio e perda de cabelo (94,95).

Ao nível do sistema imunitário, sabe-se que intervém na regulação da proliferação de células imunitárias e no normal metabolismo de ferro. Estudos mostram que esta vitamina mantém a integridade do intestino, diminui a incidência de infeções do trato respiratório e melhora a concentração de hemoglobina, sendo a sua carência associada a uma deficiente mobilização de ferro (94,96).

É fundamental ao nível da visão para a síntese de rodopsina na retina (pigmento visual necessário para a visão noturna) e para a manutenção do nível de fluido lacrimal da córnea do olho (necessário para a normal diferenciação) (93).

A EFSA concluiu que há uma relação de causa e efeito entre a ingestão de vitamina A e a normal diferenciação celular, normal manutenção da pele e da membrana das mucosas, o normal funcionamento do sistema imunitário, o normal metabolismo de ferro e a manutenção da visão normal (94). Há, portanto, uma série de benefícios que num todo elevam a saúde da mulher menopáusicas. Apesar de os efeitos alegados pela EFSA não estarem direcionados diretamente para a saúde da mulher na menopausa, a Sociedade Portuguesa da Menopausa

(SPM) recomenda a ingestão de vitamina A e alega o seu benefício na secura vaginal, secura de pele e atrofia vaginal, contribuindo para a elasticidade dos tecidos (97).

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

Antibióticos, como a tetraciclina, tomados simultaneamente com doses elevadas de vitamina A podem elevar o risco de hipertensão intracraniana, enquanto a neomicina pode conduzir a uma baixa absorção de vitamina A. Está associada também a um risco aumentado de hemorragia por tratamentos com anticoagulantes. Os antilipídicos, a colestiramina e o colestipol podem reduzir a capacidade do organismo de absorver vitamina A; por outro lado, as estatinas podem aumentar os níveis desta vitamina no sangue. Medicamentos que sofrem metabolização hepática associados a um consumo excessivo de vitamina A podem causar danos no fígado, ou mesmo insuficiência hepática. Medicamentos retinóides não devem ser tomados em combinação com estes suplementos, uma vez que podem aumentar o risco de toxicidade da própria vitamina (98).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

O valor de NMITD para as mulheres, em idade fértil, e homens foi fixado em 3000 µg por dia, estando demonstrado que doses mais elevadas têm efeitos teratogénicos. Apesar de um aumento do risco de fraturas ser relatado no consumo de doses inferiores, os dados disponíveis não foram suficientes para estabelecer a causalidade e derivar o valor de NMITD (89). Os compostos retinóides são rapidamente absorvidos mas lentamente eliminados pelo organismo, assim, a toxicidade desta vitamina pode resultar da exposição aguda a doses elevadas durante um curto período de tempo, ou de uma exposição crónica a partir da ingestão de doses muito inferiores. Os sintomas de toxicidade associados incluem insuficiência hepática, dor de cabeça, fadiga, dores musculares e articulares, secura de pele lábios e olhos, irritação ocular, náuseas, diarreia e perda de cabelo. A vitamina A pode ainda aumentar os níveis de triglicéridos no sangue e potenciar o risco de morte por doenças cardíacas, especialmente em fumadores (98).

Na presença de doença hepática ou diabetes, a toma de suplementos de vitamina A deve ser feita apenas sob consentimento médico. Fumadores e pessoas que bebem grandes quantidades de álcool não devem tomar suplementos que contenham β-caroteno (98).

### 5.1.1.2 | Vitamina D

#### Propriedades e Fontes Dietéticas

As fontes dietéticas de vitamina D incluem peixe, carne, cogumelos e gema de ovo (99). Pode também ser sintetizada pelo próprio organismo por exposição à radiação ultravioleta (UV) do sol (100). Esta vitamina pode ainda ser adicionada a SA sob as seguintes formas: colecalciferol (vitamina D3) e ergocalciferol (vitamina D2) (9).

#### Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas

A vitamina D ajuda a manter um sistema imunitário saudável e uma resposta inflamatória eficaz (100).

É fundamental ao nível da manutenção da função muscular, promovendo a síntese de novas proteínas musculares. Além disso, sintomas como fraqueza e dor muscular, bem como deficiência de marcha, estão associados a situações de carência de vitamina D (100).

Contribui para uma eficiente absorção intestinal de cálcio e fósforo dietético; para mobilizar o cálcio e o fósforo do osso para o sangue e assim manter adequadas as concentrações sanguíneas destes dois minerais e ainda para a reabsorção de cálcio nos rins. Tanto o cálcio com o fósforo são necessários para uma correta mineralização e manutenção óssea, bem como para a manutenção de dentes saudáveis. A carência desta vitamina está associada a um aumento de perda óssea em adultos e idosos (osteomalacia) (101).

A vitamina D é ainda fundamental para uma divisão celular normal, processo este necessário para o normal crescimento, desenvolvimento e renovação dos tecidos. Além de todas estas funções, esta vitamina participa ainda no processo de secreção de insulina (101).

A EFSA concluiu que há uma relação de causa e efeito entre a ingestão de vitamina D e o normal funcionamento do sistema imunitário e resposta inflamatória, manutenção da função muscular normal, absorção normal de cálcio e fósforo e para a manutenção das concentrações normais de cálcio no sangue, normal manutenção de ossos e dentes e normal divisão celular (100,101). O seu impacto a nível ósseo pode ser uma mais valia para a prevenção e cooperação com tratamento de osteoporose associados à menopausa. De facto, a SPM recomenda a ingestão diária de 10 µg de vitamina D para a prevenção da osteoporose (97).

#### Possíveis Interações Medicamentosas

A toma de estatinas conjuntamente com vitamina D pode reduzir a absorção deste medicamento, tornando-o menos eficaz. O calcipotriol e a digoxina em simultâneo com

suplementos de vitamina D podem elevar os níveis de cálcio no sangue de tal modo que os podem tornar perigosos para a saúde (102). Existem também certos medicamentos que contribuem para elevar a quantidade de vitamina D no sangue, são eles medicamentos que contenham estrogénio (THS com estrogénios parece aumentar os níveis de vitamina D no sangue, que podem ter um efeito positivo sobre o cálcio e a resistência óssea), isoniazida e tiazídicos (102). Em contrapartida, o uso de antiácidos por longos períodos de tempo, antiepiléticos e anticonvulsivantes, sequestradores de ácidos biliares, citostáticos, cetoconazol e rifampicina podem causar a deficiência desta vitamina no organismo (102,103).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

O NMITD de vitamina D para adultos equivale a 100 µg por dia, com base no risco de hipercalciúria e hipercalcemia (89). O excesso de vitamina D é tóxico para a saúde estando associado a sintomas de falta de apetite, paladar metálico, perda de peso, dor óssea e ocular, cansaço, prurido, vômitos, diarreia, prisão de ventre, necessidade frequente em urinar e problemas musculares. Geralmente, estes sintomas surgem em resultado da toma excessiva de suplementos de vitamina D (102).

Na presença de problemas de coração, doença renal, sarcoidose, tuberculose ou níveis elevados de cálcio ou fósforo no sangue, devem-se redobrar os cuidados ao considerar tomar suplementos que contenham esta vitamina (102).

### **5.1.1.3 | Vitamina E**

#### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

A mais rica fonte de vitamina E é o germe de trigo (104). Esta pode também ser alcançada pelos SA sob as seguintes designações: D- $\alpha$ -tocoferol, DL- $\alpha$ -tocoferol, acetato de D- $\alpha$ -tocoferol, acetato de DL- $\alpha$ -tocoferol e succinato ácido de D- $\alpha$ -tocoferol (9).

#### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

A vitamina E faz parte do sistema de defesa antioxidante, protegendo o Ácido Desoxirribonucleico (ADN), proteínas e lípidos do dano oxidativo causado pelas Espécies Reativas de Oxigénio (ROS) (105).

A EFSA concluiu que há uma relação de causa e efeito entre a ingestão de vitamina E e a proteção do ADN, proteínas e lípidos dos danos oxidativos (105). Este efeito pode ser

encarado como um coadjuvante na prevenção de muitas doenças crónicas que assumem maior incidência com a chegada da menopausa.

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

A vitamina E interfere com a absorção de antidepressivos tricíclicos,  $\beta$ -bloqueadores e alguns antipsicóticos. Esta vitamina pode também aumentar o risco de episódios hemorrágicos em indivíduos que tomam anticoagulantes, Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs) e antiagregantes plaquetários. Medicamentos sequestradores de ácidos biliares e o gemfibrozil podem reduzir a quantidade de vitamina E absorvida (104).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

O NMITD para a vitamina E em adultos equivale a 300 mg por dia, com base no seu efeito anticoagulante, podendo potenciar episódios hemorrágicos em alguns indivíduos (89).

#### **5.1.1.4 | Tiamina (Vitamina B1)**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

A tiamina ou vitamina B1 está presente em vários alimentos do nosso quotidiano como carnes, peixe e numa grande variedade de vegetais (106). Legalmente, pode ser adicionada a SA sob as seguintes formas: mononitrato de tiamina e cloridrato de tiamina (9).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

A tiamina contribui para o normal metabolismo energético dos macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas e lípidos); participa no metabolismo energético em células do sistema cardíaco (contribuindo para o normal funcionamento do coração); participa no metabolismo energético em células do sistema nervoso (atuando ao nível da condução nervosa e auxiliando algumas funcionalidades psicológicas do domínio cognitivo como a concentração, aprendizagem, memória e raciocínio) (107–109)). A deficiência desta vitamina inclui alterações mentais, como apatia, diminuição da memória de curto prazo, confusão e irritabilidade (107,109).

A EFSA concluiu que há uma relação de causa e efeito entre a ingestão de tiamina e o normal metabolismo energético, o normal funcionamento do coração e o normal funcionamento do sistema nervoso e psicológico (107,109). Contribui, portanto, para importantíssimas funções fisiológicas que se encontram em decadência na menopausa.

## **Possíveis Interações Medicamentosas**

Tratamentos que combinem digoxina com furosemida podem reduzir a capacidade das células do coração de absorver e utilizar tiamina. Os diuréticos, especialmente a furosemida, podem aumentar o risco de deficiência desta vitamina por perda urinária. Também existem evidências que relacionam níveis baixos de tiamina no sangue com a toma a longo prazo de fenitoína. Quanto ao fluorouracil, este pode diminuir a eficácia da tiamina (106,110).

## **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

A tiamina apresenta baixa toxicidade, não sendo definido um NMITD para adultos (89). No entanto, doses excessivas podem causar problemas de estômago (106).

### **5.1.1.5 | Riboflavina (Vitamina B2)**

#### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

A riboflavina ou vitamina B2 está presente na nossa alimentação em carnes, peixe, vegetais e cereais (111,112). Pode também ser adicionada a SA sob as seguintes formas: riboflavina ou riboflavina-5'-fosfato de sódio (9).

#### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

A riboflavina é importante para a integridade do sistema imunitário, sendo necessária para a utilização de reservas de ferro, a partir da proteína intracelular ferritina, para a síntese de hemoglobina e para a manutenção das células vermelhas do sangue. A sua deficiência prejudica o metabolismo de ferro e induz anemia normocítica e normocrômica (113).

Contribui para a manutenção de uma pele e mucosas (como o sistema reprodutivo feminino) saudáveis. Esta evidência deve-se principalmente à observação de sintomas que incluem lesões mucocutâneas em consequência da deficiência aguda ou crónica de riboflavina. É também necessária para a manutenção da claridade normal do cristalino (lente do olho), sendo fundamental para uma visão normal (113).

A riboflavina confere também proteção ao ADN, proteínas e lípidos contra o dano oxidativo causado pelos ROS. A deficiência desta vitamina tem sido associada a um aumento do stresse oxidativo (112,113).

É essencial para o metabolismo energético dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, como forma de obtenção de energia celular (112,113). Atenua o cansaço e a fadiga, sendo um dos sintomas da privação desta vitamina fraqueza e fadiga, e ajuda ainda na manutenção do

sistema nervoso normal. É sabido que um défice de riboflavina provoca alterações degenerativas nos nervos periféricos, encontrados em condições experimentais em espécies de animais, e polineuropatia periférica em alguns relatos de casos em humanos (113).

A EFSA conclui que há uma relação de causa e efeito entre a ingestão dietética de riboflavina e a contribuição para o normal metabolismo de ferro, a manutenção normal da pele e das mucosas, a manutenção da visão normal, a manutenção normal das células vermelhas sanguíneas, a proteção dos constituintes celulares do dano oxidativo causado pelas ROS, o normal metabolismo energético, a redução do cansaço e fadiga e a manutenção do sistema nervoso normal (113). Apesar de as alegações não se referirem ao alívio dos sintomas característicos da menopausa, na verdade, os benefícios indicados quanto ao consumo de riboflavina contribuem para o bom desenvolvimento e manutenção de um bom estado de saúde da população em geral.

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

A riboflavina não deve ser tomada simultaneamente com tetraciclina sob risco de interferir com a sua absorção e eficácia. Medicamentos anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos derivados de fenotiazina, doxorubicina, metotrexato, fenitoína, probenecida e diuréticos tiazídicos podem reduzir os níveis desta vitamina no organismo (111).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

Estudos em humanos demonstram que esta vitamina não é tóxica quando administrada por via oral mesmo em doses elevadas, daí não ser definido NMITD para adultos (89). No entanto, doses superiores a 10 mg por dia podem causar danos nos olhos durante a exposição ao sol sendo, neste caso, aconselhável a utilização de óculos de sol. Doses excessivas podem ainda causar prurido, demência, sensação de queimadura ou formigamento, urina amarela/laranja e sensibilidade à luz (111).

#### **5.1.1.6 | Niacina (Vitamina B3)**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

As principais fontes alimentares de niacina ou vitamina B3 incluem carne, peixe e cereais integrais. Os alimentos que contêm triptofano também ajudam na síntese desta vitamina (114). Pode ainda ser encontrada em SA sob as seguintes designações: nicotinamida e ácido nicotínico (9).

## **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

A niacina pode ajudar a combater o cansaço e a fadiga (115). Contribui para as funções fisiológicas normais que abrangem os domínios cognitivos e afetivos, e para o normal funcionamento do sistema nervoso. A deficiência combinada de niacina e triptofano origina sintomas característicos de pelagra, que incluem demência, depressão, apatia, dor de cabeça, fadiga, perda de memória, entre outras (115,116).

Contribui para o metabolismo energético normal, permitindo aumentar a disponibilidade de glicose no sangue e converter proteínas, hidratos de carbono e lípidos em energia metabólica (Adenosina Trifosfato ou ATP) (114,116).

Esta vitamina é, ainda, importante para a manutenção de uma pele e membrana das mucosas saudáveis, estando a deficiência combinada de niacina e triptofano associada a sintomas clássicos de pelagra, que incluem dermatite, diarreia, entre outras (116).

A EFSA concluiu que existe uma relação entre a ingestão de niacina e a redução do cansaço e fadiga, contribui para as funções psicológicas normais e para o normal funcionamento do sistema nervoso, para o metabolismo energético normal, a manutenção de uma pele normal e da membrana das mucosas (115,116). Estes aspetos são essenciais para a manutenção de um bom estado de saúde e, nessa medida, podem ajudar a colmatar algumas fragilidades próprias da menopausa.

## **Possíveis Interações Medicamentosas**

Não deve ser ingerida em simultâneo com tetraciclina e medicamentos sequestradores de ácidos biliares, sob risco de diminuir a sua eficácia, nem com estatinas, sob risco de ocorrerem efeitos secundários graves, tais como inflamação muscular e danos hepáticos. Esta vitamina pode também aumentar o efeito dos anticoagulantes e antihipertensores, ampliando o risco de hemorragia e baixa de pressão arterial, respetivamente. Pode aumentar a concentração sanguínea de alguns antiepiléticos e anticonvulsivantes, enquanto a toma de fenitoína e o ácido valpróico podem estar na origem de níveis deficientes de niacina. O uso concomitante de medicamentos antidiabéticos parece estar associado a um aumento dos níveis de açúcar no sangue, sendo aconselhável a monitorização dos níveis de açúcar no sangue perto na hora de toma de suplementos que contenham niacina. O uso de adesivos de nicotina podem ainda agravar ou aumentar o risco de rubor associado a esta vitamina. Importa igualmente referir que existe também um conjunto de medicamentos que podem reduzir os níveis desta vitamina no

organismo, são eles a azatioprina, cloranfenicol, fluorouracil, levodopa e carbidopa, mercaptopurina e a isoniazida (92).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

Acima do NMTD para o ácido nicotínico, considerado 10 mg por dia em adultos, deve haver uma monitorização médica sob risco de ocorrer uma reação inflamatória (rubor). Erupções cutâneas, pele seca, desconforto gástrico, diarreia, inchaço, dor de cabeça, tonturas, visão turva e episódios transitórios de hipotensão também podem ser observadas com doses mais elevadas (50 mg por dia ou mais) (92,117). Doses muito elevadas aumentam o risco de dano hepático e úlceras estomacais (92). A nicotinamida parece ser melhor tolerável uma vez que para doses inferiores a 900 mg por dia não foram detetados efeitos adversos significativos em seres humanos (89).

#### **5.1.1.7 | Ácido Pantoténico (Vitamina B5)**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

O ácido pantoténico, também conhecido por vitamina B5, está presente numa ampla variedade de alimentos, sendo a carne, pão, leite e seus derivados e vegetais aqueles que mais contribuem para a sua ingestão (118). As bactérias intestinais também são capazes de o sintetizar, contudo, ainda não é certo que a sua absorção intestinal seja feita em quantidades significativas de modo a contribuir para a nutrição humana (119). Esta vitamina pode ainda ser adicionada a SA sob três diferentes formas: D-pantotenato de cálcio, D-pantotenato de sódio e dexpanthenol (9,118).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

O ácido pantoténico participa no metabolismo energético dos lípidos, ácidos gordos (destacando-se os esfingolípidos, que são componentes da bainha de mielina e que melhoram a transmissão nervosa, e os fosfolípidos, que fazem parte das membranas celulares), proteínas e hidratos de carbono (119,120). Esta vitamina participa também no metabolismo de hormonas esteróides e vitamina D (120).

Contribui para o metabolismo e funcionamento de todas as células, incluindo as células cerebrais e nervosas, nas quais esta vitamina assume um papel ativo na síntese de alguns neurotransmissores (120). Os sintomas da sua carência, em ambiente experimental, incluem irritabilidade, agitação, fadiga, apatia, indisposição, distúrbios do sono, dormência e câibras

musculares (120). Estes sintomas evidenciam o benefício da ingestão desta vitamina para alcançar um desempenho mental normal, redução do cansaço e fadiga (120,121).

A EFSA conclui que existe uma relação de causa e efeito entre a ingestão dietética de ácido pantoténico e o metabolismo energético normal, o desempenho mental normal, a redução do cansaço e fadiga, síntese e metabolismo normal de hormonas esteroides, vitamina D e alguns neurotransmissores (120,121). De uma forma geral, o seu consumo é essencial em qualquer fase da vida para manter a vitalidade, vigor e energia diária. Na menopausa em particular, esta vitamina é referenciada pela SPM como importante aliado na secura de pele, secura vaginal e atrofia vaginal (97).

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

O ácido pantoténico não deve ser tomado simultaneamente com tetraciclinas sob risco de interferir com a sua absorção e eficácia. Esta vitamina pode, ainda, potenciar os efeitos de um grupo de fármacos utilizados no tratamento sintomático da doença de Alzheimer (inibidores de acetilcolinesterase) e contrariar a ação de alguns antilipídicos (estatinas e ácido nicotínico), produzindo efeitos aditivos de lípidos no sangue (119,122).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

O ácido pantoténico apresenta baixa toxicidade, mesmo em doses moderadamente mais elevadas, razão pela qual não se definiu o NMITD para adultos (89). Contudo, doses muito elevadas (10 a 20 mg por dia) podem causar efeitos gastrointestinais indesejáveis (diarreia, azia, náusea) e aumentar o risco de hemorragia (119,122).

#### **5.1.1.8 | Piridoxina (Vitamina B6)**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

A Piridoxina ou vitamina B6 pode ser encontrada na natureza em alimentos não transformados de origem vegetal e animal (93,123). Em SA a sua adição só é permitida sob as seguintes formas: cloridrato de piridoxina e piridoxina-5'-fosfato (9).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

A suplementação com piridoxina contribui para o normal metabolismo energético de proteínas e glicogénio (124,125). Sintomas de deficiência grave desta vitamina incluem fraqueza muscular (123).

Auxilia no bom funcionamento do sistema nervoso, contribuindo para as funções psicológicas que abrangem os domínios cognitivos e afetivos e participando na biossíntese de neurotransmissores (serotonina - neurotransmissor que desempenha um papel importante no sono, no apetite e humor). Apesar de, em humanos, a deficiência de vitamina B6 ser rara, quando identificada tem sido associada a um aumento da confusão mental (124,125).

Contribui para o bom funcionamento do sistema imunitário, participando no metabolismo de anticorpos e citocinas e na biossíntese do grupo heme da hemoglobina (essencial para a formação de glóbulos vermelhos) (124). Deficiências crónicas de vitamina B6 podem causar anemias microcítica e hipocrómica associadas a sintomas de fraqueza, cansaço e fadiga (124,125).

Regula a atividade hormonal, controlando a ligação de hormonas aos seus recetores e modulando assim a expressão génica de hormonas androgénicas (estrogénios, progesterona, glucocorticoides e hormonas da tiroide) (124).

Participa no metabolismo da homocisteína (aminoácido sulfurado presente no sangue) auxiliando a sua conversão em metionina (aminoácido essencial), diminuindo assim a sua concentração plasmática (125). Importa lembrar que elevadas concentrações plasmáticas de homocisteína são consideradas um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (93,123,125).

A EFSA concluiu que há uma relação de causa e efeito entre a ingestão de vitamina B6 e o normal metabolismo energético, normal metabolismo de proteínas e glicogénio, normal funcionamento do sistema nervoso e das funções psicológicas, normal funcionamento do sistema imunológico e formação de células vermelhas do sangue, redução do cansaço e fadiga, regulação da atividade hormonal e normal metabolismo da homocisteína (124,125). Todas estas funções atribuídas à vitamina B6 são imprescindíveis ao bem estar da mulher menopáusicas. A SPM acrescenta ainda que o seu consumo deve ser incentivado no combate à depressão na menopausa, por participar na reparação do tecido nervoso (97).

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

A piridoxina não deve ser tomada simultaneamente com tetraciclina sob risco de interferir com a sua absorção e eficácia. Suplementos de vitamina B6 podem melhorar a eficácia de alguns antidepressivos tricíclicos, reduzir alguns efeitos colaterais de medicamentos quimioterápicos e reduzir a eficácia de fenitoína e levodopa. No entanto, não parece ter o mesmo efeito sobre a combinação de levodopa e carbidopa. Na toma de amiodarona concomitantemente com piridoxina, devem-se ter cuidados redobrados sob risco de ocorrer uma

reação adversa de fotossensibilidade que inclui aumento do risco de queimadura solar, bolhas, ou erupções cutâneas. Existem certos medicamentos que também podem diminuir os seus níveis sanguíneos da vitamina B6, são eles a hidralazina, isoniazida, penicilamina, teofilina, antidepressivos Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO) e eritropoetina (123).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

O NMITD para a piridoxina corresponde a 25 mg por dia em adultos (89). Altas doses de suplementos de vitamina B6 (200 mg ou mais por dia) durante um longo período de tempo devem ser evitadas, uma vez que podem causar perturbações neurológicas, tais como perda de sensibilidade nas pernas e desequilíbrio. Há também relatos raros de reações cutâneas alérgicas, fotossensibilidade, náuseas, dores abdominais e perda de apetite aquando da ingestão excessiva desta vitamina (123).

#### **5.1.1.9 | Biotina (Vitamina H ou B8)**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

A biotina, também designada de vitamina H ou B8, pode ser encontrada em alimentos de origem vegetal e animal (geralmente em quantidades menores que as outras vitaminas hidrossolúveis) ou em SA sob a forma de biotina livre (biologicamente ativa) ou biotina ligada a proteínas; existem oito estereoisómeros, mas apenas o isómero D-biotina é biologicamente ativo e autorizado no fabrico de SA (9,126,127). Esta vitamina também pode ser sintetizada pela microbiota intestinal, no entanto, a extensão a que é absorvida permanece ainda incerta (128).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

A suplementação com biotina contribui para o normal metabolismo energético e para o normal metabolismo de macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas e lípidos) (129).

Contribui para a manutenção da pele e membranas das mucosas saudáveis (129). Ajuda também na manutenção de um cabelo saudável e no crescimento capilar normal, surgindo, muitas vezes, a carência desta vitamina acompanhada por um afinamento e queda de cabelo (129).

Por último, é essencial para o funcionamento do sistema nervoso, contribuindo para as normais funções psicológicas que abrangem os domínios cognitivos e afetivos. A sua carência

está associada a anomalias do SNC, tais como hipotonia, letargia, atraso no desenvolvimento em crianças e depressão, alucinações e parestesia das extremidades em adultos (126,129).

A EFSA conclui que existe uma relação de causa e efeito entre a ingestão de biotina e a contribuição para o normal metabolismo energético, o normal metabolismo macronutrientes, a manutenção normal da pele e da membrana das mucosas, a manutenção normal do cabelo, o normal funcionamento do sistema nervoso e para as normais funções psicológicas (126,129). Os sintomas da menopausa prendem-se com decadências fisiológicas do próprio organismo, neste sentido os efeitos alegados da ingestão de vitamina B8 podem ajudar a colmatar alguns sinais e sintomas da menopausa.

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

Embora não haja evidência de que a biotina interage com medicamentos, existem alguns medicamentos que podem diminuir os níveis de biotina no organismo, é o caso do uso a longo prazo de anticonvulsivantes e antibióticos (127,130).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

Não existe associação com efeitos secundários, mesmo em doses elevadas. Por ser considerada não tóxica em humanos, não foi definido o NMITD para a biotina (130).

#### **5.1.1.10 | Ácido Fólico (Vitamina B9)**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

Os folatos naturais, encontrados numa grande variedade de alimentos de origem vegetal e animal, são geralmente folatos no estado reduzido (131,132). O ácido fólico ou vitamina B9 é o composto sintético do folato usado em SA devido à sua maior estabilidade, tornando-se biologicamente ativo após redução (derivados de tetrahidrofolato) (131). Nos SA, esta vitamina pode apresentar-se sob as seguintes designações: ácido pteroilmonoglutâmico e L-metilfolato de cálcio (9,75).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

O folato/ácido fólico é fundamental para as normais funções psicológicas que abrangem os domínios cognitivos (concentração, aprendizagem, memória, raciocínio e resistência ao stresse) (131).

Desempenha um papel essencial na síntese do material genético e de aminoácidos necessários para o crescimento das células (131,133). Auxilia na divisão celular. Este facto torna esta suplementação particularmente importante durante períodos de intensa atividade metabólica, como é o caso da gravidez. A deficiência de folato/ácido fólico prejudica a replicação do ADN e a divisão celular, afetando a manutenção, crescimento e desenvolvimento dos tecidos, e diminuindo a produção de células sanguíneas (133).

Contribui para o normal metabolismo da homocisteína, e, na ausência desta vitamina ocorre h per-homocistein mia, que, como já referido, é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (133).

Desempenha também um importante papel na eritropoiese e no funcionamento do sistema imunitário. A deficiência de ácido fólico pode culminar numa anemia megaloblástica, e, neste sentido, a suplementação com esta vitamina pode contribuir para atenuar alguns sintomas de cansaço e fadiga, associados à anemia (131). A sua carência está também relacionada com uma redução de linfócitos T circulantes e incapacidade de proliferação em resposta a uma ativação mitog nica (133).

A EFSA concluiu que existe uma relação de causa e efeito entre o consumo dietético de folato/ácido fólico e a contribuição para as normais funções psicológicas, redução do cansaço e fadiga, síntese normal de aminoácidos, formação normal do sangue, normal metabolismo de homocisteína, normal funcionamento do sistema imunitário, normal divisão celular e crescimento normal do tecido materno durante a gravidez (131,133). De uma forma geral, é uma vitamina crucial para a manutenção da saúde diária e, nesse sentido, deve ser incluída particularmente na alimentação de mulheres na menopausa.

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

O  cido fólico não deve ser tomado simultaneamente com tetraciclina sob risco de interferir com a sua absorção e eficácia. Pode contrariar os efeitos da medicação antiepilética e anticonvulsivante, aumentando a frequência de crises convulsivas em indivíduos epiléticos, pode interferir com a eficácia do antimalárico pirimetamina e aumentar os níveis séricos do citotóxico 5-fluorouracilo (132). Por outro lado, existem também alguns medicamentos que podem diminuir os níveis de ácido fólico no organismo, são eles, antiácidos, inibidores da bomba de pr t es, antagonistas dos recetores H<sub>2</sub>, alguns antilipid micos, anticonvulsivantes e antiepiléticos, AINEs tomados em altas doses terapêuticas, alguns diuréticos, sulfasalazina, pirimetamina, trimetoprim e o metotrexato (132).

## **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

O NMITD definido para o ácido fólico (sintético) corresponde a 1 mg por dia para adultos por se considerar ser pouco provável que tal dose mascare sinais hematológicos de uma deficiência grave de cobalamina (vitamina B12), a qual é responsável por causar lesões irreversíveis no sistema nervoso (89,132). Os efeitos colaterais da ingestão em excesso desta vitamina são raros, mas podem causar ainda problemas de estômago, problemas de sono, reações da pele e convulsões (132). Aquando do tratamento de crises convulsivas ou de cancro, a ingestão desta vitamina deve ser supervisionada por médicos (132).

### **5.1.1.11 | Cobalamina (Vitamina B12)**

#### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

A vitamina B12 ou cobalamina é encontrada apenas em alimentos de origem animal (134). Nos SA, pode ser encontrada sob as seguintes designações: cianocobalamina e hidroxocobalamina (9).

#### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

A cobalamina mantém a integridade do sistema imunitário, participando na biossíntese de proteínas, ácidos nucleicos e glóbulos vermelhos, em conjunto com a piridoxina (vitamina B6) e o ácido fólico (vitamina B9) (135). A deficiência desta vitamina está na origem de anormalidades em células do sistema imunitário e danos na síntese de ADN, podendo esta última resultar em anemia megaloblástica que inclui sintomas como diminuição de energia e da tolerância ao exercício, fadiga, falta de ar e palpitações (134,135). Neste sentido, suplementos que contenham vitamina B12 podem ainda ajudar a combater sintomas de cansaço e fadiga (134).

Contribui para o normal metabolismo da homocisteína e para a normal divisão celular, agindo como coenzima na conversão de homocisteína em metionina, e, após ser ativada a S-adenosilmetionina assume um papel crucial na síntese de fosfolípidos, neurotransmissores, ADN, Ácido Ribonucleico (ARN) e proteínas (134,135). Deficiências de ácido fólico, vitamina B6 e vitamina B12 estão associadas a um aumento dos níveis plasmáticos de homocisteína, que, como já referido, é um fator predisponente para doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (93,134).

É essencial para o normal metabolismo energético (135).

Tem um papel central na manutenção das funções neurológicas e psicológicas normais, nomeadamente na função afetiva e cognitiva. A deficiência de vitamina B12 conduz a efeitos neurológicos e psicológicos adversos, resultantes da desmielinização na medula espinal, cérebro, nervos periféricos (polineuropatia irreversível que inclui sinais clínicos de anormalidades de proprioceção, paladar, olfato e visão, irritabilidade, perda de memória, demência e ataxia) e óticos (134).

A EFSA concluiu que existe uma relação de causa e efeito entre o consumo dietético de vitamina B12 e o normal funcionamento do sistema imunitário, a redução do cansaço e fadiga, a normal formação de glóbulos vermelhos, a normal divisão celular, o normal metabolismo da homocisteína, o normal metabolismo energético e normais funções neurológicas e psicológicas (134,135). Assumindo uma visão geral dos aspetos positivos da ingestão de cobalamina para a saúde humana, esta também pode ser considerada importante para a manutenção da saúde da mulher menopáusicas.

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

A vitamina B12 não deve ser tomada ao mesmo tempo que tetraciclina, pois interfere com a absorção e eficácia deste medicamento. Por outro lado, há medicamentos que podem reduzir os níveis desta vitamina no organismo, são exemplos deles os antiepiléticos e anticonvulsivantes, o metotrexato, a colquicina, sequestradores de ácidos biliares, antagonistas dos recetores H2 e inibidores da bomba de prótons e a metformina (136).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

A vitamina B12 é considerada segura e não tóxica, não tendo sido definidos claramente quaisquer efeitos adversos para a ingestão de doses excessivas (89,136). Esta foi a razão pela qual não se definiu o valor de NMITD para esta vitamina (89).

#### **5.1.1.12 | Vitamina C**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

Alimentos com um teor naturalmente elevado em vitamina C são as frutas e os vegetais (137). Esta vitamina também pode ser adicionada a SA sob as seguintes designações: ácido L-ascórbico, L-ascorbato de sódio, L-ascorbato de cálcio, L-ascorbato de potássio e 6-palmitato de L-ascorbilo (9).

## Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas

A vitamina C funciona fisiologicamente como um antioxidante, captando os radicais livres de modo a impedir que estes danifiquem as moléculas biologicamente relevantes (138). Presume-se que este efeito antioxidante esteja também envolvido na manutenção da função endotelial (137). O acúmulo de radicais livres ao longo do tempo pode contribuir para o envelhecimento precoce e desenvolvimento de problemas de saúde, como cancro, doenças degenerativas graves, doenças cardiovasculares e artrite (139). A vitamina C pode ainda regenerar a forma reduzida da vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) (137,140).

Participa na biossíntese de colagénio, contribuindo para a normal formação de colagénio e, conseqüentemente, para o normal funcionamento dos ossos, dentes, cartilagens, gengivas, pele e vasos sanguíneos. A deficiência de vitamina C (escorbuto) é dominada por sinais clínicos atribuíveis à síntese prejudicada de colagénio que inclui danos ósseos, artralgia e derrames articulares, gengivas inchadas e friáveis, perda de dentes, hemorragia petequial, eritema e púrpura, sangramento subcutâneo (138).

A vitamina C é necessária na biossíntese de neurotransmissores (noradrenalina e adrenalina), intervém ao nível da modulação dos recetores dos neurotransmissores, da função glutamatérgica e dos neurónios dopaminérgicos, e participa ainda na formação de células gliais e mielina. Estes efeitos evidenciam o contributo desta vitamina para o normal funcionamento do sistema nervoso e psicológico que determinam aspetos cognitivos e afetivos. Sintomas da carência desta vitamina incluem hipocondria, depressão e confusão em adultos. Outros sintomas incluem apatia e mal estar geral, por vezes associados a mudanças de personalidade (138,140).

Estudos têm demonstrado que a vitamina C também está envolvida na resposta imune inata e adaptativa, apontando os resultados clínicos para uma alteração dos valores dos parâmetros imunológicos em indivíduos com baixo nível de vitamina C (idosos, indivíduos expostos a intensos esforços físicos), os quais podem ser restabelecidos por ingestão da mesma.

Como agente redutor, esta vitamina potencializa a absorção gastrointestinal de ferro não heme (menor absorvido) da dieta, mantendo-o no estado reduzido ( $Fe^{2+}$ ). Assim, a vitamina C torna o ferro dos alimentos mais biodisponíveis, ou seja, os alimentos que são fontes deste mineral são melhor aproveitados pelo organismo na presença da vitamina C (138). Além disso, a suplementação com recurso a esta vitamina também é favorável para reduzir o cansaço e a fadiga, sendo estes alguns dos sintomas que se fazem notar na sua ausência (140).

Contribui para o normal metabolismo energético, através da sua participação na biossíntese de carnitina, no metabolismo de colesterol em ácidos biliares e no metabolismo de esteroides nas glândulas suprarrenais. Situações de défice de vitamina C são marcadas por um metabolismo retardado de colesterol em ácidos biliares, resultando na acumulação de colesterol no fígado e hipercolesterolemia (137,138).

A EFSA concluiu que existe uma relação de causa e efeito entre o consumo dietético de vitamina C e a proteção do ADN, proteínas e lípidos dos danos oxidativos, regeneração da forma reduzida da vitamina, normal formação de colagénio, normal funcionamento do sistema nervoso e psicológico, normal funcionamento do sistema imunitário, redução do cansaço e fadiga, aumento da absorção de ferro não heme e normal metabolismo energético (138). São extraordinários os enormes benefícios da vitamina C. No caso particular da menopausa, a SPM recomenda uma ingestão diária de 60 mg para a prevenção da osteoporose, para além de reconhecer também o seu benefício na insónia, na depressão (ajuda o corpo a produzir serotonina, induzindo o sono e contribuindo para a reposição da calma e da tranquilidade) e na secura e atrofia vaginal (97).

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

Altas doses de vitamina C podem reduzir a excreção de paracetamol pela urina e elevar os seus níveis no sangue. A toma desta vitamina em simultâneo com antiácidos contendo alumínio pode aumentar a absorção de alumínio e elevar a sua quantidade no organismo, aumentando com isso o risco de efeitos adversos destes medicamentos. A vitamina C pode também ser responsável por um aumento dos níveis sanguíneos de aspirina, AINEs, estrogénios e tetraciclina. Sendo esta vitamina um forte antioxidante, há a possibilidade de esta interagir com os efeitos de alguns medicamentos quimioterápicos. Aquando da toma desta suplementação com anticoagulantes, é aconselhável uma monitorização médica (139). Existem ainda medicamentos que podem interferir com a biodisponibilidade da vitamina C, baixando os seus níveis no organismo, são eles os barbitúricos, aspirina, AINEs, estrogénios orais e antibióticos de tetraciclina (139).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

A vitamina C é geralmente segura não estando estipulado um valor de NMID, no entanto doses elevadas (mais de 2000 mg por dia) podem estar na origem de casos de diarreia, gases ou dores de estomago (89,139).

A vitamina C aumenta a quantidade de ferro que é absorvido a partir de alimentos, como tal, pessoas com hemocromatose (doença hereditária em que o excesso de ferro se acumula no corpo) não devem usufruir deste tipo de suplementos. Na presença de problemas renais ou de cancro, é preferível um aconselhamento médico antes de iniciar a toma desta vitamina. Em diabéticos há relatos de que pode aumentar os níveis de açúcar no sangue (139).

Os suplementos de vitamina C têm um efeito diurético, nesse sentido, é necessário beber bastantes líquidos (139).

### **5.1.2 | MINERAIS**

Os minerais são substâncias nutritivas necessárias para o metabolismo normal do organismo, pois promovem a regulação da atividade enzimática, controlam a manutenção do equilíbrio ácido-base e da pressão osmótica, são constituintes estruturais de tecidos corporais, estão envolvidos no crescimento e desenvolvimento do organismo e intervêm no transporte de nutrientes. Estes são, portanto, tão importantes quanto as vitaminas para manter o organismo em perfeito estado de saúde. Alguns, tais como cálcio, ferro, fósforo, magnésio, potássio e sódio, têm importantes papéis na fisiologia normal e são necessários em grandes quantidades, sendo designados por isso de microelementos. Outros, como o boro, cloro, cobre, crómio, fluoreto, iodo, manganês, molibdénio, selénio, silício e o zinco, por serem necessários apenas em pequenas quantidades, são designados de oligoelementos. Esta classificação tem por base as necessidades dos consumidores (91).

O organismo não consegue sintetizar estes minerais, daí a necessidade de gerir uma boa alimentação, e, quando necessário, complementar com o uso de SA de forma a assegurar um nível de ingestão adequado destes nutrientes (91). Na Tabela III-5.2 constam os valores da DDR e do NMITD para adultos dos minerais que constituem os SA indicados na menopausa mais requisitados e vendidos em 2014 nas farmácias portuguesas.

**Tabela III-5.2** Valores da DDR e NMITD para adultos dos minerais que constituem os SA indicados na menopausa mais requisitados e vendidos em 2014 nas farmácias portuguesas (79,89).

MINERAIS		DDR	NMITD
Micronutrientes	Cálcio (mg)	800	2500
	Ferro (mg)	14	-
	Magnésio (mg)	375	250
Oligoelementos	Cobre (mg)	1	5
	Crómio (µg)	40	-
	Iodo (µg)	150	600
	Manganês (mg)	2	-
	Selénio (µg)	55	300
	Zinco (mg)	10	25

mg = miligramas. µg = microgramas.

### 5.1.2.1 | Cálcio

#### Propriedades e Fontes Dietéticas

As fontes alimentares mais ricas em cálcio incluem queijos, produtos lácteos e tofu. Importa salientar que para se conseguir uma adequada absorção e utilização de cálcio, o organismo necessita também de obter outros nutrientes como o magnésio, fósforo e especialmente as vitaminas D e K (a vitamina K não será referenciada uma vez que extravasa o tema deste estudo) (141).

O cálcio pode ser adicionado a SA sob as seguintes formas: carbonato de cálcio, cloreto de cálcio, sais de cálcio do ácido cítrico, gluconato de cálcio, glicerofosfato de cálcio, lactato de cálcio, sais de cálcio do ácido ortofosfórico, hidróxido de cálcio e óxido de cálcio (9).

#### Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas

O cálcio é um importante componente estrutural dos ossos que ajuda na formação de novo osso e contribui para aumentar a rigidez do tecido, a resistência e a elasticidade (142). A ingestão dietética inadequada deste mineral pode resultar num desenvolvimento ósseo deficiente e numa perda acelerada de massa óssea em adultos e pessoas mais velhas, com um risco acrescido de fraturas ósseas (142,143).

Tem um papel crucial em muitas funções fisiológicas envolvidas na regulação de processos metabólicos, incluindo a contração vascular e vasodilatação, contração muscular, transmissão nervosa, coagulação sanguínea, digestão, no metabolismo energético e na divisão e diferenciação celular (142,143).

A EFSA concluiu que existe uma relação de causa e efeito entre a ingestão dietética de cálcio e uma normal manutenção dos ossos e dentes, normal função muscular e normal neurotransmissão, normal coagulação sanguínea, normal metabolismo energético, normal funcionamento das enzimas digestivas e regulação normal da divisão e diferenciação celular (142,143). Dado todo o conjunto de benefícios fisiológicos atribuídos ao cálcio, a SPM recomenda a ingestão diária de 1 a 1,2 g deste mineral para a prevenção e atraso da osteoporose associada à menopausa, bem como para a prevenção de doenças cardiovasculares (97).

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

Recomendam-se precauções quando estes suplementos são utilizados concomitantemente com fármacos digitálicos (aumento do risco de arritmias cardíacas), com calcipotriol (aumento do risco de hipercalcemia), com diuréticos tiazídicos e diuréticos poupadores de potássio (aumento do risco de hipercalcemia devido ao aumento da reabsorção de cálcio pelos rins), com antiácidos que contenham alumínio (o alumínio absorvido pode-se elevar no sangue e tornar-se tóxico para indivíduos portadores de doença renal) e com medicamentos que contenham estrogénio (aumento global dos níveis sanguíneos de cálcio). O cálcio pode também interferir com a absorção de bifosfonatos, sendo recomendada a toma destes suplementos pelo menos 2 horas antes ou depois da toma de bifosfonatos. Existem outros fármacos que podem dificultar a absorção de cálcio e aumentar o risco de hipocalcemia, é o caso dos sequestradores de ácidos biliares, diuréticos da ansa, alguns anticonvulsivos e o consumo a longo prazo de corticosteróides. Este mineral pode ainda estar associado a uma diminuição da absorção de certos medicamentos, interferindo com a sua eficácia terapêutica, é o caso das hormonas da tiróide e antibióticos da classe das quinolonas e tetraciclina. Já o antibiótico gentamicina está associado a um aumento do potencial de efeitos tóxicos sobre os rins. Por estas razões, a toma de suplementos de cálcio deve ser feita 2 a 4 horas antes ou depois da toma de antibióticos (141).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

O NMITD para adultos é de 2500 mg por dia (89). Doses superiores de cálcio podem originar hipercalcémia associada a sintomas de náuseas, vômitos, perda de apetite, constipação,

dor abdominal, micção frequente, fadiga e hipertensão arterial. O hiperparatireoidismo, insuficiência renal, sarcoidose, ou cancro são as causas mais comuns de hipercalcemia, logo pessoas portadoras destes problemas de saúde devem ser desaconselhadas a tomar suplementos de cálcio (141).

### **5.1.2.2 | Ferro**

#### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

O ferro presente em alimentos encontra-se sob diferentes estados de oxidação (+2 corresponde ao estado ferroso e 3 ao estado férrico) e pode adotar duas formas químicas diferentes. A forma “heme” é obtida a partir da carne e, por norma, é mais facilmente absorvido pelo organismo, e a forma “ não heme” é obtida a partir de plantas (144). Alguns nutrientes ajudam o organismo a absorver melhor esse tipo de ferro, é o caso da vitamina C. O cálcio, pelo contrário, bloqueia a sua absorção (145).

Diferentes formas de ferro são autorizadas para adição em SA: carbonato ferroso, citrato ferroso, citrato férrico de amónio, gluconato ferroso, fumarato ferroso, difosfato férrico de sódio, lactato ferroso, sulfato ferroso, difosfato férrico (pirofosfato férrico), sacarato férrico e ferro elementar (9).

#### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

O ferro é um mineral necessário para a formação de glóbulos vermelhos, hemoglobina e para o transporte de oxigénio até aos tecidos, contribuindo desta forma para o normal funcionamento do sistema imunitário. Uma ingestão inadequada de ferro dietético está na origem de anemias hipocrómicas e microcíticas (144). A maioria dos pacientes com anemias ficam facilmente fatigados após o esforço e o ferro pode ajudar precisamente a combater esses sintomas (146). A deficiência de ferro está ainda associada a alterações na resposta imune mediada por células (144).

Ao nível do metabolismo energético, este mineral é essencial para a produção oxidativa de energia celular, sob a forma de ATP, a qual é prontamente utilizada pelo organismo (144).

O ferro é também benéfico para o funcionamento cognitivo. Uma deficiente ingestão de ferro está associada a um deficitário transporte de oxigénio, o que poderia ter um impacto negativo sobre a função cognitiva. Os sintomas de deficiência cognitiva observados em anemia por deficiência de ferro incluem défices de atenção, memória e de fluência verbal (144).

Como todos os nutrientes essenciais, o ferro é necessário para uma normal divisão celular, dado o seu contributo no transporte de oxigénio, no metabolismo energético e, mais especificamente, no controlo das atividades de enzimas envolvidas na síntese de ADN e na progressão das fases do ciclo celular (144).

A EFSA concluiu que existe uma relação de causa e efeito entre o consumo dietético de ferro e uma normal formação de glóbulos vermelhos e da hemoglobina, o normal transporte de oxigénio até aos tecidos, a redução do cansaço, o normal funcionamento do sistema imunitário, o normal metabolismo energético, normal funcionamento cognitivo e a normal divisão celular (144,146). Este mineral contribui para um perfeito estado de saúde em geral e desse ponto de vista favorece também o bem estar da mulher na menopausa.

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

O ferro pode interferir com a absorção de muitos medicamentos. Por esta razão, o melhor é tomar suplementos de ferro pelo menos 2 horas antes ou depois da toma dos medicamentos. O alopurinol pode aumentar a quantidade de ferro armazenada no fígado. A suplementação em ferro pode ser associada a dores de estômago e os AINEs aumentam o risco de hemorragias gástricas, por esta razão a toma destes dois em simultâneo deve ser desaconselhada. Medicamentos que diminuam a acidez do estômago, tais como antiácidos, antagonistas dos recetores H2 e inibidores da bomba de prótons podem tornar mais difícil a absorção deste mineral. Por outro lado, o ferro pode diminuir a absorção e eficácia das tetraciclínas, quinolonas, bifosfonatos, colestiramina e colestipol, Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs), carbidopa e levodopa, levotiroxina e penicilamina (145,147).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

Doses de cerca de 50 a 60 mg de ferro suplementar por dia têm sido associados a náuseas, vômitos, azia, desconforto epigástrico, constipação e diarreia ocasional, embora os dados sejam insuficientes para obter uma NMITD (89).

#### **5.1.2.3 | Magnésio**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

As fontes ricas em magnésio incluem grãos integrais, legumes, vegetais de folha verde, e frutas (banana) (148).

O magnésio está disponível em SA sob diferentes formas: acetato de magnésio, carbonato de magnésio, cloreto de magnésio, sais de magnésio do ácido cítrico, gluconato de magnésio, glicerofosfato de magnésio, sais de magnésio do ácido ortofosfórico, lactato de magnésio, hidróxido de magnésio, óxido de magnésio e sulfato de magnésio (9).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

O magnésio suporta um papel no equilíbrio eletrolítico, sendo fundamental para a manutenção do potencial elétrico do tecido nervoso e das membranas celulares. Este mineral participa também no metabolismo energético, na transmissão nervosa, na contração muscular (incluindo a contração do músculo cardíaco), na divisão celular e na síntese de proteínas (149). Ajuda ainda na redução do cansaço e fadiga, estando a sua carência correlacionada com o aparecimento de náuseas, fraqueza muscular e fadiga (150).

Para a manutenção de uma saúde óssea e dentária é também necessária a presença de magnésio. A deficiência de magnésio em animais está associada a uma diminuição da força óssea, diminuição do volume ósseo e a um desenvolvimento anormal dos dentes. A hipomagnesemia é frequentemente associada a uma diminuição da concentração de vitamina D no organismo e hipocalcemia. Por outro lado, a homeostasia do cálcio é controlada em parte por um mecanismo que requer magnésio, o qual permite por sua vez a libertação de hormonas da paratiroide. Assim, este nutriente intervém também ao nível da função endócrina (149).

Contribui para as funções psicológicas normais que abrangem os domínios cognitivos e afetivos. Os primeiros sintomas de esgotamento de magnésio são neurológicos ou neuromusculares, incluindo depressão, psicose, irritabilidade ou confusão mental (150).

A EFSA concluiu que existe uma relação de causa e efeito entre a ingestão dietética de magnésio e o equilíbrio de eletrólitos, o normal metabolismo energético, a normal neurotransmissão e contração muscular, incluindo o músculo cardíaco, a divisão celular, a normal síntese de proteínas, a redução do cansaço, normal manutenção dos ossos e dentes e normais funções psicológicas (149,150). Apesar de nenhuma alegação de saúde ir ao encontro dos sintomas características da menopausa, por ser um mineral essencial em todas as fases da vida, também o é, com certeza, na fase da menopausa.

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

A toma de suplementos de magnésio pode reduzir a absorção e eficácia de quinolonas, antibióticos de tetraciclina e nitrofurantoína. Por esta razão, a toma destes suplementos deve ser feita pelo menos 1 hora antes ou depois da toma destes medicamentos. Este mineral pode

também aumentar o risco de efeitos secundários negativos de bloqueadores de canais de cálcio (como tonturas, náuseas e retenção de líquidos) em grávidas, pode reduzir as concentrações séricas da rosuvastatina, causar fraqueza muscular e paralisia quando tomado concomitantemente com antibióticos aminoglicosídeos, retardar o batimento cardíaco anormal e reduzir o débito cardíaco quando em simultâneo com labetalol, reduzir os efeitos colaterais associadas à terapêutica com penicilamina e pode diminuir a absorção de bifosfoatos, pelo que devem ser tomados com algumas horas de intervalo. Baixas concentrações séricas de magnésio estão associadas a um aumento dos efeitos negativos da digoxina (como palpitações cardíacas e náuseas), além disso, este fármaco também pode aumentar a excreção deste nutriente. Antiácidos contendo magnésio podem reduzir a eficácia da levotiroxina. Estudos clínicos sugerem que os níveis de magnésio tendem a diminuir durante a menopausa, e que a THS pode ajudar a prevenir a perda desse mineral. Por outro lado, existem ainda certos fármacos que podem diminuir a concentração sérica deste mineral como os antibióticos aminoglicosídeos, diuréticos de ansa, anfotericina B, corticosteroides, antiácidos e insulina (148).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

A NMITD para o magnésio, para sais facilmente dissociáveis, corresponde a 250 mg por dia, para adultos. Sais de magnésio facilmente dissociáveis exercem efeitos laxativos dependentes da dose (89). O excesso de magnésio, principalmente devido à ingestão inadequada de SA, pode originar graves problemas de saúde, nomeadamente náuseas, vômitos, redução severa da pressão arterial, paralisia respiratória e confusão (148).

#### **5.1.2.4 | Cobre**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

O cobre pode ser obtido a partir de alimentos como ostras, lulas, marisco, legumes, chocolate, frutas secas, cogumelos, tomate, bananas e batata doce (151).

O cobre pode ser adicionado a SA sob as seguintes formas: carbonato cúprico, citrato cúprico, gluconato cúprico, sulfato cúprico e sob a forma de complexo de cobre-lisina (9).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

O cobre contribui para a proteção dos constituintes celulares do dano oxidativo causado pelos ROS, assumindo uma atividade antioxidante (152).

Contribui para o normal funcionamento do sistema imunitário. Deficiências de cobre afetam negativamente as células do sistema imunitário podendo originar neutropenia e atrofia do timo. Por outro lado, o cobre é necessário para transportar ferro para a medula óssea para conseguinte formação de células vermelhas do sangue (152).

O cobre é necessário para a síntese de elastina e colagénio, e como tal possui um papel bastante ativo na manutenção dos tecidos conjuntivos (ossos, cartilagens, gengivas, pele, folículos pilosos, unhas, tendões e vasos sanguíneos). A deficiência grave de cobre está associada à falta de maturação do colagénio e revestimento defeituoso dos vasos sanguíneos, o que pode predispor à ocorrência de aneurismas. É também importante para a manutenção da pele e pigmentação do cabelo, uma vez que participa na síntese de melanina (152).

Este mineral está também envolvido na produção de energia celular (ATP) pela degradação de gorduras (152).

A nível cerebral, o cobre contribui para o normal funcionamento do sistema neurológico, sendo necessário para a formação e manutenção da mielina. O cobre assume também uma importante função ao nível do metabolismo de catecolaminas, contribuindo assim para uma normal neurotransmissão (152).

A EFSA concluiu que existe uma relação de causa e efeito entre a ingestão dietética de cobre e proteção do ADN, proteínas e lípidos dos danos oxidativos, funcionamento normal do sistema imunitário, transporte normal de ferro, normal manutenção dos tecidos conjuntivos, normal manutenção da pele e da pigmentação do cabelo, normal metabolismo energético e normal funcionamento do sistema nervoso (152). Assim sendo, a suplementação de cobre poderia contribuir para elevar a qualidade de vida e a saúde da mulher na menopausa.

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

Anticoncepcionais orais e THS em mulheres pós-menopausa podem aumentar os níveis séricos de cobre. A penicilamina, o alopurinol e a nifedipina, pelo contrário, podem reduzir a sua concentração sérica no organismo. Suplementos de cobre podem ainda aumentar a atividade anti-inflamatória dos AINEs (151).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

A NMITD para o cobre corresponde a 5 mg por dia, para adultos (89). O consumo excessivo de cobre pode causar náuseas, vômitos, dores de estômago, dor de cabeça, tonturas, fraqueza, diarreia e paladar metálico. A toxicidade é rara, mas ainda assim pode originar

problemas cardíacos e icterícia. É desaconselhado esta suplementação a portadores de doença de Wilson (151).

### **5.1.2.5 | Crómio**

#### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

Os alimentos ricos em crómio incluem carnes, pão, cereais, peixe e legumes (153).

As únicas formas de crómio permitidas em SA são: cloreto de crómio (III) e sulfato de crómio (III) (9).

#### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

O crómio contribui para o normal metabolismo dos macronutrientes. Embora não haja um consenso sobre o mecanismo pelo qual o crómio exerce estes efeitos, as opiniões são geralmente de que este mineral é capaz de potenciar a ação da insulina, ajudando o corpo a regular os níveis de açúcar no sangue, influenciando assim o metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas. O crómio conduz ainda a elevadas concentrações plasmáticas de ácidos gordos e a um aumento da utilização de ácidos gordos como fonte de energia (154).

Este mineral é também importante para a manutenção das concentrações de glicose sanguíneas. A hiperglicémia é uma característica comum da depleção de crómio em seres humanos, que consegue ser invertida pela administração de crómio (154).

A EFSA conclui que existe uma relação de causa e efeito entre a ingestão dietética de crómio e um normal metabolismo de macronutrientes e manutenção das concentrações normais de glicose no sangue (154). Na menopausa, segundo as alegações de saúde enumeradas pela EFSA, poderia especular-se sobre os efeitos benéficos da ingestão de crómio para a saúde das mulheres menopáusicas que enfrentam ou correm o risco de enfrentar distúrbios metabólicos, como a síndrome metabólica.

#### **Possíveis Interações Medicamentosas**

Deve-se evitar tomar suplementos de crómio ao mesmo tempo que antiácidos e corticosteroides, uma vez que estes fármacos podem reduzir a absorção de crómio e/ou reduzir a sua concentração plasmática. Os AINEs, pelo contrário, podem elevar as suas concentrações no organismo. O crómio pode ainda potenciar a ação de alguns antidiabéticos, aumentando o risco de hipoglicemia e, teoricamente, diminuir a quantidade de levotiroxina absorvida (155).

## **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

Devido a uma limitação de dados relativos aos efeitos adversos da ingestão de crómio ainda não se conseguiu definir um NMITD para este mineral (89). Na presença de problemas hepáticos, renais e anemia, deve-se primeiro consultar um médico antes da toma de suplementos de crómio (155).

### **5.1.2.6 | Iodo**

#### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

As fontes alimentares mais ricas em iodo são peixes, crustáceos, moluscos, algas, ovos, leite e seus derivados, e sal iodado (156).

O iodo pode ser adicionado a SA sob as seguintes formas: iodeto de sódio, iodato de sódio, iodeto de potássio e iodato de potássio (9).

#### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

O iodo participa na síntese de hormonas da tiróide, importantes para o crescimento, desenvolvimento e maturação da maioria dos órgãos, e contribui para a normal função tiroideia (157). A função biológica das hormonas da tiróide, T4 e T3, abrange a regulação do metabolismo mitocondrial de energia, a oxidação celular, a termorregulação, o metabolismo intermediário e o metabolismo de hidratos de carbono, lipídios e proteínas, o que sugere a importância da necessidade de uma ingestão adequada de iodo (156). De facto, este mineral participa no metabolismo energético e permite ainda a expressão de genes que impactam muitas funções fisiológicas, incluindo a embriogénese, o crescimento e o desenvolvimento das funções neurológicas e cognitivas (156,157).

Uma normal função cognitiva e neurológica depende, pelas evidências acima indicadas, do consumo adequado de iodo (158). Os órgãos alvo são, em particular, o cérebro (interferindo no desenvolvimento da audição e da visão), os músculos, o coração, a glândula pituitária, os rins, o sistema reprodutor e os ossos (156). A carência de iodo está associada a uma função neurológica que provoca apatia, lentidão mental e redução da capacidade cognitiva (158).

Por outro lado, este mineral ajuda ainda na manutenção de uma pele saudável. Os primeiros sintomas de hipotireoidismo prendem-se com a secura de pele e prurido (157).

A EFSA concluiu que existe uma relação causa e efeito entre a ingestão dietética de iodo e a normal função tiroideia e normal produção de hormonas da tiroide, o normal

metabolismo energético, a normal função cognitiva e neurológica e a manutenção de uma pele normal (157,158). Dadas as especificidades de funções biológicas atribuídas ao iodo, considera-se um mineral essencial em todas as fases da vida e, portanto, também na fase da menopausa.

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

Recomendam-se precauções quando estes suplementos são utilizados concomitantemente com fármacos antitiroideos (aumento do efeito hipotiroideu), com lítio (risco de hipotiroidismo), com varfarina (diminuição da eficácia anticoagulante) e com amiodarona (aumento da concentração de iodo no organismo o que pode ser perigoso para a saúde humana). Suplementos de iodo que contenham potássio tomados conjuntamente com IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina ou diuréticos poupadores de potássio podem elevar a concentração de potássio no organismo a níveis tóxicos para a saúde (159).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

A NMITD de iodo para adultos foi ajustado para 600 µg por dia (89). Altas doses de iodo podem bloquear a produção de hormonas da tiróide, causando hipotiroidismo e agravar outras doenças da tiróide (159). É desaconselhada a ingestão destes suplementos de iodo a indivíduos portadores de doenças da tiróide (agravamento dos sintomas) (159).

#### **5.1.2.7 | Manganês**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

Chocolate, nozes, produtos à base de cereais, crustáceos e moluscos, legumes e frutas são fontes alimentares ricas em manganês (160).

As formas de manganês permitidas para adição em SA são: carbonato de manganês, cloreto de manganês, citrato de manganês, gluconato de manganês, glicerofosfato de manganês e sulfato de manganês (9).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

O manganês tem um efeito antioxidante, contribuindo para a proteção do ADN, proteínas e lípidos dos danos oxidativos causados pelos ROS (161).

Este mineral está envolvido na formação óssea e na formação de tecido conjuntivo, contribuindo assim para a manutenção de ossos normais e para a normal formação de tecido conjuntivo (incluindo cartilagens e ossos). O manganês intervém na síntese de proteoglicanos

e, por essa razão, a formação óssea e a formação de tecido conjuntivo são sensíveis à ingestão deste mineral (161,162). Está provado que deficiências de manganês na espécie humana (induzidos por condições experimentais uma vez que esta deficiência não tem sido documentada em humanos), origina uma diminuição do crescimento e desenvolvimento ósseo (161).

Participa ainda no metabolismo energético, mais precisamente no metabolismo de aminoácidos, hidratos de carbono e colesterol, ajudando o organismo a converter os alimentos em energia, sob a forma de ATP (161).

A EFSA conclui que existe uma relação entre a ingestão dietética de manganês e a proteção do ADN, proteínas e lípidos dos danos oxidativos, manutenção de ossos normais, normal formação de tecido conjuntivo e normal metabolismo energético (161,162). Contribui, portanto, para muitas funções fisiológicas e, desse ponto de vista, o seu consumo deve ser incentivado na menopausa, altura em que muitas funções fisiológicas entram em decadência.

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

Antiácidos que contenham manganês, laxantes que contenham manganês e antibióticos da classe das tetraciclina podem diminuir a absorção de manganês (163).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

O manganês raramente causa efeitos colaterais quando administrado por via oral, daí não se ter definido um NMITD para este mineral (89). Indivíduos com doença hepática crónica e deficiências em ferro estão mais suscetíveis à toxicidade do manganês, por acumulação deste mineral no cérebro, o que pode contribuir para a ocorrência de problemas neurológicos (163).

#### **5.1.2.8 | Selénio**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

O selênio está presente em alimentos como grãos, vegetais, carne e peixe, principalmente como selenometionina e /ou selenocisteína (164,165).

As formas permitidas de selênio para adição em SA são: selenato de sódio, hidrogenosselenito de sódio e selenito de sódio (9).

## **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

O selénio tem um efeito antioxidante, contribuindo para a proteção dos constituintes celulares dos danos oxidativos provocados pelos ROS, para a integridade do sistema imunitário e para a normal função tiroideia (164). Contribui também para a manutenção do cabelo e unhas saudáveis. A deficiência de selénio está associada a várias desordens, incluindo anormalidades nas unhas, alopecia e cabelos finos, sintomas estes facilmente restaurados pela administração em falta do selénio (166).

A EFSA conclui que existe uma relação entre a ingestão dietética de selénio e a proteção do ADN, proteínas e lípidos dos danos oxidativos, funcionamento normal do sistema imunitário, normal função tiroideia e manutenção de cabelos e unhas normais (164,166). Na medida em que é um mineral crucial para a manutenção de um bom estado de saúde em geral, é empregue em SA na menopausa.

## **Possíveis Interações Medicamentosas**

A cisplatina, clozapina, corticosteróides e o ácido valpróico podem reduzir as concentrações de selénio no organismo. Recomendam-se precauções quando estes suplementos são utilizados concomitantemente com fármacos anticoagulantes e antiagregantes plaquetário (risco de hemorragia) e com barbitúricos (aumento do efeito sedativo). Por outro lado, o efeito antioxidante do selénio pode interferir com os efeitos anticancerígenos dos quimioterápicos (167).

## **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

A NMITD do selênio para adultos foi fixado em 300 µg por dia (89). Os efeitos colaterais mais frequentes da ingestão prolongada de altas doses de selénio incluem fragilidade e queda de unhas e cabelo, erupções cutâneas, fadiga, irritabilidade e perda de peso (167). Pessoas com hipotireoidismo ou que tiveram ou estão na presença de cancro não devem tomar este tipo de suplementação sem consentimento médico. O consumo excessivo de selénio pode ainda predispor a um risco aumentado de diabetes e elevação do colesterol (167).

### **5.1.2.9 | Zinco**

## **Propriedades e Fontes Dietéticas**

Carne, legumes, ovos, peixes e grãos são fontes alimentares ricas em zinco (168).

O zinco pode ser adicionado a SA sob as seguintes formas: acetato de zinco, cloreto de zinco, citrato de zinco, gluconato de zinco, lactato de zinco, óxido de zinco, carbonato de zinco e sulfato de zinco (9).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

O zinco é um mineral presente em todos os tecidos. Contribui para o normal funcionamento do sistema imunitário. De uma forma geral, a carência deste mineral torna as pessoas mais suscetíveis a infecções, e uma suplementação de zinco mostrou benefícios para as respostas imunes a infecções bacterianas e virais, em humanos (169).

Desempenha um papel na estabilização do material genético, contribui para a síntese de ADN e para a normal divisão celular. Para além, disso o zinco também age como antioxidante protegendo o ADN, proteínas e lípidos dos danos oxidativos causados pelos ROS (169).

O tecido mineral do osso é composto por cristais de hidroxiapatite, que contêm zinco complexado com fluoreto. Sendo um cofator essencial para enzimas necessárias para a atividade osteoblástica e um estimulador da síntese de proteínas celulares, o zinco está envolvido na síntese de vários constituintes da matriz óssea. Destaca-se o seu papel particularmente importante na regulação da deposição e reabsorção óssea, na mineralização óssea e na estrutura da matriz dos ossos, permitindo uma normal manutenção do tecido ósseo. Em mulheres, a deficiência de zinco está relacionada com a redução deste mineral nos ossos e, conseqüentemente, com uma baixa massa óssea. Além disso, a redução das concentrações de zinco no soro ou no plasma também têm sido relatadas em mulheres osteoporóticas. Outros estudos também sugerem que a baixa ingestão de zinco pode estar associado a um aumento da incidência de fraturas (169).

No SNC o zinco funciona como um produto ou cofator neurosecreto, provando-se que este mineral contribui para o normal funcionamento cognitivo, abrangendo aspetos como a concentração, aprendizagem, memória, raciocínio, bem como a resistência ao stress (169).

O zinco desempenha um papel na reprodução feminina, contribuindo para uma normal fertilidade e reprodução (169). Este mineral contribui também para a manutenção de concentrações normais de testosterona no soro, o qual é necessário para manter um ambiente hormonal otimizado, capaz de suportar o crescimento muscular (170).

Participa no metabolismo de macronutrientes e no metabolismo ácido-base (169,170). A síntese de proteínas, ADN e ARN, e a estabilização de hormonas peptídicas (insulina) requerem zinco. O metabolismo lipídico também é afetado, estando a deficiência de zinco associada a uma redução de HDL em circulação (170). Participa também na absorção,

mobilização, transporte e metabolismo de micronutrientes, incluindo a vitamina A (contribuindo indiretamente para a manutenção de uma visão normal) (169).

Outros dos efeitos benéficos subjacentes à ingestão de zinco estão relacionados com a síntese de proteínas, como queratina e colagénio (que fazem parte da constituição estrutural do cabelo, pele e unhas) contribuindo assim para a manutenção de uma pele, cabelos e unhas normais (170).

A EFSA conclui que existe uma relação de causa e efeito entre o consumo dietético de zinco e o normal funcionamento do sistema imunitário, a síntese de ADN e normal divisão celular, a proteção do ADN, proteínas e lípidos dos danos oxidativos, manutenção de ossos normais, normal funcionamento cognitivo, normal fertilidade e reprodução, manutenção das concentrações normais de testosterona no soro, normal metabolismo de ácidos gordos, normal metabolismo de hidratos de carbono, normal metabolismo de macronutrientes, normal metabolismo ácido-base, normal metabolismo de vitamina A, manutenção da visão normal, manutenção de uma pele normal, manutenção de um cabelo normal, manutenção de unhas normais e contribuição para a normal síntese de proteínas (169,170). Dada a enorme especificidade de funções fisiológicas que são atribuídas ao zinco, este pode ser considerado um nutriente de excelência e por essa razão ser empregue em SA indicados na menopausa como forma de elevar a qualidade de vida e saúde destas mulheres.

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

A amilorida pode elevar os sanguíneos de zinco. Em contrapartida, os IECAs, a cisplatina, penicilamina e os diuréticos tiazídicos podem diminuir a concentração sanguínea de zinco no organismo. Recomendam-se precauções quando estes suplementos são utilizados concomitantemente com fármacos imunossupressores (zinco pode tornar o sistema imune mais forte), com antibióticos de tetraciclinas e quinolonas (diminuição da absorção dos antibióticos e da sua eficácia) (171).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

A NMITD de zinco corresponde a 25 mg por dia, para adultos (89). Os efeitos adversos mais comuns da ingestão de zinco incluem dor de estômago, náuseas, vômitos e um paladar metálico. Altas doses de zinco podem também originar tonturas, dor de cabeça, sonolência, aumento da sudorese, perda de coordenação muscular, intolerância ao álcool, alucinações e anemia. Doses muito elevadas de zinco podem ainda enfraquecer a função imune, reduzir o HDL e aumentar o LDL (171).

### 5.1.3 | PLANTAS E EXTRATOS DE ERVAS

Antes de mais, deve-se destacar que os produtos à base de plantas compreendem os medicamentos à base de plantas e os SA, cada um dos quais regulamentados pela sua legislação específica. Assim, é perceptível que os medicamentos à base de plantas, ao abrigo da legislação dos medicamentos, apresentem indicações terapêuticas e os SA (contendo plantas e extratos de ervas) não. Outro aspeto a ter em conta é o facto de a legislação relativa aos SA não evidenciar disposições legais relativamente ao emprego de plantas e extratos de ervas em suplementos. Os critérios de composição em relação aos produtos botânicos não estão definidos por lei.

Durante as últimas décadas, um número crescente de SA que contêm produtos à base de plantas que visam especificamente as mulheres na menopausa e com alterações menstruais tem aparecido no mercado mundial. As plantas e ervas são produtos naturais e, por esta razão, não têm uma composição consistente, estandardizada. Existe uma grande variabilidade na qualidade de produtos à base de plantas disponíveis no mercado. A razão dessa variabilidade é a de que o conteúdo e a concentração dos constituintes podem ser influenciados por vários fatores, nomeadamente o clima, condições de crescimento, tempo de colheita e pós-colheita, condições de armazenamento (luz, temperatura, humidade) e de processamento (extração e secagem). A qualidade da matéria-prima vegetal pode também ser influenciada por adulterações humanas. Assim, é necessário o controlo de qualidade dos produtos à base de plantas para garantir a sua consistência, segurança e eficácia. O controlo de qualidade de produtos fitoterápicos passa atualmente pela identificação de compostos específicos com recurso a marcadores químicos ou por uma análise padrão/análise de impressões digitais de determinados compostos presentes nas formulações à base de plantas. Em vários casos, estas abordagens analíticas permitem explorar a eventual adulteração e substituição de plantas/ervas por outras semelhantes, muitas vezes caracterizadas por diferentes perfis de bioatividade e menor valor comercial (172).

#### 5.1.3.1 | Agno Casto

##### Propriedades e Fontes Dietéticas

O Agno Casto (*Vitex agnus-castus*) (VCA) é uma árvore ou arbusto grande, cujos frutos têm uma longa história de uso como erva medicinal no tratamento de muitas enfermidades femininas. Os fitoquímicos presentes nas frutas são à base de óleos essenciais, glicosídeos, flavonóides, iridóides e diterpenóides. Fitoconstituintes com propriedades estrogénicas também podem ser encontrados, é o caso do ácido linoleico e apigenina (173).

## **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

Extratos do fruto VCA têm sido tradicionalmente usados na medicina popular para tratar queixas ginecológicas, como, por exemplo, distúrbios menstruais (dismenorreia, amenorreia), síndrome pré-menstrual e sintomas da menopausa (174,175). Em adição aos tratamentos ginecológicos, também têm sido utilizados como diurético, anorético, hipnótico e sedativo, propriedades estas que surtem benefícios para as mulheres na menopausa (175). Estudos recentes indicam ainda a presença de propriedades antimicrobianas, anticancerígenas e antioxidantes, benéficas para a saúde (174,175).

Atualmente, o extrato do fruto de VCA é usado em SA indicados para desequilíbrios hormonais de estrogénios relacionados com os distúrbios do ciclo menstrual e síndrome pré-menstrual, bem como para aliviar sintomas vasomotores da menopausa. Os extratos de VAC têm sido referidos como tendo afinidade com os recetores opióides o que lhes pode conferir uma certa atividade analgésica. De facto, os fitoquímicos do VAC demonstram ser clinicamente eficazes contra os sintomas da síndrome pré-menstrual, nomeadamente na depressão, irritabilidade, ansiedade, mastalgia, fadiga e dor de cabeça (173). De notar que muitos destes sintomas também são relatados por mulheres na menopausa. Curiosamente, os benefícios documentados do uso de óleos essenciais de VAC no alívio sintomático da menopausa prendem-se com uma melhoria da estabilidade emocional e capacidade cognitiva, para além de uma diminuição ou eliminação dos afrontamentos e suores noturnos, melhor lubrificação vaginal, confortabilidade na prática de relações sexuais e estabilização dos períodos irregulares (176).

## **Possíveis Interações Medicamentosas**

VAC tem efeito dopaminérgico e mostra ações farmacológicas adicionais via recetores de opiáceos, assim, indivíduos medicados com agonistas ou antagonistas de dopamina devem evitar este tipo de suplementação (177). Teoricamente, VAC pode ainda interferir com os contraceptivos orais e THS. O uso de VAC deve ser evitado durante a gravidez e lactação, devido à falta de dados de segurança (178).

## **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

Embora sejam necessários mais estudos rigorosos para avaliar a segurança de VAC, os dados disponíveis até à data parecem indicar que não existem riscos graves para a saúde. Os

efeitos secundários são raros e podem incluir distúrbios gastrointestinais, tontura, boca seca, náusea, dor de cabeça, distúrbios menstruais, acne, prurido e rash eritematoso (177,178).

### 5.1.3.2 | Castanheiro-da-Índia

#### Propriedades e Fontes Dietéticas

O Castanheiro-da-Índia (*Aesculus hippocastanum L.*) é uma grande árvore cujos frutos, castanhas da Índia, têm sido muito utilizados na Europa para problemas venosos. A castanha da Índia contém uma mistura complexa de saponinas triterpénicas (escina) e vários outros compostos ativos incluindo flavonóides (principalmente quercetina e campferol) e cumarinas (esculetol) (179).

#### Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas

A Insuficiência Venosa Crónica (IVC) é caracterizada por uma incapacidade crónica das veias da perna de bombearem um volume suficiente de sangue de volta ao coração, devido à presença de danos nas válvulas de sentido único dentro das veias da perna. Isto resulta em hipertensão venosa (aumento da pressão no interior das veias da perna) normalmente associada a sintomas que incluem sensação de pernas cansadas e dolorosas, pele seca e escamosa, varizes, endurecimento da pele e úlceras na perna (180).

As substâncias ativas presentes na castanha da Índia, em particular a escina, parecem contribuir para promover a circulação sanguínea através das veias, reduzir a permeabilidade capilar e melhorar a drenagem linfática, reduzindo assim a inflamação, o edema e o inchaço das pernas (180,181). O mecanismo de ação da escina ainda não está bem definido, contudo as teorias defendem que a presença deste fitoquímico melhora a força elástica das veias, impede a libertação de enzimas que danificam os vasos sanguíneos e bloqueia outros eventos fisiológicos que conduzem à ocorrência de danos nas veias (180). De facto, extratos do Castanheiro-da-Índia têm sido tradicionalmente usados na terapia de IVC e doenças inflamatórias, e a sua eficácia já foi demonstrada em vários estudos clínicos os quais evidenciam atividades anti-inflamatórias, venotónicas, vasoprotetoras e antiedematosas dos extratos (179,181,182). Por outro lado, os benefícios atribuídos à escina do Castanheiro-da-Índia em doenças venosas e inflamatórias são conhecidos por estarem intimamente relacionados com o seu potencial antioxidante (179).

Cerca de 20 a 25% das mulheres adultas apresentam sinais e sintomas consistentes com o diagnóstico de IVC, cuja prevalência aumenta com a idade (180). Nesse sentido, é então

justificado a presença de extratos de Castanheiro da Índia em SA indicados para a mulher na menopausa.

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

Extratos do Castanheiro-da-Índia podem interferir com a toma de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes orais, potenciando o risco de hemorragia, bem como com insulinas e antidiabéticos orais, potenciando o risco de hipoglicémia (183).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

Embora os efeitos secundários sejam pouco frequentes, são perceptíveis alguns casos de irritação gastrointestinal, tonturas, náuseas, dores de cabeça, prurido e erupções cutâneas faciais (179,180).

#### **5.1.3.3 | Cavalinha**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

A Cavalinha (*Equisetum arvense*) é uma planta muito empregue em SA na menopausa, para a manutenção da saúde óssea. Os compostos fitoquímicos mais conhecidos são os alcalóides, fitoesteróis, taninos, triterpenóides e compostos fenólicos (flavonóides e ácidos fenólicos). Além disso, esta planta é também rica em minerais como o silício (184).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

As potenciais propriedades medicinais atribuídas aos compostos polifenólicos presentes na Cavalinha incluem efeitos antibacterianos, anti-inflamatórios e antioxidantes (185,186). Tendo igualmente propriedades diuréticas, a Cavalinha é tradicionalmente utilizada para ajudar as funções de eliminação do organismo e combater a retenção de água, particularmente evidente na fase da menopausa (187). Contudo, a sua grande razão de procura tem sido atribuído ao seu potencial efeito de remineralização óssea, consolidação de fraturas e melhoria e prevenção de afeções músculo-esqueléticas (184,188).

A Cavalinha tem sido sugerida por vários autores no tratamento da osteoporose dado possuir o maior teor em silício de todo o reino vegetal. Apesar de ainda não existirem dados concretos e provas científicas que comprovem a ação deste sal mineral na saúde óssea, a literatura relata que o silício é importante para a mineralização óssea, absorção e utilização de cálcio, e ainda para a formação de colagénio (184,188). Os favonóides, ao apresentarem

atividade antioxidante e anti-inflamatória, também podem exercer um efeito protetor na perda de massa óssea (184). Extratos de Cavalinha mostraram reduzir o desenvolvimento e a função de osteoclastos humanos (189). Além disso, extratos desta planta provocam ainda um efeito indutivo sobre os osteoblastos humanos, sugerindo assim um perfil potencialmente interessante a respeito das estratégias de regeneração óssea (190). À luz dos aspetos enumerados, a Cavalinha é uma planta candidata à prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres na menopausa, contudo o seu papel na saúde óssea está ainda a ser estudado.

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

A Cavalinha possui propriedades diuréticas e, como tal, não deve ser ingerida em simultâneo com medicamentos diuréticos sob risco de ocorrer hipocalcémia. O uso concomitante de extratos desta planta com fármacos contendo lítio pode ainda originar uma acumulação de lítio no organismo (184).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

Os extratos de Cavalinha não foram associados a reações adversas graves, contudo existem relatos de alguns efeitos leves e pouco frequentes de dores de cabeça (187). Suplementos contendo esta planta são contraindicados a grávidas (184).

#### **5.1.3.4 | Chá Verde**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

O Chá Verde (*Camellia sinensis*) tem recebido considerável atenção pública devido à associação positiva entre o seu consumo e os efeitos benéficos para a saúde (191).

O Chá Verde é considerado uma boa fonte de ingredientes com propriedades fisiológicas, de que se destacam os flavonóides polifenólicos (catequinas), a cafeína e certos minerais. A Epigallocatequina-3-Galato (EGCG) é a catequina mais abundante e potente do Chá Verde, sendo considerada a substância biologicamente mais ativa (191,192).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

A cafeína apresenta propriedades estimuladoras do SNC (aumento da circulação sanguínea cerebral) e ação a nível cardíaco, podendo afetar positivamente a capacidade psicofísica da mulher na menopausa.

Os polifenóis, em particular a EGCG, são frequentemente classificados como antioxidantes naturais, o que pode conferir vantagens para as mulheres na menopausa fase de aumento da prevalência de doenças crônicas e complicações de saúde. Uma publicação recente constatou que a presença de EGCG estava associada a um baixo nível de stresse oxidativo, e que em condições patológicas (por exemplo, inflamação induzida pela obesidade, a qual é mais evidente com a chegada da menopausa), uma suplementação com polifenóis do Chá Verde poderia ajudar a lidar com essas condições stressantes (191). Propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas também foram atribuídas a estes compostos e tornam-se uma mais valia para a saúde da mulher (192,193).

O Chá Verde é também benéfico na fase da menopausa como um elemento de profilaxia de doenças cardiovasculares, e alguns autores vão mais longe e afirmam que o seu consumo pode reduzir 22-33% o risco de morte por estas doenças (192). Esta associação está ligada a evidências que provam uma redução da pressão arterial sistólica, do colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos e glicose após a ingestão de Chá Verde. O colesterol HDL, pelo contrário, sofre um ligeiro aumento (194,195).

No entanto, o grande papel de destaque destes compostos vai para as suas propriedades lipolíticas e antiobésicas na homeostasia da gordura, sugerindo assim um importante papel na síndrome metabólica na menopausa (191). O Chá Verde apresenta-se maioritariamente como um agente natural que favorece a perda de peso e de gordura (196). A suplementação com extratos de Chá Verde em pacientes obesos resultou numa redução do IMC (195). O mecanismo por detrás deste efeito é ainda incerto, no entanto, julga-se que as catequinas presentes no Chá Verde influenciam a atividade do SNC, aumentando o gasto de energia e promovendo a oxidação de gorduras. A cafeína também parece influenciar a atividade do SNC (termógena), agindo em sinergia com as catequinas para a redução do peso corporal, da gordura corporal e da gordura abdominal. Outros possíveis mecanismos incluem alterações de apetite, aumento da ativação de enzimas envolvidas na oxidação de gorduras hepáticas, e diminuição da absorção de nutrientes (196).

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

A planta do Chá Verde pode potenciar a ocorrência de efeitos adversos associados a medicamentos analgésicos, antirretrovirais e fármacos hepatotóxicos. Pode ainda diminuir o efeito terapêutico da atropina, ciproterona, depressores do SNC, codeína, contraceptivos orais e THS. O uso desta planta com antiagregantes plaquetários e anticoagulantes orais pode ainda

diminuir a eficácia desta classe de fármacos e, por outro lado, aumentar o risco tromboembólico (183).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

O Chá Verde, pode causar os seguintes sintomas: devido ao seu conteúdo em cafeína, agitação, irritabilidade, problemas de sono, tremores, palpitações cardíacas, perda de apetite, dor de estômago, náusea, micção frequente, e erupções cutâneas. Além disso, quantidades em excesso podem causar defeitos à nascença no tubo neural de bebês, pelo que deve ser evitado por mulheres grávidas (177). A absorção excessiva da cafeína e polifenóis reduzem ainda a absorção de ferro não heme no trato gastrointestinal. Assim, indivíduos diagnosticados com anemia por deficiência de ferro ou em risco de desenvolver anemia devem abster-se de consumir este tipo de suplementação, especialmente às refeições (192).

#### **5.1.3.5 | Linho**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

A linhaça é a semente do Linho (*Linum usitatissimum*), um alimento funcional por excelência, com ácidos gordos polinsaturados (ómega-3) e fitoquímicos como os linhanos (Secoisolariciresinol Diglucosideo (SDG)) que proporcionam inúmeros benefícios à saúde da mulher na menopausa. Além disso, é também uma boa fonte de nutrientes, contendo uma grande variedade de minerais, vitaminas, proteínas e um alto teor em fibras (197).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

Os benefícios do ómega-3 presente na linhaça contribuem para a saúde cardiovascular da mulher na menopausa pela redução dos níveis de triglicéridos, pressão arterial, colesterol LDL e aumento sérico do colesterol HDL. Propriedades anti-inflamatórias são também referidas, o que pode ser benéfico para a prevenção da arteriosclerose. Outros pesquisadores acreditam que a ingestão de ómega-3 pode trazer benefícios para a artrite e para o desenvolvimento cerebral, o qual entra em declínio com o curso da idade (197). A nível da saúde óssea da mulher na menopausa, este ácido gordo mostra-se ainda bastante promissor (198).

As fibras alimentares, para além das suas propriedades conhecidas a nível da função intestinal, contribuem também para a redução do colesterol total e regulação dos níveis de açúcar no sangue, ajudando na prevenção ou redução da diabetes na menopausa (197).

O magnésio, presente naturalmente na linhaça, parece ajudar a regular o ciclo de sono/vigília e a superar sintomas de ansiedade, stresse e depressão característicos da etapa menopáusicas (197).

O SDG, principal linhano presente no Linho, apresenta simultaneamente propriedades fitoestrogénicas e antioxidantes. As propriedades antioxidantes parecem prender-se com uma certa atividade anticancerígena, a qual é benéfica em qualquer fase da vida. Quanto à atividade fitoestrogénica, esta parece influenciar na redução de sintomas vasomotores da menopausa. Alguns estudos apoiam ainda a importância da linhaça na saúde dos órgãos reprodutivos (197).

Publicações recentes a respeito do papel dos linhanos no alívio dos sintomas característicos da menopausa concluíram que estes estão associados a uma redução dos sintomas vasomotores (198–200). Apesar da escassez de estudos, um efeito protetor do risco de cancro de mama foi também sugerido. A suplementação com sementes de Linho evidencia também melhorias ao nível da função cognitiva, o que contribui para uma melhoria da qualidade de vida destas mulheres (198).

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

O Linho pode causar uma diminuição na absorção de todos os medicamentos por via oral quando tomados simultaneamente (177).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

O consumo em excesso de linhaça pode estar associado a alergias, desconforto gastrointestinal (inchaço, flatulência, dor abdominal, prisão de ventre, dor de estômago), risco de hemorragia, diminuição dos níveis de açúcar no sangue, deficiência de ómega-6 e problemas psicológicos (177,197). Indivíduos com problemas hemorrágicos e que estejam a fazer uma terapêutica antidiabética devem ter especial cuidado (177).

#### **5.1.3.6 | Lúpulo**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

O Lúpulo (*Humulus lupulus L.*) é uma planta medicinal empregue em muitos SA que prometem beneficiar a saúde das mulheres na menopausa (201). Existem três classes de compostos particularmente relevantes pela atividades biológicas do Lúpulo: as prenilcalconas (Xanthohumol ou XH), prenilflavononas (8-prenilnaringenina ou 8-PN) e os

prenilfloroglucinois (humulona e cohumulona). Estes últimos constituintes também podem ser denominados ácidos  $\alpha$ -lupúlicos (172,201,202).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

O Lúpulo tem sido recomendado para o tratamento de distúrbios ginecológicos, nomeadamente na redução dos sintomas vasomotores característicos da menopausa. Esta associação deve-se fundamentalmente à presença de um composto flavonóide, o 8-PN, que é atualmente considerado o fitoestrogénio mais potente encontrado em plantas (203). Estudos revelam que a administração diária de extratos de Lúpulo diminui a incidência de sintomas vasomotores e outros desconfortos associados à deficiência estrogénica (insónia, palpitações cardíacas e irritabilidade) (172). Existem também algumas evidências de que pode aliviar a osteoporose e atenuar as queixas sexuais associadas a esta fase da vida (204). Esta atividade biológica sugere que o composto 8-PN presente nos extratos de Lúpulo tenha potencial para aplicação em programas de tratamento de sintomas da menopausa (205). O composto XH também evidenciou uma atividade biológica quimiopreventiva (201).

Preparações de Lúpulo têm ainda sido recomendadas para o tratamento de distúrbios do sono, como sedativos suaves, e para a redução da ansiedade e do nervosismo, sintomas frequentes na menopausa. O elevado teor em ácidos  $\alpha$ -lupúlicos encontrado em extratos de Lúpulo parece ser suficientemente elevado para contribuir para a atividade ansiolítica. O seu efeito biológico pode ser explicado por uma redução da atividade GABAérgica (atividade depressora sobre o SNC), o que origina uma redução da ansiedade, melhoramento do humor e da qualidade do sono e evita o stresse (202).

Efeitos positivos na redução da síndrome metabólica, na resistência à insulina e na prevenção da obesidade também foram associados aos ácidos  $\alpha$ -lupúlicos do Lúpulo. Estes compostos bioativos mostram potenciais benefícios do Lúpulo na saúde cardiovascular da mulher na menopausa, por melhorar a síndrome metabólica e subsequente destabilização das placas ateroscleróticas. Além disso existem evidências de que esta planta pode reduzir os processos inflamatórios associados à artrite reumatóide e prevenir a destruição de cartilagens e de tecido ósseo, contribuindo também para a saúde óssea destas mulheres (206).

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

Os estudos analisados não evidenciaram interações com medicamentos.

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

Em termos de efeitos adversos, o Lúpulo pode causar sonolência. Não existem informações quanto aos efeitos teratogénicos da planta, sendo por essa razão contraindicado na gravidez (203).

### 5.1.3.7 | Magnólia

#### Propriedades e Fontes Dietéticas

A Magnólia (*Magnolia officinalis*) é uma planta que contém, pelo menos, 225 compostos diferentes, embora a maioria dos estudos se concentrem no honokiol. Este é um composto fenólico bioativo presente na casca da Magnólia, ao qual é atribuído uma enorme vastidão de benefícios para a saúde (207).

#### Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas

O honokiol é útil para a saúde da mulher na menopausa dada a sua potencial ação antioxidante, antimicrobiana, anticancerígena, anti-inflamatória, antiaterosclerótica, antiplaquetária e antitrombótica. (207–209).

A nível da saúde óssea na menopausa, o honokiol evidenciou contribuir para a estimulação da função osteoblástica e inibição da reabsorção óssea. Uma maior mineralização óssea e síntese de colagénio foi também associada a este composto fenólico, o que obviamente evidencia efeitos positivos sobre a estrutura esquelética (210).

Uma recente revisão bibliográfica referiu também que a acessibilidade do honokiol ao tecido neural conferia muito provavelmente benefícios diretos sobre a saúde celular e sobre as doenças neurodegenerativas, o que pode acarretar benefícios para a saúde cerebral das mulheres na menopausa. Investigações pré-clínicas mostraram ainda que o composto em questão é capaz de reduzir os efeitos do AVC e melhorar o desempenho em testes de aprendizagem e memória em modelos comportamentais em animais, evidenciando um potencial benefício na promoção da saúde cognitiva destas mulheres. Estes efeitos neuroprotetivos podem estar associados aos seus efeitos antioxidantes. O honokiol mostrou também atuar preventivamente na ansiedade, depressão e dor. De facto, a sua maior procura prende-se precisamente com os seus efeitos calmantes, antisstressantes, indutores do sono e estabilizadores de humor, especialmente úteis para as mulheres na fase da menopausa. Presume-se que a atividade ansiolítica do honokiol resulte de efeitos depressores sobre o SNC por interação com o recetor GABA<sub>A</sub> (principal recetor do neurotransmissor inibitório do SNC), também ele um alvo das benzodiazepinas e outros ansiolíticos. Pesquisas acerca dos efeitos do honokiol quando administrado oralmente

mostraram uma diminuição do comportamento de ansiedade em modelos animais. A atividade ansiolítica do honokiol parece produzir um melhor perfil de efeitos secundários do que o diazepam, o que é certamente uma mais valia poderosíssima (208). Os efeitos antidepressivos, pelo contrário, estão associados à capacidade de modulação dos neurotransmissores (207).

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

Fármacos anticoagulantes conjuntamente com suplementos que contenham extratos desta planta podem aumentar os riscos hemorrágicos (208).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

Existem riscos potenciais que podem ser esperados, incluindo um aumento de episódios hemorrágicos e potencial neurotoxicidade quando administrado em doses elevadas (208).

O honokiol é considerado um potente inibidor da trombose arterial, e, como tal, é desaconselhável a sua utilização por parte de indivíduos com coagulopatias ou outros problemas hemorrágicos. É também contraindicado a indivíduos portadores de desordens de coagulação, tais como a hemofilia ou deficiência de Von Willebrand (208).

#### **5.1.3.8 | Mirtilo**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

O Mirtilo (*Vaccinium myrtillus L.*) possui um valor nutritivo indiscutível; é uma planta conhecida pela sua riqueza em diversos compostos fitoquímicos, vitaminas, sais minerais, ácidos gordos polinsaturados e fibras (211,212). Conhecido como o “Rei dos Antioxidantes” e o “Fruto da Juventude”, está no topo dos alimentos com maior teor de antioxidantes. Este é aceite como uma planta medicinal, da qual se podem usar quase todas as suas partes: flores, folhas, frutos e raízes (211). No entanto, é na pele das bagas dos seus frutos que se encontra o maior teor destes antioxidantes, em particular as antocianinas (213).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

A oxidação inicia a maioria das alterações fisiológicas induzidas pelo stresse e envelhecimento, dois grandes desafios da saúde na sociedade moderna. Os compostos fenólicos presentes nas bagas do fruto do Mirtilo, de que se destacam as antocianinas (especialmente a delfinidina e a cianidina), são poderosos antioxidantes que podem reduzir os danos de componentes celulares e o risco de doenças crónicas, que tendem a aumentar nos anos

subsequentes à menopausa (212). Ainda a nível da saúde da mulher menopáusicas, as antocianinas do Mirtilo ao promoverem a defesa antioxidante tornam-se potenciais fitoquímicos no tratamento ou prevenção de doenças cardiovasculares, demência e de outras doenças relacionadas com a idade. Embora a maioria das atenções se foque nas propriedades antioxidantes, os efeitos benéficos do Mirtilo são suscetíveis de se estender muito para além desta ação (213).

Uma publicação de 2015 com o objetivo de resumir os resultados das investigações sobre o potencial benefício das bagas do Mirtilo e produtos derivados das bagas na gestão de doenças crónicas, enfatizando os estudos em humanos publicados durante 2011 e 2014, concluiu que a ingestão a longo prazo das bagas do Mirtilo e de produtos derivados das bagas pode melhorar o perfil lipídico, reduzir a inflamação crónica e suportar a saúde cardiovascular, especialmente na população com maior risco para a síndrome metabólica. Os efeitos positivos sobre o sistema cardiovascular são em grande parte devido à melhoria do perfil lipídico e da função endotelial dos vasos sanguíneos, bem como da redução da pressão arterial e da agregação plaquetária (212). O consumo diário de Mirtilo evidenciou ainda uma redução da pressão arterial e da rigidez arterial em mulheres hipertensas na pós-menopausa (214). Os compostos fenólicos contêm ainda propriedades anticancerígenas, hipoglicémicas e antibacterianas. Estas propriedades mostram um potencial benefício de uma suplementação com extratos de Mirtilo para a manutenção da saúde cardiovascular em mulheres na menopausa (213).

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

Os estudos analisados não evidenciaram interações com medicamentos.

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

Dos estudos analisados não foram reportadas contra-indicações para a sua utilização (213). Apesar de ter sido associado a uma redução do risco de doenças cardiovasculares, pouco se sabe sobre os efeitos diretos das antocianinas no coração dos mamíferos (215).

#### **5.1.3.9 | Oliveira**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

A extensa pesquisa bibliográfica revelou que a Oliveira (*Olea europaea*) foi elevada a árvore sagrada com propriedades medicinais importantes (216). Muitos foram os compostos

fitoquímicos encontrados nas folhas de Oliveira, azeitonas e azeite de Oliveira, no entanto, aqueles que mais se destacaram pela sua abundância e notoriedade até aos dias de hoje foram os ácidos fenólicos (hidroxitirosol) e os secoiridóides (oleuropeína) (216,217).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

Estudos recentes sobre os materiais de origem vegetal e componentes isolados da Oliveira mostraram um amplo espectro *in vitro* e *in vivo* de atividades farmacológicas, atribuídas ao seu conteúdo em polifenóis (216,218). A nível da manutenção da saúde da mulher na menopausa destacam-se as propriedades hipoglicémicas, hipocolesterolémicas, antioxidantes, anti-inflamatórias, anticancerígenas, analgésicas, antimicrobianas e antihipertensivas da Oliveira (216,218). O consumo de azeite foi ainda associado a uma redução dos riscos de doenças e mortes por acidentes cardiovasculares numa população idosa com alto risco cardiovascular, sendo considerado um elemento chave na prevenção de doenças cardiovasculares, particularmente incidentes com a chegada da menopausa (219).

Mais recentemente, suscitou o interesse em averiguar a influência da Oliveira na formação óssea e no tratamento da osteoporose (220,221). Curiosamente, a suplementação com azeite de Oliveira preveniu a perda óssea em ratos esterilizados (221). Outro estudo nesta área concluiu também que os compostos fenólicos presentes na Oliveira podem ter efeitos benéficos na formação e manutenção da saúde óssea, e, eventualmente, podem ser considerados um tratamento eficaz nos sintomas da osteoporose (220). De facto, já existem alguns estudos pré-clínicos que sugerem um efeito protetor da suplementação com Oliveira na osteoporose, sugerindo como população alvo as mulheres na menopausa. Um dos mecanismos propostos para este efeito protetor incide sob o poder antioxidante dos compostos fenólicos da Oliveira, estando a sua ingestão associada a uma privação dos processos relacionados com o stresse oxidativo, nomeadamente a osteoporose (222).

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

Os estudos analisados não evidenciaram interações com medicamentos.

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

A Oliveira é geralmente muito segura para consumir. Contudo, um experimento em ratos para avaliar o perfil de toxicidade de extratos da folha de Oliveira concluiu que estes, quando administrados em doses muito elevadas por longos períodos de tempo, estavam

associados a efeitos indesejáveis sobre o fígado e rins (necrose dos hepatócitos e hemorragia leve) (216).

### **5.1.3.10 | Onagra**

#### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

A Onagra (*Oenothera biennis L.*) é uma planta muito cultivada por empresas farmacêuticas dada a riqueza das suas sementes, das quais se extraem óleos com altos teores de ácidos gordos essenciais, em particular, o ácido gama-linolénico (ómega-6), a que se deve a sua grande eficácia terapêutica (223).

#### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

O óleo de Onagra, amplamente usado em SA, promete trazer benefícios para a saúde das mulheres que sofrem com a menopausa. Os efeitos antiplaquetários, antitrombóticos, metabólicos (eficazes na redução de lípidos no sangue e na diminuição do colesterol LDL) e antihipertensivos do óleo de Onagra apresentam benefícios para a saúde cardiovascular destas mulheres. Propriedades anticancerígenas e antioxidantes foram também relatadas, assim como um melhoramento do funcionamento do sistema imunitário que contribuem também para a manutenção da saúde da mulher na menopausa (223).

Embora o mecanismo de ação exato deste extrato de plantas não seja bem conhecido, a sua eficácia sobre os sintomas da menopausa têm sido avaliados em alguns ensaios clínicos. Um recente estudo com o intuito de avaliar os efeitos da administração oral do óleo de Onagra sobre os afrontamentos em mulheres na menopausa mostrou de facto uma diminuição da intensidade dos afrontamentos, além de melhorar a atividade social e a sexualidade. Concluiu, portanto, que esta planta pode ser recomendada no alívio dos sintomas vasomotores, tais como os afrontamentos, o que é extremamente importante no contexto suplementar de apoio à saúde da mulher na menopausa (224).

#### **Possíveis Interações Medicamentosas**

Existem algumas interações relatadas com antipsicóticos, como o risco de convulsão com fenotiazinas e com outros medicamentos antiepiléticos e anestésicos (225).

## **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

Foram encontradas alguns efeitos adversos associados ao consumo de óleos de Onagra, tais como náuseas, vômitos e alergias. O uso prolongado pode ainda causar ganho de peso. Apesar da ausência de evidências clínicas, os óleos de Onagra não devem ser consumidos por mulheres grávidas (223).

### **5.1.3.11 | Passiflora**

#### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

A Passiflora (*Passiflora incarnata L.*) ou flor do maracujá é uma planta medicinal muito atrativa pelas suas propriedades sedativas e narcóticas. Esta planta compreende aproximadamente 520 espécies sendo difícil analisar todos os compostos fitoquímicos presentes em cada uma das espécies (226). Os compostos bioativos predominantes nas espécies de Passiflora (parte aérea) que podem contribuir de forma sinérgica para os efeitos clínicos publicados são os compostos polifenólicos (apigenina, catequina, rutina e quercetina) e os alcalóides indólicos (harmina e harmalina) (226,227)

#### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

A Passiflora tem sido incluída na medicina tradicional à base de plantas, na Europa, principalmente para o tratamento da insónia e da ansiedade. Atualmente vários ensaios clínicos têm também vindo a mostrar potenciais benefícios desta planta no tratamento dos sintomas da menopausa (sintomas vasomotores, insónia, depressão, irritabilidade, dores de cabeça) (226). Extratos de Passiflora parecem agir no SNC controlando os níveis de neurotransmissores, ação que é capaz de relaxar tensões musculares, diminuir a pressão arterial e melhorar a respiração. Os compostos flavonóides presentes nos extratos da Passiflora (principalmente a apigenina) apresentam afinidade pelos recetores GABA (agonistas do recetor GABA<sub>A</sub>) induzindo a inibição do SNC e causando um efeito sedativo e ansiolítico (226,228,229). Os alcalóides indólicos, apesar de presentes em pequenas quantidades, podem atuar como IMAO<sub>A</sub> reversíveis, prevenindo a degradação de serotonina e noradrenalina e conferindo assim um efeito antidepressivo (226,230). Estudos feitos com a Passiflora provaram que as suas substâncias são capazes de provocar efeitos sedativos, mas sem alterar a atividade elétrica do SNC. Ou seja, embora aja como calmante, a passiflora não altera a lucidez e nem causa dependência (230). É importante também não descartar as propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e

antioxidantes dos compostos polifenólicos presentes nos extratos das folhas desta planta (227). É então possível afirmar que a *Passiflora* age como calmante natural e sedativo leve, controla a ansiedade e os distúrbios do sono, diminui a irritabilidade e o nervosismo, além de amenizar os sintomas da depressão. Estes efeitos estão muitas vezes relacionados com o próprio quadro clínico sentido pela mulher na menopausa, daí estarem presentes em muitos SA indicados nesta fase. Contudo, apesar de inúmeros estudos evidenciarem benefícios para a saúde e melhoria do bem estar psicológico, os seus usos terapêuticos não são suficientemente apoiados pelas evidências clínicas, pelo que são necessários mais e mais controlados estudos (226).

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

A *Passiflora* pode atuar de forma sinérgica com medicamentos ansiolíticos como as benzodiazepinas e aumentar os seus efeitos adversos, por possuir atividade IMAO e atividade benzodiazepina-like (183).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

Casos de hipersensibilidade, náuseas, vômitos, sonolência e episódios de taquicardia foram alguns dos sintomas presenciados pela administração oral de extratos desta planta. A *Passiflora* pode também induzir contrações uterinas, como tal o seu consumo é contraindicado durante a gravidez (226).

#### **5.1.3.12 | Sálvia**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

As espécies de sálvia que mais têm sido referenciadas como importantes aliados na manutenção da saúde das populações são a *Salvia officinalis* L. e a *Salvia lavandulifolia* L (231).

Os fitocomplexos de *S. officinalis* são ricos em monoterpénos, diterpenos, triterpenos, compostos fenólicos (ácido rosmarínico) e fitoestrogénios. Os constituintes químicos de *S. lavandulifolia* são semelhantes aos fitocomplexos de *S. officinalis*, com a exceção do teor de tujona (cetona terpenóide), a qual é considerada tóxica em doses elevadas (231).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

Os efeitos benéficos da sálvia na saúde da mulher na menopausa prendem-se com as suas propriedades adstringentes (aglutina e contrai os tecidos, fecha os poros e diminui a

secreção), antihidróicas (reduz a transpiração e o suor), antioxidantes (combate os radicais livres) e anti-inflamatórias (231).

Os extratos de sálvia com componentes monoterpenóides evidenciam ter propriedades anticolinérgicas responsáveis por melhorar o desempenho cognitivo, a memória, o humor e por reduzir o cansaço mental, propriedades estas que podem contribuir para melhorar o desempenho cognitivo em mulheres na menopausa (232,233). A nível da saúde cardiovascular na menopausa, esta planta pode ser eficaz na redução dos níveis sanguíneos de colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, e aumento do colesterol HDL no sangue (234). Outros estudos referem ainda a presença de compostos flavonóides com atividade estrogénica responsável por atenuar o desconforto associado à menopausa (232,235,236). Uma publicação recente a respeito da eficácia da sálvia no alívio dos sintomas da menopausa confirmou uma acentuada redução dos afrontamentos e sudorese, distúrbios do sono, estados depressivos, irritabilidade, ansiedade, cansaço físico e mental, desconforto muscular e dor nas articulações e redução do desconforto cardíaco (batimento cardíaco acelerado) (235). A SPM reconhece também a presença de fitoestrogénicos na sálvia e recomenda o seu consumo no alívio dos sintomas vasomotores associados à menopausa (97).

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

Os estudos analisados não evidenciaram interações com medicamentos.

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

As reações adversas raramente tem sido documentadas na literatura científica (231).

#### **5.1.3.13 | Soja**

### **Propriedades e Fontes Dietéticas**

A Soja (*Glycine max*) está presente em numerosos produtos alimentares. Os SA que contêm isoflavonas de soja (genisteína, daidzeína e gliciteína) e lecitina de soja também são hoje bastante requisitados pelas mulheres que procuram uma solução para enfrentarem o período da menopausa (237).

A Soja é uma planta rica em macronutrientes, micronutrientes e fitoquímicos (ácido fítico, esteróis e saponinas) (237). Um importante grupo de compostos presentes na Soja que têm recebido considerável atenção são os lípidos, designados de lecitinas e uma classe de fitoestrogénios designados de isoflavonas. As lecitinas de soja são constituídas por fosfolípidos

(o mais abundante é a fosfatidilcolina) e ácidos gordos (o mais comum é o ácido gama-linolénico ou ómega-6) (238,239).

Os fitoestrogénios são compostos orgânicos naturais de origem vegetal, não esteróides, que apresentam alguma atividade estrogénica por mimetizarem a estrutura conformacional do estradiol (237). A sua potência parece ser proporcional à dose (240). Estes compostos conseguem ligar-se e ativar os recetores de estrogénio presentes nos vários tecidos do organismo, comportando-se como agonistas de estrogénios nuns tecidos e como antagonistas noutros, interferindo assim com a síntese, secreção, transporte, metabolismo, ação ou eliminação de hormonas naturais responsáveis pela homeostasia, reprodução, desenvolvimento e comportamento. Existem três classes principais de fitoestrogénios: isoflavonas, lignanas e cumestanos. A genisteína e a daidzeína são as isoflavonas mais potentes encontradas na Soja e compõem a mais importante fonte dietética de fitoestrogénios em humanos (237).

### **Efeitos Alegados para a Saúde Humana e Bases Científicas**

O interesse dos fitoestrogénios para a saúde e bem estar das mulheres na menopausa é comprovado pelo resultado de estudos epidemiológicos que demonstram que as mulheres asiáticas, cuja alimentação é particularmente rica em Soja, são menos afetadas pelo desconforto associado à menopausa, comparativamente às mulheres ocidentais (241).

Muitos são os benefícios para a saúde das mulheres na menopausa atribuídos ao consumo Soja, entre eles destacam-se as propriedades anticancerígenas, antihipertensivas, antiobésicas e antioxidantes (237). Tanto a lecitina de soja como as isoflavonas de soja têm ainda sido associadas a uma redução dos níveis de colesterol LDL, triglicéridos e a um aumento de colesterol HDL. Este facto pode fazer da Soja um importante complemento a uma terapêutica anticolesterolémica, ajudar a reduzir o risco de dislipidémias, aterosclerose e doenças cardiovasculares, contribuindo para elevar a saúde cardiovascular na menopausa (198,242). Alguns estudos também referenciam uma influência positiva das lecitinas de soja na memória, função cognitiva e estabilização do estado emocional, propriedades particularmente importantes durante esta fase da vida das mulheres (243,244).

As isoflavonas de soja, graças às suas propriedades, têm surgido como uma alternativa natural para corrigir o défice em estrogénios, observado nas mulheres no período da menopausa, e para lutar contra as inerentes alterações físicas e psicológicas a que as mulheres estão sujeitas. Apesar dos resultados de os estudos a respeito do aporte de isoflavonas de soja na redução dos sintomas frequentes da menopausa serem ainda conflituosos, um recente estudo de revisão concluiu que na generalidade existem evidências de que os extratos de Soja contribuem para a

redução da intensidade dos afrontamentos, diminuição da atrofia vaginal, melhoria da qualidade do sono e da cognição, e para a manutenção da saúde óssea, deixando antever um efeito preventivo sobre a osteoporose (198).

A SPM comprova a eficácia desta planta na redução dos sintomas vasomotores e recomenda uma ingestão diária de 100 mg de isoflavonas de soja. Considera ainda que o consumo desta planta acarreta benefícios para a manutenção da saúde óssea (atrasando ou mesmo evitando a ocorrência de osteoporose), previne sintomas depressivos e atenua a secura e atrofia vaginal (97).

Apesar de não existir um verdadeiro consenso quanto ao perfil de eficácia e segurança dos fitoestrogénios no alívio de sintomas na menopausa, estes compostos têm cada vez mais surgido como uma alternativa prática a quem não quer ou não pode aderir à THS (198).

### **Possíveis Interações Medicamentosas**

Para pacientes com cancro de mama, a pesquisa atual sobre o uso concomitante de Soja e tamoxifeno sugere que os efeitos antiestrogénicos não são contrariados (198). É desaconselhado o uso deste tipo de suplementação com anticoagulantes (aumento do risco de hemorragia); raloxifeno e IMAOs (245).

### **Efeitos Adversos Para a Saúde e Contraindicações**

Em termos de relatos de reações adversas, um recente estudo de revisão assegurou que a ingestão a longo prazo de isoflavonas de soja pode oferecer um efeito protetor e em sobreviventes de cancro de mama o consumo de Soja não parece afetar as taxas de recorrência. No entanto, estudos nesta área são escassos e são necessários para avaliar verdadeiramente os efeitos fitoestrogénicos sobre a recorrência de cancro de mama. Por outro lado, não se tem verificado um aumento do risco de cancro de mama ou aumento da hiperplasia endometrial após o uso de fitoestrogénos. Além disso, a ausência de aumento do risco tromboembólico pode tornar estes compostos apelativos tanto para os médicos como para as próprias pacientes uma vez que o mesmo composto parece aliviar muitos dos sintomas associados à menopausa (198).

Este tipo de suplemento é contraindicado a pessoas alérgicas à Soja, a indivíduos portadores de doença renal (Soja tem mais fósforo e potássio do que quantidades semelhantes de carne ou peixe) e em situações de hipotireoidismo (isoflavonas podem diminuir a quantidade de iodo no organismo e aumentar o risco de hipotireoidismo) (245).

Quanto à segurança, poucos efeitos colaterais foram relatados, o mais grave dos quais relacionado com o desconforto gastrointestinal. No entanto, por serem compostos relativamente novos, são necessários mais estudos de vigilância sobre a sua efetividade e segurança (198).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta dissertação tem o intuito de educar a atividade farmacêutica no aconselhamento de SA na menopausa, combater a dispensa e o uso irracional dos mesmos, e averiguar a veracidade dos benefícios dos SA no alívio dos sintomas da menopausa.

As reivindicações de saúde emitidas pela EFSA para cada uma das vitaminas e minerais analisados e que fazem parte integrante dos SA indicados na menopausa, apesar de constituírem alegações de saúde em conformidade com a legislação em vigor e assentes em fundamentações científicas comprovadas, dizem respeito à população adulta em geral e não apenas à população de mulheres na menopausa. No entanto, sendo as vitaminas e minerais parte integrante de um conjunto de fatores que proporcionam a manutenção da saúde e bem estar da população em geral, são igualmente importantes para a saúde e bem estar entre as mulheres na menopausa. Assim, sendo a menopausa uma condicionante do próprio ciclo de vida que acompanha a velhice da mulher e a normal decadência dos sistemas biológicos, a suplementação com vitaminas e minerais (de acordo com os efeitos de saúde alegados para cada um deles individualmente) poderia, especulando-se, claro, ser encarada como um potencial coadjuvante na prevenção e/ou tratamento de determinados sintomas da menopausa e até mesmo como coadjuvante na prevenção de um envelhecimento precoce. Assim, os níveis de todos os minerais e vitaminas deveriam ser monitorizados e reajustados para níveis adequados (tendo em conta a DDR e o NMITD) através de uma alimentação adequada ou com recurso a suplementação no caso de mulheres com síndromes de má absorção ou deficiências documentadas. Seria também interessante contrabalançar os efeitos benéficos de cada um dos nutrientes, individualmente, na mesma mulher, mas em idade jovem, adulta e na menopausa e, em diferentes mulheres, na menopausa, de modo a detetar qual o impacto destas substâncias nas manifestações clínicas inerentes à menopausa a curto e longo prazo.

Quanto aos benefícios das plantas e extratos de ervas presentes nos SA indicados para a menopausa, não existem evidências suficientes sobre a sua eficácia e segurança a longo prazo, no alívio e no auxílio da prevenção de sintomas e problemas de saúde associados à menopausa. Permanecem ainda desconhecidos os mecanismos de ação, os tipos de extratos que causam efeitos adversos e as concentrações dos vários constituintes químicos nas suas preparações que são necessárias para atingir os efeitos farmacológicos específicos. Na realidade, os estudos são escassos e os resultados contraditórios. Se, por um lado, existem estudos que não salientam benefícios de determinadas plantas ou extratos de ervas para a saúde da mulher na menopausa

(os quais não evidenciados nesta dissertação), por outro, os benefícios que se detetam para a saúde destas mulheres não podem ser extravasados a toda a restante população feminina na menopausa. Apesar de toda esta heterogeneidade de provas, certo é que as plantas e extratos de plantas presentes nos SA indicados para a menopausa têm uma vasta gama de propriedades farmacêuticas e têm mostrado benefícios para vários sintomas enfrentados pelas mulheres na menopausa. Isto sugere a necessidade de estudar ainda mais os seus parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos no ser humano. Outro aspeto a ter em conta é o facto de a legislação relativa aos SA não evidenciar disposições legais relativamente ao emprego de plantas e extratos de ervas em suplementos, o que pode ocasionar SA com compostos botânicos adulterados. É necessário, então, intervir urgentemente neste sentido, reforçando as normas legais deste tipo de produtos.

Os constituintes presentes nos SA indicados para a menopausa parecem servir como uma alternativa razoável para a THS para mulheres na menopausa e merecem mais investigação e consideração. Os resultados dos estudos são satisfatórios na generalidade, e, apesar da ausência de fundamentação científica concreta para o uso de plantas e extratos de ervas em SA, eles oferecem uma opção valiosa para os pacientes e para os profissionais de saúde que buscam abordagens alternativas para o tratamento de sintomas característicos da menopausa.

Os SA são conceptualmente produtos que suplementam planos alimentares deficitários em alguma (s) vitamina (s), nutriente (s), sais minerais, etc., mas na prática não é isso que vemos representado no mercado comercial. Os SA contêm muitos produtos farmacologicamente ativos capazes de modificar funções fisiológicas, exemplo disso são as plantas medicinais. Compostos com este tipo de atividade devem ser encarados como medicamentos, para que se possa estudar o impacto na saúde e, depois de estes estudos estarem feitos, se possa fazer vigilância dos mesmos. Mediante estes factos, os postos de venda “livre” dos SA deveriam ser restritos aos locais de prestação de cuidados de saúde, o que diminuiria bastante o uso indiscriminado destes produtos. Deste modo, os suplementos seriam cedidos por profissionais de saúde devidamente habilitados, com as vantagens e benefícios que isso acarreta para o consumidor final.

É também dever do farmacêutico lutar contra o uso irracional destes produtos e educar a população para o consumo de SA, criando nela um sentido crítico e encorajando-a na leitura dos rótulos, exigindo qualidade nos produtos que tocam à saúde. Para isso, é absolutamente fundamental que o farmacêutico procure instruir-se mais a respeito destes produtos e esteja a par das novidades. Só assim consegue prestar o devido aconselhamento e adquirir um papel ativo perante a comunidade no sentido de informar as mulheres sobre os vários tipos de SA

indicados na menopausa disponíveis no mercado: o que contêm e para que servem. A par disso, deve informar o facto de os SA, sejam eles naturais ou sintéticos, acarretarem contraindicações, interações com medicamentos e potenciais riscos face ao incumprimento das posologias ajustadas pelo titular do SA. Todos os SA deveriam conter um folheto designado “Informação ao Consumidor” de modo a informar/consciencializar o cidadão para as condições de utilização, efeitos adversos, contraindicações e critérios de toxicidade, incentivando mais uma vez ao consumo racional destes produtos.

No entanto, a capacitação do cidadão para uma escolha consciente dos SA que lhe ofereçam qualidade, eficácia e segurança é, sem dúvida, a mais valia que irá ajudar a regular o consumo e comércio destes produtos.

A título de conclusão, resta apenas referir que, mais do que um ponto de chegada, o trabalho realizado pode assumir-se como um ponto de partida para muita investigação que poderá e deverá ser desenvolvida neste domínio.

## **APLICAÇÕES PRÁTICAS DO ESTUDO**

Ao nível da aplicação prática, a dissertação desenvolvido pode ser útil essencialmente como fonte de consulta na área da suplementação alimentar indicada não só para a menopausa, mas também para outras áreas que contenham como substâncias ativas as analisadas, uma vez que se trata de uma revisão bibliográfica relativa às vitaminas, minerais, plantas e extratos de ervas presentes em SA indicados para a menopausa.

Outra das aplicações possíveis desta dissertação consiste em alertar os profissionais de saúde e a população em geral para questões associadas à qualidade e segurança dos SA.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) W. H. Utian, “Menopause - a modern perspective from a controversial history”, *Maturitas*, vol. 26, no. 2, pp. 73–82, 1997.
- (2) M. E. H. Poli, C. H. A. Schwanke, e I. B. M. da Cruz, “A menopausa na visão gerontológica”, *Scientia Medica*, vol. 20, no. 2, pp. 176–184, 2010.
- (3) J. Neves, “Medicina da mulher na pós-menopausa”, Lidel editor, Bayer HealthCare, pp. 1–22, 2012.
- (4) C. Serrão, “(Re)pensar o climatério feminino”, *Análise Psicológica*, Porto, pp.15-23, 2008.
- (5) Ministério da saúde, “Manual de atenção à mulher no climatério / menopausa”, 1ª edição, Brasília, MS Editora, pp. 21-37; 93; 95; 123-126, 2008.
- (6) National Institutes of Health e U.S. Department of Health and Human Services, “Menopause: time for a change”, 2008. Disponível em [http://www.nia.nih.gov/sites/default/files/menopause\\_time\\_for\\_a\\_change\\_0.pdf](http://www.nia.nih.gov/sites/default/files/menopause_time_for_a_change_0.pdf), consultado a 12/01/2015.
- (7) Food and Drug Administration (FDA), “Menopause and hormones: common questions”, 2014. Disponível em: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForWomen/ucm118624.htm>, consultado a 12/01/2015.
- (8) Food and Drug Administration (FDA), Office of Women’s Health, “Medicines to help you - menopause”, pp. 1-9, 2013.
- (9) Decreto-Lei nº. 136/2003 de 28 de Junho, *Diário da República* (1ª Série-A, nº. 147, de 28 de Junho de 2003), Portugal
- (10) H. A. S. N. Raposo e L. A. Caetano, “Um olhar interdisciplinar sobre os suplementos alimentares : reconfiguração dos papéis profissionais no contexto das novas tendências de consumo terapêutico”, *Saúde e Transformação Social*, vol. 1, no. 3, pp. 12–22, 2011.
- (11) M. S. M. Pavelka e L. M. Fedigan, “Menopause: a comparative life history perspective”, *Yearbook of Physical Anthropology*, vol. 34, pp. 13–38, 1991.
- (12) R. C. Herdman, “*The Menopause, Hormone Therapy, and Women’s Health*”, Boston, MD editor, pp.11-28, maio 1992.
- (13) Report of a World Health Organization (WHO) Scientific Group, “*Research on the menopause in the 1990’s*”, Geneva, pp. 1–79, 1996
- (14) Ministério da Saúde e Administração Regional de Saúde do Norte, Circular informativa nº 01/ 2011, Comissão Regional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente da Região Norte (CRSMCA), “*Menopausa-Conceitos e Estratégias*”, Porto, 2011.
- (15) S. D. Harlow, M. Gass, J. E. Hall, et al., “Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging”, *The Journal of The North American Menopause Society*, vol. 19, no. 4, pp. 1–9, 2012.
- (16) H. G. Burger, “Physiology and endocrinology of the menopause,” *Medicine*, vol. 34, no. 1, Elsevier Ltd, pp. 27–30, 2006.

- (17) Founder of Alila Medical Media, “Ciclo mensual de las hormonas, de los acontecimientos ováricos y del espesor del endometrio”. Disponível em: <http://www.alilamedicalmedia.com/>, consultado a 24/01/2015.
- (18) B. J. Edwards e J. Li, “Endocrinology of menopause”, *Periodontology 2000*, vol. 61, no. 1, pp. 177–194, 2013.
- (19) S. Antunes, O. Marcelino, e T. Aguiar, “Fisiopatologia da menopausa”, *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, vol. 19, no. 4. pp. 353–357, julho 2003.
- (20) F. Al-Azzawi e S. Palacios, “Hormonal changes during menopause”, *Maturitas*, vol. 63, no. 2, pp. 135–137, julho 2009.
- (21) J. E. Manson, “Estrogen”, *Healthy Women*, 2011. Acedido em: <http://www.healthywomen.org/condition/estrogen>, consultado a 24/01/2015.
- (22) D. M. Bila e M. Dezotti, “Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências”, *Quim. Nov.*, vol. 30, no. 3, p. 652, 2007.
- (23) A. Mandal, “Estrogen Function”, *News Medical*, 2014. Acedido em: <http://www.news-medical.net/health/What-Does-Estrogen-Do.aspx>, Consultado a 27/01/2015.
- (24) H. D. Nelson, “Menopause”, *Lancet*, vol. 371, pp. 760–770, março 2008.
- (25) J. Blake, “Menopause: evidence based practice”, *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 20, no. 6, pp. 799–839, dezembro 2006.
- (26) R. Hardy e D. Kuh, “Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause”, *Social Science and Medicine*, vol. 55, no. 11, pp. 1975–1988, 2002.
- (27) C. N. Soares, “Insónia na menopausa e perimenopausa – características clínicas e opções terapêuticas,” *Rev. Psiquiatr. Clínica*, vol. 33, no. 2, pp. 103–109, 2006.
- (28) W. G. Rossmanith e W. Ruebberdt, “What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause”, *Gynecological Endocrinology*, vol. 25, no. 5, pp. 303–314, 2009.
- (29) A. J. Rapkin, “Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment”, *American Journal of Obstetrics Gynecology*, vol. 196, no. 2, pp. 97–106, fevereiro 2007.
- (30) D. C. Deecher e K. Dorries, “Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages”, *Archives of Women's Mental Health*, vol. 10, no. 6, pp. 247–257, janeiro 2007.
- (31) R. R. Freedman, “Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment”, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 142, pp. 115–120, julho 2014.
- (32) R. de C. L. Fernandes, K. S. da Silva, C. Bonan, et al., “Avaliação da cognição de mulheres no climatério com o Mini-Exame do Estado Mental e o Teste de Memória da Lista de Palavras,” *Cad. Saúde Pública*, vol. 25, no. 9, pp. 1883–1893, 2009.
- (33) S. M. G. Vigeta, “Alterações do sono e menopausa: uma revisão da literatura,” *Cienc Cuid Saude*, vol. 6, no. 3, pp. 377–383, 2007.
- (34) D. Bruce e J. Rymer, “Symptoms of the menopause,” *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 23, no. 1, pp. 25–32, fevereiro 2009.

- (35) I. Silva e F. Naftolin, “Brain health and cognitive and mood disorders in ageing women”, *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 27, no. 5, pp. 661–672, outubro 2013.
- (36) A. A. Deeks, “Psychological aspects of menopause management”, *Best Practice Research and Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 17, no. 1, pp. 17–31, 2003.
- (37) C. N. Soares, “Depression in peri- and postmenopausal women: prevalence, pathophysiology and pharmacological management”, *Drugs Aging*, vol. 30, no. 9, pp. 677–685, setembro 2013.
- (38) S. Toffoletto, R. Lanzenberger, M. Gingnell, et al., “Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review”, *Psychoneuroendocrinology*, vol. 50, pp. 28–52, agosto 2014.
- (39) J. Pitkin, “Sexuality and the menopause”, *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 23, no. 1, pp. 33–52, fevereiro 2009.
- (40) P. U. L. Cabral, A. C. G. Canário, M. H. C. Spyrides, et al., “Determinants of sexual dysfunction among middle-aged women”, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, vol. 120, no. 3, pp. 271–274, março 2013.
- (41) J. a Simon, “Identifying and treating sexual dysfunction in postmenopausal women: the role of estrogen”, *Journal of women's health*, vol. 20, no. 10, pp. 1453–1465, outubro 2011.
- (42) S. O’Neill and J. Eden, “The pathophysiology of menopausal symptoms”, *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, pp. 1–8, outubro 2014.
- (43) D. J. Portman e M. L. S. Gass, “Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women’s Sexual Health and The North American Menopause Society”, *Maturitas*, vol. 79, pp. 349–354, agosto 2014.
- (44) P. Mannella, G. Palla, M. Bellini, et al., “The female pelvic floor through midlife and aging”, *Maturitas*, vol. 76, no. 3, pp. 230–234, novembro 2013.
- (45) M. Lachowsky e R. E. Nappi, “The effects of oestrogen on urogenital health”, *Maturitas*, vol. 63, no. 2, pp. 149–151, junho 2009.
- (46) G. Legendre, V. Ringa, A. Fauconnier, et al., “Menopause, hormone treatment and urinary incontinence at midlife”, *Maturitas*, vol. 74, no. 1, pp. 26–30, janeiro 2013.
- (47) L. A. S. Accorsi, M. A. Haidar, R. S. Simões, et al., “Efeitos das isoflavonas sobre o assoalho pélvico e a vascularização peri-uretral de mulheres na pós-menopausa”, *Rev Bras Ginecol Obs.*, vol. 28, no. 9, pp. 545–550, 2006.
- (48) X. Fritel, V. Ringa, E. Quiboeuf, et al., “Female urinary incontinence, from pregnancy to menopause: a review of epidemiological and pathophysiological findings”, *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, vol. 91, no. 8, pp. 901–910, agosto 2012.
- (49) L. Dennerstein, E. C. Dudley, J. L. Hopper, et al., “A prospective population-based study of menopausal symptoms”, *Obstetrics and Gynecology*, vol. 96, no. 3, pp. 351–358, setembro 2000.
- (50) P. L. Dwyer and M. O’Reilly, “Recurrent urinary tract infection in the female”, *Current Opinion Obstetrics and Gynecology*, vol. 14, no. 5, pp. 537–543, outubro 2002.

- (51) L. Cardozo, C. Benness, and D. Abbott, “Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women”, *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 105, no. 4, pp. 403–407, abril 1998.
- (52) C. Perrotta, M. Aznar, R. Mejia, et al., “Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women”, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2, janeiro 2008.
- (53) R. M. R. Meirelles, “Menopausa e síndrome metabólica”, *Arq Bras Endocrinol Metab*, vol. 58, no. 2, pp. 91–96, 2014.
- (54) P. J. Oliveira, R. A. Carvalho, P. Portincasa, et al., “Fatty acid oxidation and cardiovascular risk during menopause: a mitochondrial connection?”, *Journal of Lipids*, vol. 2012, pp. 1–12, janeiro 2012.
- (55) J. L. Kuk, T. J. Saunders, L. E. Davidson, et al., “Age-related changes in total and regional fat distribution”, *Ageing Research Reviews*, vol. 8, no. 4, pp. 339–348, outubro 2009.
- (56) L. F. C. Fernandes, A. P. S. Aldrighi, e J. M. Aldrighi, “Gordura abdominal visceral após a menopausa: novo tratamento?”, *Rev Assoc Med Bras*, vol. 51, no. 3, p. 125, 2005.
- (57) L. S, B. A, P. ME, et al., “Visceral fat accumulation and cardiovascular disease risk profile”, *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, vol. 14, no. 5, pp. 599–600, outubro 2011.
- (58) M. H. C. de Carvalho, “Hipertensão,” *Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão*, vol. 10, no. 4, pp. 121–157, 2007.
- (59) N. Agrinier, M. Cournot, e J. Ferrières, “Dyslipidémies de la femme après 50 ans : le rôle de l’âge et de la ménopause”, *Annales de Cardiologie et d’Angéiologie*, vol. 58, no. 3, pp. 159–164, junho 2009.
- (60) S. Shah, P. Nahar, S. Vaidya, et al., “Effect of menopause on lipid profile in relation to body mass index”, *Chronicles Young Scientists*, vol. 5, no. 1, pp. 20–24, 2014.
- (61) S. Reddy Kilim e S. R. Chandala, “A comparative study of lipid profile and oestradiol in pre- and post-menopausal women”, *Journal of Clinical Diagnostic Research*, vol. 7, no. 8, pp. 1596–1598, 2013.
- (62) M. Beaufils, “Hypertension artérielle chez la femme ménopausée”, *Presse Médicale*, vol. 35, no. 6, pp. 1055–1060, 2006.
- (63) R. T. V, M. Acevedo e G. Valdés, “Hipertensión arterial en la mujer adulta,” *Rev. Med. Chile*, vol. 141, no. 2, pp. 242–243, 2013.
- (64) National Osteoporosis Foundation, "Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis", vol. 1, no. 1, pp.12; 25-33, abril 2014.
- (65) H. K. Kamel e M. B. O’Connell, “Introduction: postmenopausal osteoporosis as a major public health issue”, *Journal of Managed Care Pharmacy*, vol. 12, no. 6, pp. 7–8, 2006.
- (66) S. Khosla, M. J. Oursler, e D. G. Monroe, “Estrogen and the skeleton”, *Trends Endocrinology and Metabolism.*, vol. 23, no. 11, pp. 576–581, novembro 2012.
- (67) J. C. Gallagher, B. L. Riggs, e H. F. DeLuca, “Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 51, no. 6, pp. 1359–1364, dezembro 1980.

- (68) R. P. Heaney, R. R. Recker, e P. D. Saville, “Menopausal changes in calcium balance performance”, *The Journal Laboratory Clinical Medicine*, vol. 92, no. 6, pp. 953–963, dezembro 1978.
- (69) N. B. Watts, J. P. Bilezikian, P.M. Camacho, et al., “American Association of Clinical Endocrinologists Guidelines”, *Endocrine Practice*, vol.16, no. 3, novembro/dezembro 2010.
- (70) D. D. Bikle, “Role of vitamin D, its metabolites, and analogs in the management of osteoporosis”, *Rheumatic Diseases Clinical North America*, vol. 20, no. 3, pp. 759–75, agosto 1994.
- (71) J. P. Bilezikian e J. L. C. Borges, “Update on osteoporosis therapy”, *Arq Bras Endocrinol Metab*, vol. 50, pp. 755–763, 2006.
- (72) G. Guglielmi, D. Diacinti, C. van Kuijk, et al., “Vertebral morphometry: current methods and recent advances”, *European Radiology*, vol. 18, no. 7, pp. 1484–1496, julho 2008.
- (73) Food and Drug Administration (FDA), “FDA approves the first non-hormonal treatment for hot flashes associated with menopause”, 2013. Consultado em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm359030.htm> , acedido a 15/02/2015.
- (74) D. B. McCormick, “Vitamin/mineral supplements: of questionable benefit for the general population”, *Nutrition Reviews*, vol. 68, no. 4, pp. 207–213, abril. 2010.
- (75) Decreto-Lei n.º 296/2007 de 22 de Agosto, *Diário da República* (1.º Série, n.º. 161, de 22 de Agosto de 2007), Portugal.
- (76) Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, Legislação Farmacêutica Compilada, Estatuto do Medicamento, 2006, Portugal.
- (77) Diretiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 10 de Junho de 2002 relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos suplementos alimentares, *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*, 2002.
- (78) Decreto Lei n.º 560/99 de 18 de Dezembro, *Diário da República* (1º Série-A, n.º. 293, de 18 de Dezembro de 1999), Portugal.
- (79) Decreto-Lei n.º 54/2010 de 28 de Maio, *Diário da República* (1º Série, n.º. 104, de 28 de Maio de 2010), Portugal.
- (80) Regulamento (CE) n.º 1924/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de Dezembro de 2006 relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos, *Jornal Oficial da União Europeia*, vol. 3, 2008.
- (81) Direção-Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV), “Suplementos alimentares - legislação”. Disponível em: <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=5904430&cboui=5904430> , acedido a 16/02/2015.
- (82) Despacho n.º 15262/2012 da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), *Diário da República* (2.º Série, n.º 230, de 28 de Novembro de 2012), Portugal.
- (83) Regulamento (CE) N.º 178/2002 do Parlamento Europeu e do Conselho de 28 de Janeiro de 2002, *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*, 2002.
- (84) G. Niz, “Riscos e Alimentos, A ASAE na defesa do consumidor, da saúde pública e da livre concorrência, Suplementos Alimentares”, pp. 6-10, julho 2012.

- (85) S. R. B. M. Eussen, H. Verhagen, O. H. Klungel, et al., “Functional foods and dietary supplements: products at the interface between pharma and nutrition,” *European Journal of Pharmacology*, vol. 668, pp. 2–9, setembro 2011.
- (86) F. Bragança, “Medicamentos e suplementos alimentares: diferenças na avaliação e monitorização,” *Boletim Farmaco-Vigilância do Infarmed*, vol. 16, no. 1, 1º trimestre de 2012.
- (87) Direção-Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV), “Suplementos alimentares - notificações de reações adversas”, disponível em: <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=10128953&cboui=10128953>, acessado a 18/02/2015.
- (88) Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed), “Autorização de Introdução no Mercado”, 2013, disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AUTORIZACAO\\_DE\\_INTRODUCAO\\_NO\\_MERCADO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO), acessado a 18/02/2015.
- (89) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the essential composition of total diet replacements for weight control”, *EFSA Journal*, vol. 13, no. 1, pp. 1–52, 2015.
- (90) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific opinion on principles for deriving and applying dietary reference values”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 3, pp. 1–30, 2010.
- (91) I. Campbell, “Macronutrients, minerals, vitamins and energy,” *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, vol. 12, no. 4, pp. 170–175, abril 2011.
- (92) S. D. Ehrlich, “Vitamin B3 (Niacin)”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível em: <http://umm.edu/system-hospital-sites/shore-health/health/medical/altmed/supplement/vitamin-b3-niacin>, consultado a 24/02/2015.
- (93) C. Dennehy and C. Tsourounis, “A review of select vitamins and minerals used by postmenopausal women”, *Maturitas*, vol. 66, no. 4, pp. 370–380, agosto 2010.
- (94) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin A and cell differentiation (ID 14), function of the immune system (ID 14), maintenance of skin and mucous membranes (ID 15, 17), maintenance of vision (ID 16), maintenance of bone (ID 13, 17), maintenance of teeth (ID 13, 17), maintenance of hair (ID 17), maintenance of nails (ID 17), metabolism of iron (ID 206), and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 209) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–25, 2009.
- (95) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin A ( including  $\beta$ -carotene ) and maintenance of normal vision ( ID 4239 , 4701 ), maintenance of normal skin and mucous membranes ( ID 4660 , 4702 ), and maintenance of normal hair (ID 4660) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–13, 2010.

- (96) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to vitamin A and contribution to normal development and function of the immune system pursuant to Article 14 of Regulation ( EC ) No 1924 / 2006”, *EFSA Journal*, vol. 11, no. 7, pp. 1–11, 2013.
- (97) Sociedade Portuguesa da Menopausa (SPM), “Menopausa? Alimento-a bem”, 2009, disponível em: <http://www.spmenopausa.pt/122/articles/?a=1&aid=286> , acedido a 26/02/2015.
- (98) S. D. Ehrlich, “Vitamin A (Retinol)”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível em: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/vitamin-a-retinol> , acedido a 27/02/2015.
- (99) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D”, *EFSA Journal*, vol. 10, no. 7, pp. 1–45, 2012.
- (100) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin D and normal function of the immune system and inflammatory response ( ID 154 , 159 ), maintenance of normal muscle function ( ID 155 ) and maintenance of normal cardiovascular function (ID 159) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 ”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 2, pp. 1–17, 2010.
- (101) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin D and maintenance of bone and teeth ( ID 150 , 151 , 158 ), absorption and utilisation of calcium and phosphorus and maintenance of normal blood calcium concentrations (ID 152, 157), cell division (ID 153), and thyroid function (ID 156) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–19, 2009.
- (102) S. D. Ehrlich, “Vitamin D”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2012, disponível em : <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/vitamin-d> , acedido a 28/02/2015.
- (103) J. Higdon, “vitamin D”, *Linus Pauling Institute, Oregon State University*, 2004, disponível em: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/vitaminD/> , acedido a 28/02/2015.
- (104) S. D. Ehrlich, “Vitamin E”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2012, disponível em: <http://umm.edu/Health/Medical/AltMed/Supplement/Vitamin-E> , acedido a 28/02/2015.
- (105) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin E and protection of DNA , proteins and lipids from oxidative damage ( ID 160 , 162 , 1947 ), maintenance of the normal function of the immune system ( ID 161 , 163 ), maintenance of normal bone (ID 164), maintenance of normal teeth (ID 164), maintenance of normal hair (ID 164), maintenance of normal skin (ID 164), maintenance of normal nails (ID 164), maintenance of normal cardiac function (ID 166), maintenance of normal vision by protection of the lens of the eye (ID 167), contribution to normal cognitive function (ID 182, 183), regeneration of the reduced form of vitamin C (ID 203), maintenance of

- normal blood circulation (ID 216) and maintenance of normal a scalp (ID 2873) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006” *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–30, 2010.
- (106) S. D. Ehrlich, “Vitamin B1 (thiamine)”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível em: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/vitamin-b1-thiamine> , aceso a 04/03/2015.
- (107) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on substantiation of health claims related to thiamine and energy-yielding metabolism ( ID 21 , 24 , 28 ), cardiac function ( ID 20 ), function of the nervous system ( ID 22 , 27 ), maintenance of bone ( ID 25 ), maintenance of teeth (ID 25), maintenance of hair (ID 25), maintenance of nails (ID 25), maintenance of skin (ID 25) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 ”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–18, 2009.
- (108) M. Eggersdorfer, D. Laudert, U. Létinois, et al., “One hundred years of vitamins - A success story of the natural sciences”, *Angewandte Chemie*, vol. 51, no. 52, pp. 12960–12990, dezembro 2012.
- (109) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to thiamin and reduction of tiredness and fatigue ( ID 23 ) and contribution to normal psychological functions ( ID 205 ) pursuant to Article 13 ( 1 ) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–13, 2010.
- (110) J. Higdon, “Thiamin”, *Linus Pauling Institute, Oregon State University*, 2002, disponível em: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/thiamin/>, aceso a 04/03/2015.
- (111) S. D. Ehrlich, “Vitamin B2 (Riboflavin)”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível em: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/vitamin-b2-riboflavin>, aceso a 04/03/2015.
- (112) J. Higdon, “Riboflavin”, *Linus Pauling Institute , Oregon State University*, 2002, disponível em: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/riboflavin/>, aceso a 04/03/2015.
- (113) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to riboflavin ( vitamin B2 ) and contribution to normal energy-yielding metabolism ( ID 29 , 35 , 36 , 42 ), contribution to normal metabolism of iron ( ID 30 , 37 ), maintenance of normal,” *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–28, 2010.
- (114) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on Dietary Reference Values for niacin,” *EFSA Journal*, vol. 12, no. 7, pp. 1–42, 2014.
- (115) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to niacin and reduction of tiredness and fatigue ( ID 47 ), contribution to normal energy-yielding metabolism ( ID 51 ), contribution to normal psychological functions ( ID 55 ), maintenance of normal blood flow (ID 211), and maintenance of normal skin and mucous membranes (ID 4700)

- pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 ”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–17, 2010.
- (116) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to niacin and energy-yielding metabolism (ID 43, 49, 54), function of the nervous system (ID 44, 53), maintenance of the skin and mucous membranes (ID 45, 48, 50, 52), maintenance of normal LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglyceride concentrations (ID 46), maintenance of bone (ID 50), maintenance of teeth (ID 50), maintenance of hair (ID 50, 2875) and maintenance of nails (ID 50, 2875) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–22, 2009.
- (117) J. Higdon, “Niacin”, *Linus Pauling Institute*, Oregon State University, 2002, disponível em: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/niacin/>, acedido a 05/03/2015.
- (118) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on Dietary Reference Values for pantothenic acid”, *EFSA Journal*, vol. 12, no. 2, pp. 1–25, 2014.
- (119) J. Higdon, “Pantothenic Acid”, *Linus Pauling Institute*, Oregon State University, 2004, disponível em: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/pa/>, acedido a 05/03/2015.
- (120) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to pantothenic acid and energy-yielding metabolism (ID 56, 59, 60, 64, 171, 172, 208), mental performance (ID 57), maintenance of bone (ID 61), maintenance of teeth (ID 61), maintenance of hair (ID 61), maintenance of skin (ID 61), maintenance of nails (ID 61) and synthesis and metabolism of steroid hormones, vitamin D and some neurotransmitters (ID 181) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006” *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–19, 2009.
- (121) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to pantothenic acid and mental performance ( ID 58 ), reduction of tiredness and fatigue ( ID 63 ), adrenal function ( ID 204 ) and maintenance of normal skin ( ID 2878 ) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006” *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–16, 2010.
- (122) S. D. Ehrlich, “Vitamin B5 (Pantothenic acid)”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível em: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/vitamin-b5-pantothenic-acid>, acedido a 05/03/2015.
- (123) S. D. Ehrlich, “Vitamin B6 (Pyridoxine)”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível em: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/vitamin-b6-pyridoxine>, acedido a 06/03/2015.
- (124) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B6 and protein and glycogen metabolism ( ID 65 , 70 , 71 ), function of the nervous system ( ID 66 ), red blood cell formation ( ID 67 , 72 , 186 ), function of the immune system (ID 68), regulation of hormonal activity (ID 69) and mental performance (ID 185) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 ”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–20, 2009.

- (125) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B6 and contribution to normal homocysteine metabolism (ID 73,76, 199), maintenance of normal bone (ID 74), maintenance of normal teeth (ID 74), maintenance of normal hair (ID 74), maintenance of normal skin (ID 74), maintenance of normal nails (ID 74), contribution to normal energy-yielding metabolism (ID 75, 214), contribution to normal psychological functions (ID 77), reduction of tiredness and fatigue (ID 78), and contribution to normal cysteine synthesis (ID 4283) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–24, 2010.
- (126) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to biotin and maintenance of normal skin and mucous membranes ( ID 121 ), maintenance of normal hair ( ID 121 ), maintenance of normal bone ( ID 121 ), maintenance of normal teeth (ID 121), maintenance of normal nails (ID 121, 2877), reduction of tiredness and fatigue (ID 119), contribution to normal psychological functions (ID 120) and contribution to normal macronutrient metabolism (ID 4661) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–19, 2010.
- (127) J. Higdon, “Biotin”, *Linus Pauling Institute , Oregon State University*, 2004, disponível em: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/biotin/>, acedido a 06/03/2015.
- (128) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on Dietary Reference Values for biotin”, *EFSA Journal*, vol. 12, no. 2, pp. 1–24, 2014.
- (129) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to biotin and energy-yielding metabolism ( ID 114 , 117 ), macronutrient metabolism ( ID 113 , 114 , 117 ), maintenance of skin and mucous membranes ( ID 115 ), maintenance of hair (ID 118, 2876) and function of the nervous system (ID 116) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–17, 2009.
- (130) S. D. Ehrlich, “Vitamin H (Biotin)”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2013, disponível em: <http://umshoreregional.org/health/medical/altmed/supplement/vitamin-h-biotin> , acedido a 06/03/2015.
- (131) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to folate and contribution to normal psychological functions ( ID 81 , 85 , 86 , 88 ), maintenance of normal vision ( ID 83 , 87 ), reduction of tiredness and fatigue ( ID 84 ), cell division (ID 195, 2881) and contribution to normal amino acid synthesis (ID 195, 2881) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–19, 2010.
- (132) S. D. Ehrlich, “Vitamin B9 (Folic acid)”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível em: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/vitamin-b9-folic-acid> , acedido a 08/03/2015.
- (133) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to folate and blood formation ( ID 79 ),

- homocysteine metabolism ( ID 80 ), energy- yielding metabolism ( ID 90 ), function of the immune system ( ID 91 ), function of blood vessels (ID 94, 175, 192), cell division (ID 193), and maternal tissue growth during pregnancy (ID 2882) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–22, 2009.
- (134) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B12 and contribution to normal neurological and psychological functions (ID 95, 97, 98, 100, 102, 109), contribution to normal homocysteine metabolism (ID 96, 103, 106), maintenance of normal bone (ID 104), maintenance of normal teeth (ID 104), maintenance of normal hair (ID 104), maintenance of normal skin (ID 104), maintenance of normal nails (ID 104), reduction of tiredness and fatigue (ID 108), and cell division (ID 212) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–23, 2010.
- (135) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B12 and red blood cell formation ( ID 92 , 101 ), cell division ( ID 93 ), energy-yielding metabolism ( ID 99 , 190 ) and function of the immune system ( ID 107 ) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–16, 2009.
- (136) S. D. Ehrlich, “Vitamin B12 (cobalamin)”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível em: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/vitamin-b12-cobalamin>, acessado a 09/03/2015.
- (137) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C”, *EFSA Journal*, vol. 11, no. 11, pp. 1–68, 2013.
- (138) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin C and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 129, 138, 143, 148), antioxidant function of lutein (ID 146), maintenance of vision (ID 141, 142), collagen formation (ID 130, 131, 136, 137, 149), function of the nervous system (ID 133), function of the immune system (ID 134), function of the immune system during and after extreme physical exercise (ID 144), non-haem iron absorption (ID 132, 147), energy-yielding metabolism (ID 135), and relief in case of irritation in the upper respiratory tract (ID 1714, 1715) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–28, 2009.
- (139) S. D. Ehrlich, “Vitamin C (Ascorbic acid)”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/vitamin-c-ascorbic-acid>, acessado a 09/03/2015.
- (140) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin C and reduction of tiredness and fatigue ( ID 139 , 2622 ), contribution to normal psychological functions ( ID 140 ), regeneration of the reduced form of vitamin E ( ID 202 ), contribution to normal energy-yielding metabolism (ID 2334, 3196), maintenance of the normal function of the immune system (ID 4321) and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID

- 3331) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–20, 2010.
- (141) S. D. Ehrlich, “Calcium”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível em: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/calcium>, acessado a 11/03/2015.
- (142) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to calcium and maintenance of bones and teeth (ID 224, 230, 231, 354, 3099), muscle function and neurotransmission (ID 226, 227, 230, 235), blood coagulation (ID 230, 236), energy-yielding metabolism (ID 234), function of digestive enzymes (ID 355), and maintenance of normal blood pressure (ID 225, 385, 1419) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–27, 2009.
- (143) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to calcium and maintenance of normal bone and teeth (ID 2731, 3155, 4311, 4312, 4703), maintenance of normal hair and nails (ID 399, 3155), maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 349, 1893), maintenance of normal blood HDL-cholesterol concentrations (ID 349, 1893), reduction in the severity of symptoms related to the premenstrual syndrome (ID 348, 1892), “cell membrane permeability” (ID 363), reduction of tiredness and fatigue (ID 232), contribution to normal psychological functions (ID 233), contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 228, 229) and regulation of normal cell division and differentiation (ID 237) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–30, 2010.
- (144) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to iron and formation of red blood cells and haemoglobin (ID 249, ID 1589), oxygen transport (ID 250, ID 254, ID 256), energy-yielding metabolism (ID 251, ID 1589), function of the immune system (ID 252, ID 259), cognitive function (ID 253) and cell division (ID 368) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–20, 2009.
- (145) S. D. Ehrlich, “Iron”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível em: <https://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/iron>, acessado a 12/03/2015.
- (146) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to iron and formation of red blood cells and haemoglobin (ID 374, 2889), oxygen transport (ID 255), contribution to normal energy-yielding metabolism (ID 255), reduction of tiredness and fatigue (ID 255, 374, 2889), biotransformation of xenobiotic substances (ID 258), and “activity of heart, liver and muscles” (ID 397) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–17, 2010.
- (147) J. Higdon, “Iron”, *Linus Pauling Institute , Oregon State University*, 2001, disponível em: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/minerals/iron> , acessado a 12/03/2015.
- (148) S. D. Ehrlich, “Magnesium”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível em: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/magnesium> , acessado a 12/03/2015.

- (149) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to magnesium and electrolyte balance (ID 238), energy-yielding metabolism (ID 240, 247, 248), neurotransmission and muscle contraction including heart muscle (ID 241, 242), cell division (ID 365), maintenance of bone (ID 239), maintenance of teeth (ID 239), blood coagulation (ID 357) and protein synthesis (ID 364) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–20, 2009.
- (150) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to magnesium and “hormonal health” (ID 243), reduction of tiredness and fatigue (ID 244), contribution to normal psychological functions (ID 245, 246), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 342), maintenance of normal blood pressure (ID 344, 366, 379), protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 351), maintenance of the normal function of the immune system (ID 352), maintenance of normal blood pressure during pregnancy (ID 367), resistance to mental stress (ID 375, 381), reduction of gastric acid levels (ID 376), maintenance of normal fat metabolism (ID 378) and maintenance of normal muscle contraction (ID 380, ID 3083) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–35, 2010.
- (151) S. D. Ehrlich, “Copper”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível em: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/copper> , acedido a 13/03/2015.
- (152) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to copper and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 263, 1726), function of the immune system (ID 264), maintenance of connective tissues (ID 265, 271, 1722), energy-yielding metabolism (ID 266), function of the nervous system (ID 267), maintenance of skin and hair pigmentation (ID 268, 1724), iron transport (ID 269, 270, 1727), cholesterol metabolism (ID 369), and glucose metabolism (ID 369) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–21, 2009.
- (153) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on Dietary Reference Values for chromium”, *EFSA Journal*, vol. 12, no. 10, pp. 1–25, 2014.
- (154) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to chromium and contribution to normal macronutrient metabolism (ID 260, 401, 4665, 4666, 4667), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 262, 4667), contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 339, 4665, 4666), and reduction of tiredness and fatigue (ID 261) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–23, 2010.
- (155) S. D. Ehrlich, “Chromium”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível em: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/chromium> , acedido a 13/03/2015.

- (156) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine”, *EFSA Journal*, vol. 12, no. 5, pp. 1–57, 2014.
- (157) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to iodine and thyroid function and production of thyroid hormones (ID 274), energy- yielding metabolism (ID 274), maintenance of vision (ID 356), maintenance of hair (ID 370), maintenance of nails (ID 370), and maintenance of skin (ID 370) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–17, 2009.
- (158) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to iodine and contribution to normal cognitive and neurological function (ID 273), contribution to normal energy-yielding metabolism (ID 402), and contribution to normal thyroid function and production of thyroid hormones (ID 1237) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–15, 2010.
- (159) S. D. Ehrlich, “Iodine”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível em: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/iodine> , acessado a 16/03/2015.
- (160) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on Dietary Reference Values for manganese”, *EFSA Journal*, vol. 11, no. 11, pp. 1–44, 2013.
- (161) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to manganese and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 309), maintenance of bone (ID 310), energy-yielding metabolism (ID 311), and cognitive function (ID 340) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–17, 2009.
- (162) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to manganese and reduction of tiredness and fatigue (ID 312), contribution to normal formation of connective tissue (ID 404) and contribution to normal energy-yielding metabolism (ID 405) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–14, 2010.
- (163) J. Higdon, “Manganese”, *Linus Pauling Institute , Oregon State University*, 2001, disponível em: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/minerals/manganese> , acessado a 16/03/2015.
- (164) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to selenium and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 277, 283, 286, 1289, 1290, 1291, 1293, 1751), function of the immune system (ID 278), thyroid function (ID 279, 282, 286, 1289, 1290, 1291, 1293), function of the heart and blood vessels (ID 280), prostate function (ID 284), cognitive function (ID 285) and spermatogenesis (ID 396) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–24, 2009.

- (165) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium”, *EFSA Journal*, vol. 12, no. 10, pp. 1–67, 2014.
- (166) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to selenium and maintenance of normal hair (ID 281), maintenance of normal nails (ID 281), protection against heavy metals (ID 383), maintenance of normal joints (ID 409), maintenance of normal thyroid function (ID 410, 1292), protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 410, 1292), and maintenance of the normal function of the immune system (ID 1750) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–18, 2010.
- (167) S. D. Ehrlich, “Selenium”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível em: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/selenium> , aceso a 19/03/2015.
- (168) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on Dietary Reference Values for zinc”, *EFSA Journal*, vol. 12, no. 10, pp. 1–76, 2014.
- (169) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to zinc and function of the immune system (ID 291, 1757), DNA synthesis and cell division (ID 292, 1759), protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 294, 1758), maintenance of bone (ID 295, 1756), cognitive function (ID 296), fertility and reproduction (ID 297, 300), reproductive development (ID 298), muscle function (ID 299), metabolism of fatty acids (ID 302), maintenance of joints (ID 305), function of the heart and blood vessels (ID 306), prostate function (ID 307), thyroid function (ID 308), acid-base metabolism (ID 360), vitamin A metabolism (ID 361) and maintenance of vision (ID 361) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 7, no. 9, pp. 1–34, 2009.
- (170) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to zinc and maintenance of normal skin (ID 293), DNA synthesis and cell division (ID 293), contribution to normal protein synthesis (ID 293, 4293), maintenance of normal serum testosterone concentrations (ID 301), “normal growth” (ID 303), reduction of tiredness and fatigue (ID 304), contribution to normal carbohydrate metabolism (ID 382), maintenance of normal hair (ID 412), maintenance of normal nails (ID 412) and contribution to normal macronutrient metabolism (ID 2890) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–25, 2010.
- (171) S. D. Ehrlich, “Zinc,” *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2011, disponível em: <https://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/zinc>, aceso a 19/03/2015.
- (172) M. Masullo, P. Montoro, A. Mari, et al., “Medicinal plants in the treatment of women’s disorders: Analytical strategies to assure quality, safety and efficacy”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, pp. 2-17, março 2015.
- (173) S.-N. Chen, J. B. Friesen, D. Webster, et al., “Phytoconstituents from *Vitex agnus-castus* fruits”, *Fitoterapia*, vol. 82, no. 4, pp. 528–533, 2012.

- (174) D. Stojković, M. Soković, J. Glamočlija, et al., “Chemical composition and antimicrobial activity of *Vitex agnus-castus* L. fruits and leaves essential oils”, *Food Chemistry*, vol. 128, no. 4, pp. 1017–1022, outubro 2011.
- (175) N. Sarac, A. Ugur, e B. Sen, “In vitro antimutagenic activity of vitex agnus-castus L. essential oils and ethanolic extracts”, *Industrial Crops and Products*, vol. 63, pp. 100–103, janeiro 2015.
- (176) B. Chopin Lucks, “*Vitex agnus castus* essential oil and menopausal balance: a research update [complementary therapies in nursing and midwifery 8]”, *Complementary Therapies Nursing and midwifery*, vol. 9, no. 3, pp. 157–160, agosto 2003.
- (177) D. Singh, R. Gupta, e S. a Saraf, “Herbs-are they safe enough? An overview”, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, vol. 52, no. 10, pp. 876–898, janeiro 2012.
- (178) C. Daniele, J. T. Coon, M. H. Pittler, et al., “*Vitex agnus castus*: a systematic review of adverse events”, *Drug Safety*, vol. 28, no. 4, pp. 319–332, 2005.
- (179) I. Küçük Kurt, S. Ince, H. Keleş, et al., “Beneficial effects of *aesculus hippocastanum* L. seed extract on the body’s own antioxidant defense system on subacute administration”, *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 129, no. 1, pp. 18–22, maio 2010.
- (180) V. Underland, “Cochrane summary of findings: horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency”, vol. 1, no. 1, pp. 122–123, 2012.
- (181) J. Reuter, U. Wölfle, H. C. Korting, et al., “Which plant for which skin disease? part 2: dermatophytes, chronic venous insufficiency, photoprotection, actinic keratoses, vitiligo, hair loss, cosmetic indications”, *Journal of the German Society of Dermatology*, vol. 8, no. 11, pp. 866–73, novembro 2010.
- (182) R. Rahimi e M. Abdollahi, “Evidence-based Review of medical plants used for the treatment of hemorrhoids”, vol. 9, no. 1, pp. 1-11, 2013.
- (183) Observatório de Interação planta-medicamento da Universidade de Coimbra, “Interações Planta-Medicamento”, Base de dados de interações do observatório de interação de planta-medicamento da Universidade de Coimbra, disponível em: [http://www.oipm.uc.pt/interacoes/index.php?target=list&search=plantas&start\\_at=30](http://www.oipm.uc.pt/interacoes/index.php?target=list&search=plantas&start_at=30), acessado a 22/03/2015.
- (184) S. Badole e S. Kotwal, “*Equisetum arvense* : ethanopharmacological and phytochemical review with reference to osteoporosis”, vol. 1, no. 4, pp. 131–141, 2014.
- (185) C. Gründemann, K. Lengen, B. Sauer, et al., “*Equisetum arvense* (common horsetail) modulates the function of inflammatory immunocompetent cells”, *BMC Complementary Alternative Medicine*, vol. 14, p. 283, janeiro 2014.
- (186) M. Milutinović, N. Radovanović, M. Rajilić-Stojanović, et al., “Microwave-assisted extraction for the recovery of antioxidants from waste *Equisetum arvense*”, *Industrial Crops Products*, vol. 61, pp. 388–397, novembro 2014.
- (187) D. M. Carneiro, R. C. Freire, T. Cristina, et al., “Randomized , double-blind clinical trial to assess the acute diuretic effect of *equisetum arvense* ( field horsetail ) in healthy volunteers”, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, pp. 1-6, 2014.
- (188) R. Y. Cavero e M. I. Calvo, “Medicinal plants used for musculoskeletal disorders in navarra and their pharmacological validation”, *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 168, pp. 255–259, abril 2015.

- (189) J. Costa-Rodrigues, S. C. Carmo, J. C. Silva, et al., “Inhibition of human in vitro osteoclastogenesis by *Equisetum arvense*”, *Cell Proliferation*, vol. 45, no. 6, pp. 566–76, dezembro 2012.
- (190) C. Bessa Pereira, P. S. Gomes, J. Costa-Rodrigues, et al., “*Equisetum arvense* hydromethanolic extracts in bone tissue regeneration: in vitro osteoblastic modulation and antibacterial activity”, *Cell Proliferation*, vol. 45, no. 4, pp. 386–96, agosto 2012.
- (191) H.-S. Kim, M. J. Quon, e J.-A. Kim, “New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate”, *Redox Biology*, vol. 2, pp. 187–95, janeiro 2014.
- (192) R. Wierzejska, “Tea and health - A review of the current state of knowledge”, *Public Health*, vol. 68, pp. 501–506, 2014.
- (193) W. C. Reygaert, “The antimicrobial possibilities of green tea”, *Frontiers in Microbiology*, vol. 5, pp. 434, janeiro 2014.
- (194) I. Onakpoya, E. Spencer, C. Heneghan, et al., “The effect of green tea on blood pressure and lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials”, *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 24, no. 8, pp. 823–36, agosto 2014.
- (195) J. Suliburska, P. Bogdanski, M. Szulinska, et al., “Effects of green tea supplementation on elements, total antioxidants, lipids, and glucose values in the serum of obese patients”, *Biological Trace Element Research*, vol. 149, no. 3, pp. 315–322, maio 2012.
- (196) T. M. Rains, S. Agarwal, e K. C. Maki, “Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review”, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 22, no. 1, pp. 1–7, janeiro 2011.
- (197) T. Amin e M. Thakur, “*Linum usitatissimum* L. (flaxseed)—a multifarious functional food”, vol. IV, no. I, pp. 220–238, 2014.
- (198) S. Bedell, M. Nachtigall, e F. Naftolin, “The pros and cons of plant estrogens for menopause,” *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 139, pp. 225–236, janeiro 2014.
- (199) H. T. Depypere e F. H. Comhaire, “Herbal preparations for the menopause: beyond isoflavones and black cohosh.”, *Maturitas*, vol. 77, no. 2, pp. 191–4, março 2014.
- (200) J. C. Cardoso Carraro, M. I. D. S. Dantas, A. C. R. Espeschit, et al., “Flaxseed and human health: reviewing benefits and adverse effects,” *Food Reviews International*, vol. 28, no. 2, pp. 203–230, abril 2012.
- (201) A. Hajirahimkhan, C. Simmler, Y. Yuan, et al., “Evaluation of estrogenic activity of licorice species in comparison with hops used in botanicals for menopausal symptoms”, *PLoS One*, vol. 8, no. 7, p. e67947, janeiro 2013.
- (202) R. Shishehgar e A. Monadi, “Study of sedation and pre-anesthetic effects of polar , semi-polar and non-polar fractions of hop ( *humulus lupulus* L . ) extract compared with diazepam in rats”, vol. 16, no. 6, pp. 762–768, 2013.
- (203) R. Mazaro-Costa, M. L. Andersen, H. Hachul, et al., “Medicinal plants as alternative treatments for female sexual dysfunction: utopian vision or possible treatment in climacteric women?”, *The Journal of Sexual Medicine*, vol. 7, no. 11, pp. 3695–714, novembro 2010.

- (204) M. Reviews e H. S. Metabolites, “Hop extracts and hop substances in treatment of menopausal complaints”, pp. 576–579, 2013.
- (205) V. Aghamiri, M. Mirghafourvand, S. Mohammad-Alizadeh-Charandabi, et al., “The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: A randomized placebo-controlled trial”, *Complementary Therapies in Clinical Practice*, maio 2015.
- (206) J. S. Bland, D. Minich, R. Lerman, et al., “Isohumulones from hops (*humulus lupulus*) and their potential role in medical nutrition therapy”, *PharmaNutrition*, vol. 3, no. 2, pp. 46–52, abril 2015.
- (207) Y.-J. Lee, Y. M. Lee, C.-K. Lee, et al., “Therapeutic applications of compounds in the magnolia family”, *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 130, no. 2, pp. 157–76, maio 2011.
- (208) A. Woodbury, S. P. Yu, L. Wei, et al., “Neuro-modulating effects of honokiol: a review”, *Frontiers in Neurology*, vol. 4, p. 130, janeiro 2013.
- (209) S. Arora, S. Singh, G. A. Piazza, et al., “Honokiol: a novel natural agent for cancer prevention and therapy”, *Curr Mol Med*, vol. 12, no. 10, pp. 1244–1252, 2013.
- (210) E. M. Choi, “Honokiol isolated from *magnolia officinalis* stimulates osteoblast function and inhibits the release of bone-resorbing mediators”, *International Immunopharmacology*, vol. 11, no. 10, pp. 1541–1545, outubro 2011.
- (211) F. Serrado, M. Pereira, S. Freitas, et al., “Mirtilos guia de boas práticas para produção , promoção e comercialização”, pp.11-12, junho 2008.
- (212) B. Yang e M. Kortessniemi, “Clinical evidence on potential health benefits of berries”, *Current Opinion in Food Science*, vol. 2, pp. 36–42, abril 2015.
- (213) C. W, C. SCM, L. RAW, et al., “Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.)”, *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*, 2ª edição, Boca Raton (FL): CRC Press Editora, 2011.
- (214) S. A. Johnson, A. Figueroa, N. Navaei, et al., “Daily blueberry consumption improves blood pressure and arterial stiffness in postmenopausal women with pre- and stage 1-hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial”, *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, vol. 115, no. 3, pp. 369–377, janeiro 2015.
- (215) L. Ziberna, M. Lunder, S. Moze, et al., “Acute cardioprotective and cardiotoxic effects of bilberry anthocyanins in ischemia-reperfusion injury: beyond concentration-dependent antioxidant activity”, *Cardiovascular Toxicology*, vol. 10, no. 4, pp. 283–294, dezembro 2010.
- (216) M. A. Hashmi, A. Khan, M. Hanif, et al., “Traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *olea europaea* (olive)”, *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine:eCAM*, vol. 2015, p. 541591, janeiro 2015.
- (217) J. Rodríguez-Morató, L. Xicota, M. Fitó, et al., “Potential role of olive oil phenolic compounds in the prevention of neurodegenerative diseases”, *Molecules*, vol. 20, no. 3, pp. 4655–4680, março 2015.
- (218) B. Barbaro, G. Toietta, R. Maggio, et al., “Effects of the olive-derived polyphenol oleuropein on human health”, *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 15, no. 10, pp. 18508–18524, janeiro 2014.

- (219) M. Guasch-ferré, F. B. Hu, M. A. Martínez-gonzález, et al., “Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the predimed study”, pp. 1–11, 2014.
- (220) K. Hagiwara, T. Goto, M. Araki, et al., “Olive polyphenol hydroxytyrosol prevents bone loss”, *European Journal Pharmacology*, vol. 662, pp. 78–84, julho 2011.
- (221) F. Wang, Q. Chen, and X. Fan, “Olive oil in the prevention and treatment of osteoporosis after artificial menopause”, pp. 2087–2095, 2014.
- (222) R. García-Villalba, M. Larrosa, S. Possemiers, et al., “Bioavailability of phenolics from an oleuropein-rich olive (*olea europaea*) leaf extract and its acute effect on plasma antioxidant status: comparison between pre- and postmenopausal women”, *European Journal of Nutrition*, vol. 53, no. 4, pp. 1015–1027, outubro 2013.
- (223) K. Ghedira, P. Goetz, e R. Lejeune, “*Oenothera biennis* (oenotheraceae ou onagraceae) : onagre,” *Phytothérapie*, vol. 9, no. 4, pp. 238–243, julho 2011.
- (224) F. Farzaneh, S. Fatehi, M.-R. Sohrabi, et al., “The effect of oral evening primrose oil on menopausal hot flashes: a randomized clinical trial”, *Archives Gynecology Obstetrics*, vol. 288, no. 5, pp. 1075–9, novembro 2013.
- (225) P. H. Canter e E. Ernst, “Herbal supplement use by persons aged over 50 years in britain: frequently used herbs , concomitant use of herbs , nutritional supplements and prescription drugs , rate of informing doctors and potential for negative interactions”, *Drugs Aging*, vol. 21, no. 9, pp. 597–605, 2004.
- (226) M. Miroddi, G. Calapai, M. Navarra, et al., “*Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials”, *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 150, no. 3, pp. 791–804, dezembro 2013.
- (227) S. Saravanan, K. Arunachalam, e T. Parimelazhagan, “Antioxidant, analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects of polyphenols from *Passiflora subpeltata* leaves – a promising species of *passiflora*”, *Industrial Crops Products*, vol. 54, pp. 272–280, março 2014.
- (228) K. Appel, T. Rose, B. Fiebich, et al., “Modulation of the  $\gamma$ -aminobutyric Acid ( GABA ) System by *Passiflora incarnata* L ”, vol. 843, pp. 838–843, setembro 2011.
- (229) A. C. Gazola, G. M. Costa, L. Castellanos, et al., “Involvement of GABAergic pathway in the sedative activity of apigenin, the main flavonoid from *Passiflora quadrangularis* pericarp”, *Revista Brasileira Farmacognósia*, vol. 25, no. 2, pp. 158–163, março 2015.
- (230) B. Singh, D. Singh, e R. K. Goel, “Dual protective effect of *Passiflora incarnata* in epilepsy and associated post-ictal depression”, *Journal Ethnopharmacology*, vol. 139, no. 1, pp. 273–9, janeiro 2012.
- (231) M. Miroddi, M. Navarra, M. C. Quattropiani, et al., “Systematic review of clinical trials assessing pharmacological properties of *salvia* species on memory, cognitive impairment and alzheimer’s disease”, *CNS Neuroscience Therapy*, vol. 20, no. 6, pp. 485–95, junho 2014.
- (232) E. Perry e M.-J. R. Howes, “Medicinal plants and dementia therapy: herbal hopes for brain aging?”, *CNS Neuroscience Therapy*, vol. 17, no. 6, pp. 683–98, dezembro 2011.
- (233) D. O. Kennedy, F. L. Dodd, B. C. Robertson, et al., “Monoterpenoid extract of sage (*salvia lavandulaefolia*) with cholinesterase inhibiting properties improves cognitive

- performance and mood in healthy adults”, *Journal of Psychopharmacology*, vol. 25, no. 8, pp. 1088–100, agosto 2011.
- (234) S. Kianbakht, B. Abasi, M. Perham, et al., “Antihyperlipidemic effects of *Salvia officinalis* L . Leaf extract in patients with hyperlipidemia : a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial”, *Phytotherapy Research*, vol. 25, pp. 1849–1853, 2011.
- (235) S. Bommer, P. Klein, e A. Suter, “First time proof of sage’s tolerability and efficacy in menopausal women with hot flushes”, *Advances in Therapy*, vol. 28, no. 6, pp. 490–500, junho 2011.
- (236) S. Rahte, R. Evans, P. J. Eugster, et al., “*Salvia officinalis* for hot flushes: towards determination of mechanism of activity and active principles”, *Planta Medica*, vol. 79, no. 9, pp. 753–60, junho 2013.
- (237) C. R. Cederroth, C. Zimmermann, e S. Nef, “Soy , phytoestrogens and their impact on reproductive health”, *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 355, no. 2, pp. 192–200, maio 2012.
- (238) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific opinion on the substantiation of health claims related to soy phosphatidyl choline and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 709,1308, 1630, 1961, 3138, 3187, 4687), contribution to normal fat metabolism (ID 1597), increase in the intestinal absorption of glutamine (ID 4251), faster recovery from muscle fatigue after exercise (ID 4249), improvement of neuromuscular function (ID 4250), contribution to normal cognitive function (ID 710, 1596, 1631, 1983) and maintenance of normal neurological function (ID 1596) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–26, 2010.
- (239) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), “Scientific opinion on the substantiation of health claims related phosphatidyl serine (ID 552, 711, 734, 1632, 1927) pursuant to of regulation ( EC ) No 1924 / 2006”, *EFSA Journal*, vol. 8, no. 10, pp. 1–15, 2010.
- (240) G. M. Plácido, ““Estado da Arte” na terapêutica da menopausa”, *Boletim do CIM-publicação bimestral da Distribuição da Ordem dos Farmacêuticos*, 2010.
- (241) S. B. Ginzburg, I. A. Katz, D. E. Woode, et al., “American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and tratment of menopause”, *Endocrine Practice*, vol. 17, no. 6, p. 19, 2011.
- (242) A. M. Mourad, E. de Carvalho Pincinato, P. G. Mazzola, et al., “Influence of soy lecithin administration on hypercholesterolemia”, *Cholesterol*, vol. 2010, no. 824813, pp. 1–4, 2010.
- (243) M. I. Moré, U. Freitas, e D. Rutenberg, “Positive effects of soy lecithin-derived phosphatidylserine plus phosphatidic acid on memory, cognition, daily functioning, and mood in elderly patients with alzheimer’s disease and dementia”, *Advances in Therapy*, vol. 31, no. 12, pp. 1247–1262, novembro 2014.
- (244) A. Kato-kataoka, M. Sakai, R. Ebina, et al., “Soybean-derived phosphatidylserine improves memory function of the elderly japanese subjects with memory complaints”, *Effects of Soybean Phosphatidylserine Memory Functions*, vol. 47, no. 3, pp. 246–255, 2010.

(245) S. D. Ehrlich, “Soy”, *University of Maryland Medical Center (UMMC)*, 2012, disponível em: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/soy>, acessado a 10/04/2015.

O estilo de bibliografia apresentado encontra-se em conformidade com as normas IEEE (Institute of Electrical and Electronics Engineers).

## ANEXO

- Seguem-se os SA indicados na menopausa mais requisitados e vendidos em 2014 nas farmácias portuguesas e respetivas composições nutricionais, quantidade por comprimido, DDR e NMITD.

### Estrofito® Forte

Informação nutricional	Quantidade por comprimido	DDR	NMITD
Isoflavonas de soja (mg)	100	-	-

mg =miligramas.

### Menopace® Original

Informação nutricional	Quantidade por comprimido	DDR	NMITD
Vitamina A (µg)	750 (retinol)	800	3000
Vitamina D (µg)	5 (D3)	5	100
Vitamina E (mg)	30 (α-tocoferol)	12	300
Vitamina C (mg)	45	80	-
Tiamina (Vitamina B1) (mg)	10	1,1	-
Riboflavina (Vitamina B2) (mg)	5	1,4	-
Niacina (Vitamina B3) (mg)	20 (nicotinamida)	16	900 nicotinamida
Vitamina B6 (mg)	10	1,4	25
Ácido fólico (µg)	400	200	1000
Vitamina B12 (µg)	9	2,5	-
Biotina (µg)	30	50	-
Ácido pantoténico (mg)	30	6	-
Magnésio (mg)	100	375	250
Ferro (mg)	6	14	-
Zinco (mg)	15	10	25
Cobre (mg)	1	1	5
Manganês (mg)	0,5	2	-
Selénio (µg)	100	55	300
Crómio (µg)	50	40	-
Iodo (µg)	225	150	600
PABA*	25	-	-
Extrato de isoflavonas de soja	20	-	-

\*PABA é a designação para ácido paraminobenzóico, o qual tem sido considerado membro do grupo das vitaminas B.  
mg = miligramas. µg = microgramas.

## Menopace® Plus

Menopace® Plus compreende o conjunto de vitaminas e minerais (e respetivas dosagens) da fórmula Menopace® Original, acrescida de mais ativos botânicos.

Informação nutricional	Quantidade por comprimido	DDR	NMITD
Extrato de isoflavonas de soja (mg)	100	-	-
Extrato de sálvia (mg)	250	-	-
Extrato de chá verde (mg) (55% polifenóis)	50	-	-
Sementes de linhaça (mg) (SDG - secoisolariciresinol diglucosideo - 20%)	50	-	-

mg = miligramas.

## Estromineral® Serena Plus

Informação nutricional	Quantidade por comprimido	DDR	NMITD
Extrato seco <i>Glycine max</i> (mg) Equivalente a isoflavonas de soja	150 60	-	-
<i>Lactobacillus sporogenes</i> * ( <i>Bacillus coagulans</i> )	Mil milhões de esporos	-	-
Extrato seco de <i>Magnolia officinalis</i> (mg) Equivalente a Honokiol	50 0,75	-	-
Extrato seco de <i>Vitex agnus-castus L.</i> (mg) Equivalente a Agnósidos	40 0,2	-	-
Vitamina D3 (µg)	5	5	100
Magnésio (mg)	60	375	250
Cálcio (mg)	141	800	2500

\**Lactobacillus sporogenes* é um fermento láctico que produz uma enzima responsável pela quebra da ligação glicosídica das isoflavonas de soja, dando origem à genisteína livre e à daidzeína. mg = miligramas. µg = microgramas.

### Fisiogen®

Informação nutricional	Quantidade por comprimido	DDR	NMITD
Isoflavonas de soja (mg)	80	-	-

mg = miligramas

### Afron® Pleno

Informação nutricional	Quantidade por comprimido	DDR	NMITD
<i>Oenothera biennis</i> , Onagra (mg) (GLA - ácido gama linolénico)	150 13,5	-	-
<i>Glicina Max</i> , Soja (mg) Isoflavonas Genisteína	40 16 8	-	-
<i>Olea europaea</i> , Oliveira (óleo) (mg)	14	-	-
Vitamina E (mg) (Acetato DL- $\alpha$ -tocoferol)	7,5	12	300

mg = miligramas

### Climater® Plus

Informação nutricional	Quantidade por comprimido	DDR	NMITD
Óleo de onagra (mg) (10% GLA - ácido gama linolénico - ómega 6)	200	-	-
Isoflavonas de soja (mg)	150	-	-
Óleo de peixe (mg) (18% EPA- ácido eicosapentaenoico e 12% DHA - ácido docosahexaenoico - ómega 3)	130	-	-
Lecitina de soja (mg)	20	-	-
Vitamina E (mg) (acetato de DL- $\alpha$ -tocoferol)	15	12	300

mg = miligramas.

### Estrosil®

Informação nutricional	Quantidade por 2 comprimidos	DDR	NMITD
Fosfato tricálcio (mg)	386,7	-	-
Cálcio (mg)	150	800	2500
Extrato de isoflavonas de soja (mg) Genisteína	100 20	-	-
Extrato seco de <i>Humulus lupulus</i> (mg) lúpulo (flavonóides totais)	50 0,05	-	-
Extrato seco de <i>Vitex agnus-castus</i> (mg) Agno Castro	40	-	-
Vitamina D3 (µg)	5	5	100

mg = miligramas. µg = microgramas.

### Menotril®

Informação nutricional	Quantidade por 2 comprimidos	DDR	NMITD
Agno casto (mg) Extrato seco	150	-	-
Sálvia (mg) Extrato seco (2% ácido rosmarínico)	140	-	-
Mirtilo (mg) Extrato seco	100	-	-
Castanha da Índia (mg) Extrato seco (2% escina)	100	-	-
Cavalinha (mg) Extrato seco (1% silfício)	100	-	-
Passiflora (mg) Extrato seco (2% bioflavonóides)	80	-	-
Onagra (mg) Extrato seco	70	-	-
Isoflavonas de soja (mg)	20	-	-

mg = miligramas.