

MENOPAUSA: TRATAMENTO HORMONAL E FITOTERAPIA

MENOPAUSE: HORMONAL TREATMENT AND PHYTOTHERAPY

Rafael Moraes Pinto^{*}, Eduardo Siqueira Fernandes^{**}, Vera Maria Peters^{***}, Martha de Oliveira Guerra^{****}

RESUMO

Descrevem-se brevemente as alterações ocorridas durante o climatério e o tratamento hormonal e não hormonal dos sintomas nesta fase da vida da mulher.

PALAVRAS-CHAVE

Menopausa. Terapia de reposição de estrogênios. Fitoterapia.

ABSTRACT

This brief review describes the alterations occurred during the climacterium and the hormonal and non-hormonal treatment to alleviate the symptoms of this phase.

KEY-WORDS

Menopause. Estrogen replacement therapy. Phytotherapy.

1 INTRODUÇÃO

O termo “menopausa” é derivado das palavras gregas *men* (mês) e *pausis* (cessação), sendo este utilizado para definir o evento representado pela última menstruação da mulher. Embora a menopausa seja um evento pontual e facilmente identificável, são observadas alterações significativas no organismo tanto antes quanto após a cessação da menstruação, caracterizando o quadro denominado climatério. Neste período ocorrem profundas alterações endócrinas e sistêmicas provocando diversas modificações físicas e psíquicas na mulher (FERNANDES et al., 2004). Dentre as alterações observadas, os distúrbios que mais incomodam as pacientes são a instabilidade vasomotora, os distúrbios menstruais, os sintomas psicológicos, a atrofia genitourinária, a diminuição do tamanho das mamas e as ondas de calor (ABERNETHY, 2003; FERNANDES et al., 2004; NELSON et al., 2005; NIH, 2005; BLAKE, 2006).

As ondas de calor ou fogachos, muito comuns, parecem ser causadas por variação no sistema termorregulatório hipotalâmico. A deficiência de estrogênio leva à disfunção de neurotransmissores envolvidos no controle da temperatura, principalmente na região localizada na parte anterior do hipotálamo (FERNANDES et al., 2004; BLAKE, 2006). Sintomas como transpiração noturna também podem ocorrer, acarretando distúrbios do sono, e, conseqüentemente, levar a outros sintomas como a fadiga (ABERNETHY, 2003; NELSON et al., 2005; NIH, 2005; BLAKE, 2006). Diversos sintomas genitais decorrem do hipoestrogenismo, tais como secura vaginal, dispareunia (dor durante o ato sexual), hemorragia durante o coito, prurido vulvar e corrimento vaginal. Os sintomas urológicos descritos são a disúria (dificuldade para urinar), polaciúria (aumento da frequência no número de micções), noctúria (urina noturna), urgência urinária e, em especial, a incontinência urinária (FERNANDES et al., 2004; BLAKE, 2006). Tais sintomas decorrem da perda da atividade elástica e da contratilidade da mucosa uretral e do trigono vesical ocasionada pela hipotrofia e perda da tonicidade causada pela queda hormonal (FERNANDES et al., 2004).

O hipoestrogenismo persistente também causa importantes alterações em longo prazo como a osteoporose e alterações cardiovasculares (ABERNETHY, 2003; FERNANDES et al., 2004). O baixo nível de estrogênio que se segue à menopausa leva a um aumento da reabsorção óssea, com perda da massa óssea e aumento de fraturas de corpos vertebrais, da porção distal do rádio e de colo do fêmur (MARINHO et al., 2001).

Os sintomas associados à menopausa, causados pela diminuição estrogênica, promovem uma profunda queda na qualidade de vida da mulher, sendo necessária, muitas vezes, a instituição de tratamento específico para o controle dos sintomas indesejáveis (NELSON et al., 2005; NIH, 2005).

Correspondence Author: Martha de Oliveira Guerra. Address: Rua São Mateus, 187/801, São Mateus, CEP: 30.025-001, Juiz de Fora, MG, Brazil. Tel.: 55-32-21023251; Fax: 55-32-21023255. E-mail: martha.guerra@ufjf.edu.br

* Centro de Biologia da Reprodução. Universidade Federal de Juiz de Fora/MG. moraes.rafael@gmail.com.br

** Centro de Biologia da Reprodução. Universidade Federal de Juiz de Fora/MG. edusifer@yahoo.com.br

*** PhD, Diretora do Centro de Biologia da Reprodução. CBR. Universidade Federal de Juiz de Fora/MG. peters.vera@ufjf.edu.br

**** MD, PhD, Chefe do Biotério do Centro de Biologia da Reprodução. Universidade Federal de Juiz de Fora/MG. martha.guerra@ufjf.edu.br

Acknowledgments: Thanks are due to Humberto J. Deotti (FAPEMIG CDS 51679/05), Paulo S. Carmo, Evelise R. de Souza, Rosimar R. de Azevedo, and Nathércia B. do Espírito-Santo. Grants from FAPEMIG CDS 1679/05; FAPEMIG Rede TOXIFAR 2827/05 and FAPEMIG Rede BIOTERISMO 2824/05.

Received: 01/09

Accepted: 02/09

No presente trabalho pretende-se apresentar algumas informações sobre a terapia hormonal e fitoterápica no tratamento e controle dos sintomas da menopausa.

2 ETIOLOGIA DA MENOPAUSA

As principais alterações biológicas que aparecem na menopausa são decorrentes do gradual esgotamento da população folicular ovariana com consequente diminuição dos ciclos ovulatórios e da produção estrogênica (ABERNETHY, 2003; FERNANDES et al., 2004; WU et al., 2005). Durante o período do climatério, ocorrem autólise e fagocitose das células germinativas pelas células da camada granulosa com consequente formação de folículos atresícos no córtex ovariano. Tal esgotamento folicular somado às alterações involutivas, como esclerose arteriolar, fibrose cortical e redução de fluxo sanguíneo, leva à diminuição gradual do tamanho dos ovários (FERNANDES et al., 2004).

Com a redução dos folículos funcionais, é observada queda gradual dos níveis de estrogênio, e, quando estes níveis não são mais suficientes para causar crescimento endometrial, a menstruação cessa e instala-se a menopausa. A queda da concentração sérica de estrogênio também provoca interrupção do *feedback* negativo exercido anteriormente no hipotálamo e na hipófise, responsável pelos níveis de inibina B secretada pelos pequenos folículos antrais, determinantes dos níveis séricos do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) (ABERNETHY, 2003; NELSON et al., 2005; NIH, 2005; BLAKE, 2006).

3 TERAPIA HORMONAL DA MENOPAUSA

A terapia hormonal da menopausa refere-se à administração de fármacos contendo um composto estrogênico ministrado às mulheres durante o climatério para amenizar os sintomas do hipoestrogenismo. O tratamento visa, em geral, controlar as alterações vasomotoras, o ressecamento vaginal, os efeitos dermatológicos, bem como preservar a massa óssea, melhorar a qualidade do sono, impedir o declínio da função cognitiva e estimular a libido (CLAPAUCH et al., 2005; NIH, 2005; USPSTE, 2005).

As preparações hormonais mais utilizadas em mulheres climatéricas são os estrogênios naturais (17β estradiol), o seu derivado sintético (valerato de estradiol) e os estrogênios conjugados equinos. Os progestagênios são administrados conjuntamente com os estrogênios visando a proteção endometrial, neutralizando o aumento da incidência de hiperplasias e de adenocarcinoma do endométrio em pacientes submetidas à estrogênio-terapia isolada. Nos Estados Unidos, o progestagênio mais utilizado é o acetato de medroxiprogesterona, e na Europa, o acetato de noretisterona (SOBRAC, 2004).

A terapia estrogênica pode ser administrada por diversas vias. Quando por via oral, é necessário o aumento da dosagem hormonal

devido ao efeito da primeira passagem hepática; a via transdérmica, apesar da fácil aplicação, pode ocasionar dermatite na área tópica; a aplicação por via vaginal não exibe ação sistêmica, melhorando apenas os sintomas de ressecamento e hipotrofia locais (AL-AZZAWI, 2001).

Durante o climatério podem ainda ser utilizados androgênios associados à terapia estrogênica ou estro-progestativa. Os hormônios androgênicos são utilizados especialmente em pacientes ooforectomizadas e naquelas que apresentam indícios de insuficiência androgênica, muito comuns nas pacientes com diminuição do desejo sexual (SOBRAC, 2004).

A tibolona, um esteroide com ações estrogênicas, progestagênicas e androgênicas, também é uma opção para o tratamento no climatério, principalmente na pós-menopausa. Este medicamento tem bom efeito sobre os sintomas climatéricos e na libido (SOBRAC, 2004).

Apesar das diversas opções terapêuticas terem demonstrado eficácia na diminuição dos sintomas, existem contraindicações do tratamento hormonal no climatério. O uso de estrogênio na menopausa está contraindicado em pacientes com história pregressa ou atual de câncer de mama ou de endométrio e outras neoplasias hormônio-dependentes, além de tromboflebite aguda, tromboembolismo, sangramento vaginal de origem indeterminada e hepatopatia aguda (FERNANDES et al., 2004; CLAPAUCH et al., 2005; SPRITZER; WENDER, 2007).

Durante o tratamento com o uso de hormônios na menopausa, as mulheres devem realizar consultas de preservação devido a relatos de que o estrogênio pode estimular o crescimento de neoplasias de mama pre-existentes, até então subclínicas. Além disso, a terapia é considerada um fator de risco para trombose venosa e embolia pulmonar, aumentando de duas a três vezes a possibilidade de estabelecimento destes processos patológicos (MARINHO et al., 2001; BLAKE, 2006). Além disso, existe uma relação bem estabelecida entre a utilização de estrogênio sem a oposição da progesterona e o desenvolvimento de câncer endometrial (BLAKE, 2006).

Diante do exposto, novas propostas terapêuticas estão sendo desenvolvidas na tentativa de evitar os possíveis problemas causados pela terapia hormonal na menopausa.

Os compostos denominados *Moduladores Seletivos do Receptor de Estrogênio* (SERM) são uma nova classe de moléculas não hormonais que vêm sendo utilizadas como alternativa ao tratamento hormonal para sintomas da menopausa. Recentemente, a sigla "SERM" tem sido utilizada para descrever compostos que interagem com o receptor de estrogênio exibindo atividade tecido-específica (OSBORNE et al., 2000). Esta ação tecido-seletiva foi primeiramente descrita com o tamoxifeno, um SERM de primeira geração que possui ação antiestrogênica na mama bem como efeitos benéficos sobre a massa óssea e os níveis de colesterol de baixa densidade em mulheres pós-menopausadas (SINGH et al., 2007). Por outro lado, foi demonstrado estímulo a proliferação endometrial associado ao seu uso (SENKUS-KONEFKA et al., 2004).

O raloxifeno, substância considerada um SERM de segunda geração por não promover estimulação uterina, é uma droga promissora para tratamento na menopausa, sendo relatada a diminuição de 50% na incidência de novas fraturas vertebrais em 36 meses de tratamento, em comparação com o placebo, devido principalmente à sua alta afinidade de ligação com o receptor de estrogênio (ETTINGER et al., 1999). Estudos sugerem que raloxifeno é capaz de estimular as vias estrogênicas através do receptor *beta*, antagonizando a via do receptor *alfa*, podendo este ser um dos mecanismos pelos quais este fármaco exerce ação específica e particular nos tecidos (BRZOZOWSKI et al., 1997; JISA et al., 2001).

4 FITOTERAPIA – USO DE FITOESTROGÊNIOS

Para as mulheres com intolerância ou contra-indicação aos estrogênios como terapia medicamentosa pode-se ainda indicar o uso de fitoestrogênios para o tratamento de alguns sintomas (CHENG et al., 2007). A Sociedade Norte Americana de Menopausa indica como primeira linha terapêutica para os sintomas vasomotores característicos do período de transição menopausal a mudança do estilo de vida com a prática de exercícios e dieta regular acompanhada da utilização de alguns medicamentos ditos “naturais” como as isoflavonas e fitoestrogênios (NAMS, 2004).

Devido à grande repercussão de estudos indicando em seus resultados correlação entre a administração de estrogênio e estabelecimento de efeitos adversos, o uso de compostos alternativos para o tratamento e controle dos sintomas da menopausa aumentou consideravelmente. Assim, a procura por opções fitoterápicas é crescente e a comprovação de sua eficácia vem sendo relatada na literatura, especialmente envolvendo seu uso para o tratamento de fogachos (HAN, K. K. et al., 2002; PRESTWOOD, 2003; KURZER, 2003; USUI, 2006; LOW DOG, 2007).

Dá-se a denominação de fitoestrogênios às substâncias presentes nas plantas que possuem efeito estrogênico. Dentre estes, destacam-se os flavonoides (KURZER; XU, 1997; CORNWELL et al., 2004).

A propriedade estrogênica dos fitoestrogênios decorre de sua estrutura química formada por anéis fenólicos heterocíclicos, similares aos dos estrogênios naturais e sintéticos (IBARRETA et al., 2001). Os fitoestrogênios, na forma de compostos apolares ou conjugados à albumina sérica, podem atravessar a membrana plasmática e estimular os receptores esteroides no citoplasma, sendo assim carregados para o núcleo celular até o complexo de transcrição genética, agindo de forma semelhante aos compostos estrogênicos conhecidos (HAVSTEEN, 2002). Devido à semelhança estrutural dos fitoestrogênios com os estrogênios naturais endógenos, eles se ligam por competitividade ao receptor celular e inibem uma série de enzimas envolvidas no metabolismo hormonal (MIKSICEK, 1993; SKIBOLA; SMITH, 2000; IBARRETA et al., 2001).

Na dieta humana normal a presença de tais flavonoides é considerada inofensiva, pois geralmente nenhum fitoestrogênio está presente nos alimentos em quantidade necessária para produzir ou potencializar efeitos fisiológicos. Porém, este pode não ser o caso dos vegetarianos que ingerem uma grande quantidade de alimentos ricos em isoflavonas como a soja e outros cereais (HARBORNE; WILLIAMS, 2000).

Os fitoestrogênios são menos potentes do que o 17- β -estradiol, mas mostram boa eficácia farmacológica quando em concentrações ideais, podendo produzir efeito estrogênico próximo daquele produzido pelo hormônio endógeno (MIKSICEK, 1993; HARBORNE; WILLIAMS, 2000; IBARRETA et al., 2001).

O uso clínico de fitoestrogênios deve ser indicado em pacientes selecionadas, obtendo-se melhor resultado naquelas com pouca sintomatologia e no início da menopausa (TEMPFER et al., 2007). O alto teor de fitoestrogênios em algumas plantas caracteriza uma alternativa promissora para a terapia hormonal na menopausa (BECK et al., 2003).

O extrato de *Cimicifuga racemosa*, planta rica em fitoestrogênios, age no hipotálamo reduzindo a pulsatilidade do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), previne a osteoporose e a incontinência urinária (WUTTKE et al., 2003).

Dentre os flavonoides com efeito estrogênico, o grupo das isoflavonas é um grande alvo de estudos, tendo a soja como principal fonte alimentar. A opção pelas isoflavonas para as mulheres que não aderem, se recusam ou têm efeitos adversos com a terapia hormonal clássica é decorrente de estudos epidemiológicos mostrando os efeitos clínicos do consumo de soja (FERNANDES et al., 2004). As isoflavonas em mulheres na pós-menopausa aliviam os sintomas vasomotores, sendo uma alternativa terapêutica (CARROLL, 2006; CASSIDY et al., 2006).

Cheng et al. (2007) desenvolveram um estudo clínico cujos resultados demonstraram que as mulheres que receberam 60mg de isoflavonas por dia, durante três meses, tiveram redução de fogachos e de sudorese noturna de 57% e 43%, respectivamente. Neste mesmo estudo não foram encontradas alterações endometriais e mamárias, indicando uma possível segurança no uso destas substâncias (CHENG et al., 2007).

De acordo com o *Algoritmo para o Tratamento de Sintomas Vasomotores*, proposto por Panay (2007), o uso de isoflavonas provenientes do trevo vermelho, *Cimicifuga racemosa*, e da soja está indicado para o tratamento dos sintomas vasomotores em pacientes com queixas leves (PANAY, 2007).

Em um estudo clínico randomizado, controlado e duplo cego, desenvolvido por Han et al. (2002), as isoflavonas reduziram os fogachos em mulheres pós-menopausadas possivelmente devido à sua ação estrogênica. Foi observado também um aumento da concentração sérica de 17- β -estradiol sugerindo uma possível ação do fitoestrogênio através da ligação das isoflavonas às globulinas ligadoras de hormônios sexuais. Além disso, houve redução do colesterol de baixa densidade e ausência de aumento da espessura endometrial, constituindo uma alternativa segura para o tratamento de sintomas da menopausa (HAN et al., 2002).

O uso de fitoestrogênios também pode reduzir fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose como a hiperlipidemia e a hipertensão através dos efeitos estrogênico e antioxidante, sendo demonstrada a diminuição dos níveis séricos de colesterol em ratas impúberes e ooforectomizadas que receberam soja (ADLERCREUTZ, 1995; KURZER; XU, 1997; DUNCAN et al., 2003; CORNWELL et al., 2004; CASSIDY et al., 2006; TEMPFER et al., 2007; KISHIDA et al., 2006).

Existe também uma proposta do uso de isoflavonas durante a menopausa para prevenir a perda óssea (SETCHELL; LYDEKING-OLSEN, 2003; CORNWELL et al., 2004; CASSIDY et al., 2006). De fato, as isoflavonas contidas na soja foram responsáveis, em ratos, pela prevenção da perda da densidade mineral óssea (ARJMANDI et al., 1998) e, em camundongos, pelo aumento da densidade mineral óssea (ERLANDSSON et al., 2005; PIE et al., 2006; POWER et al., 2006). Outra função terapêutica na menopausa seria na prevenção contra alguns tipos de câncer através da inibição do crescimento e da angiogênese tumoral promovida por alguns fitoestrogênios (ADLERCREUTZ, 1995; DUNCAN et al., 2003; RICE; WHITEHEAD, 2006).

Recentemente, aventou-se a possibilidade do extrato de *Ginkgo biloba* ser utilizado como fitoestrogênio no tratamento de sintomas da menopausa (OH; CHUNG, 2004), porém poucos estudos foram desenvolvidos sobre os efeitos do uso deste fitoterápico durante esta fase.

Sabe-se que mulheres já utilizam o extrato de *Ginkgo biloba* para tratamento dos principais sintomas da menopausa. Da parcela de 52,7% da população norte-americana que utiliza algum composto alternativo em substituição aos medicamentos tradicionais, 6,8% relataram fazer uso de *Ginkgo biloba* como terapia complementar durante a menopausa. Dentre as mulheres que utilizavam alguma terapia alternativa para o tratamento de sintomas vasomotores durante a menopausa, o *Ginkgo biloba* era utilizado por 7,2% delas. Já nas mulheres que utilizavam alguma terapia alternativa para tratamento de sintomas psicológicos e sintomas somáticos, o *Ginkgo biloba* era consumido por 8,3% e 7,8% delas, respectivamente (GOLD et al., 2007).

Recentemente, um estudo *in vitro* comprovou a ação estrogênica do extrato de *Ginkgo biloba* e seus principais flavonoides (quercetina, kaempferol e isorhamnetina) aventando a hipótese de uso durante o climatério (OH; CHUNG, 2004).

Sabe-se também que a quercetina e o kaempferol alteram a fisiologia do metabolismo ósseo, provavelmente, mediados pela ação estrogênica intrínseca destas substâncias, podendo ser utilizados para a prevenção e tratamento da osteoporose causada pela menopausa. O kaempferol impediu a produção de citocinas osteoclastogênicas pelos osteoblastos e ambas as substâncias alteraram a diferenciação celular dos osteoclastos (PANG et al., 2006). A quercetina e o kaempferol também mostraram inibir a reabsorção óssea pelos osteoclastos bem como induzir a apoptose dessa célula, provavelmente via efeito estrogênico (WATTEL et al.,

2003). A quercetina e o kaempferol induziram o aumento da ação da fosfatase alcalina em osteoblastos, promovendo um aumento da atividade do osteoblasto (PROUILLET et al., 2004).

Não há consenso, entretanto, entre risco/benefício do uso de fitoestrogênios na menopausa. Estudos clínicos controlados e com longa duração devem ser feitos para melhor avaliar tal conduta (KRONENBERG; FUGH-BERMAN, 2002; POWLES, 2004) bem como a segurança do seu uso (STRAUSS et al., 1998).

Em síntese, diversos medicamentos mostraram-se eficazes no tratamento da menopausa e os fitoterápicos têm apresentado resultados promissores como coadjuvantes ou substitutos, em determinadas circunstâncias, dos medicamentos tradicionais. Entretanto, é importante que se continuem as pesquisas para a busca de um produto eficaz, eficiente e desprovido de efeitos colaterais para utilização no climatério.

5 REFERÊNCIAS

- ABERNETHY, K. Menopause. **Nursing Standard**, Middlesex, v. 17, n. 47, p. 45-53, 2003.
- ADLERCREUTZ, H. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. **Environmental Health Perspectives**, Washington D.C., v. 103, Suppl. 7, p. 103-12, 1995.
- AL-AZZAWI, F. The menopause and its treatment in perspective. **Postgraduate Medical Journal**, London, v. 77, n. 907, p. 292-304, 2001.
- ARJMANDI, B. H.; BIRNBAUM, R.; GOYAL, N. V. et al. Bone-sparing effect of soy protein in ovarian hormone-deficient rats is related to its isoflavone content. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 68, n. 6 (Suppl.), p. 1364S-1368S, 1998.
- BECK, V.; UNTERRIEDER, E.; KRENN, L. et al. Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen and progesterin) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, New York, v. 84, n. 2-3, p. 259-68, 2003.
- BLAKE, J. Menopause: evidence-based practice. Best Practice & Research. **Clinical Obstetrics & Gynaecology**, Amsterdam, v. 20, n. 6, p. 799-839, 2006.
- BRZOSOWSKI, A. M.; PIKE, A. C.; DAUTER, Z. et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. **Nature**, London, v. 389, n. 6652, p. 753-8, 1997.
- CARROLL, D. G. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. **American Family Physician**, Kansas City, v. 73, n. 3, p. 457-64, 2006.
- CASSIDY, A.; ALBERTAZZI, P.; LISE NIELSEN, I. et al. Critical review of health effects of soybean phyto-oestrogens in post-menopausal women. **The Proceedings of the Nutrition Society**, London, v. 65, n. 1, p. 76-92, 2006.

- CHENG, G.; WILCZEK, B.; WARNER, M. et al. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. **Menopause**, New York, v. 14, n. 3 (Pt 1), p. 468-73, 2007.
- CLAPAUCH, R.; ATHAYDE, A.; MEIRELLES, R. M. R. et al. Terapia Hormonal da Menopausa: Posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da SBEM em 2004. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 49, n. 3, p. 449-54, 2005.
- CORNWELL, T.; COHICK, W.; RASKIN, I. Dietary phytoestrogens and health. **Phytochemistry**, New York, v. 65, n. 8, p. 995-1016, 2004.
- DUNCAN, A. M.; PHIPPS, W. R.; KURZER, M. S. Phytoestrogens. Best practice & research. **Clinical endocrinology & Metabolism**, Amsterdam, v. 17, n. 2, p. 253-71, 2003.
- ERLANDSSON, M. C.; ISLANDER, U.; MOVERARE, S. et al. Estrogenic agonism and antagonism of the soy isoflavone genistein in uterus, bone and lymphopoiesis in mice. **Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 113, n. 5, p. 317-23, 2005.
- ETTINGER, B.; BLACK, D. M.; MITLAK, B. H. et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. **JAMA: The journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 282, n. 7, p. 637-45, 1999.
- FERNANDES, C. E.; BARACAT, E. C.; LIMA, G. R. D. **Climatério: manual de orientação**. São Paulo: Ponto, 2004, 372p.
- GOLD, E. B.; BAIR, Y.; ZHANG, G. et al. Cross-sectional analysis of specific complementary and alternative medicine (CAM) use by racial/ethnic group and menopausal status: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). **Menopause**, New York, v. 14, n. 4, p. 612-23, 2007.
- HAN, K. K.; SOARES, J. M., JR.; HAIDAR, M. A. et al. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 99, n. 3, p. 389-94, 2002.
- HARBORNE, J. B.; WILLIAMS, C. A. Advances in flavonoid research since 1992. **Phytochemistry**, New York, v. 55, n. 6, p. 481-504, 2000.
- HAVSTEEN, B. H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. **Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 96, n. 2-3, p. 67-202, 2002.
- IBARRETA, D.; DAXENBERGER, A.; MEYER, H. H. Possible health impact of phytoestrogens and xenoestrogens in food. **Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 109, n. 3, p. 161-84, 2001.
- JISA, E.; DORNSTAUDER, E.; OGAWA, S. et al. Transcriptional activities of estrogen receptor alpha and beta in yeast properties of raloxifene. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 62, n. 7, p. 953-61, 2001.
- KISHIDA, T.; MIZUSHIGE, T.; NAGAMOTO, M. et al. Lowering effect of an isoflavone-rich fermented soybean extract on the serum cholesterol concentrations in female rats, with or without ovariectomy, but not in male rats. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, Tokyo, v. 70, n. 7, p. 1547-56, 2006.
- KRONENBERG, F.; FUGH-BERMAN, A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 137, n. 10, p. 805-13, 2002.
- KURZER, M. S. Phytoestrogen supplement use by women. **The Journal of Nutrition**, Philadelphia, v. 133, n. 6, p. 1983S-1986S, 2003.
- KURZER, M. S.; XU, X. Dietary phytoestrogens. **Annual Review of Nutrition**, Palo Alto, v. 17, p. 353-81, 1997.
- LOW DOG, T. The role of complementary and alternative medicine during the menopausal transition. **Menopause**, New York, v. 14, n. 3 (Pt 1), p. 347-9, 2007.
- MARINHO, R. M.; FERNANDES, C. E.; WEHBA, S. et al. Atenção primária e terapia de reposição hormonal no climatério. Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira. **Conselho Federal de Medicina, Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia**, 2001. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/034.pdf> Acesso em: 25 de junho de 2009.
- MIKSICEK, R. J. Commonly occurring plant flavonoids have estrogenic activity. **Molecular Pharmacology**, New York, v. 44, n. 1, p. 37-43, 1993.
- NAMS. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. **Menopause**, New York, v. 11, n. 1, p. 11-33, 2004.
- NELSON, H. D.; HANEY, E.; HUMPHREY, L. et al. Management of menopause-related symptoms. **Evidence Report/Technology Assessment (Summary)**, Rockville, n. 120, p. 1-6, 2005.
- NIH. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 142, n. 12 (Pt 1), p. 1003-13, 2005.
- OH, S. M.; CHUNG, K. H. Estrogenic activities of *Ginkgo biloba* extracts. **Life Sciences**, Amsterdam, v. 74, n. 11, p. 1325-35, 2004.

- OSBORNE, C. K.; ZHAO, H.; FUQUA, S. A. Selective estrogen receptor modulators: structure, function, and clinical use. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 18, n. 17, p. 3172-86, 2000.
- PANAY, N. Integrating phytoestrogens with prescription medicines--a conservative clinical approach to vasomotor symptom management. **Maturitas**, Limerick, v. 57, n. 1, p. 90-4, 2007.
- PANG, J. L.; RICUPERO, D. A.; HUANG, S. et al. Differential activity of kaempferol and quercetin in attenuating tumor necrosis factor receptor family signaling in bone cells. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 71, n. 6, p. 818-26, 2006.
- PIE, J. E.; PARK, J. H.; PARK, Y. H. et al. Effect of genistein on the expression of bone metabolism genes in ovariectomized mice using a cDNA microarray. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, Stoneham, v. 17, n. 3, p. 157-64, 2006.
- POWER, K. A.; WARD, W. E.; CHEN, J. M. et al. Genistein alone and in combination with the mammalian lignans enterolactone and enterodiol induce estrogenic effects on bone and uterus in a postmenopausal breast cancer mouse model. **Bone**, Elmsford, v. 39, n. 1, p. 117-24, 2006.
- POWLES, T. Isoflavones and women's health. **Breast Cancer Research**, London, v. 6, n. 3, p. 140-2, 2004.
- PRESTWOOD, K. M. The search for alternative therapies for menopausal women: estrogenic effects of herbs. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 88, n. 9, p. 4075-6, 2003.
- PROUILLET, C.; MAZIERE, J. C.; MAZIERE, C. et al. Stimulatory effect of naturally occurring flavonols quercetin and kaempferol on alkaline phosphatase activity in MG-63 human osteoblasts through ERK and estrogen receptor pathway. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 67, n. 7, p. 1307-13, 2004.
- RICE, S.; WHITEHEAD, S. A. Phytoestrogens and breast cancer--promoters or protectors? **Endocrine-Related Cancer**, Bristol, v. 13, n. 4, p. 995-1015, 2006.
- SENKUS-KONEFKA, E.; KONEFKA, T.; JASSEM, J. The effects of tamoxifen on the female genital tract. **Cancer Treatment Reviews**, Amsterdam, v. 30, n. 3, p. 291-301, 2004.
- SETCHELL, K. D.; LYDEKING-OLSEN, E. Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from in vitro and in vivo, human observational, and dietary intervention studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 78, n. 3 (Suppl), p. 593S-609S, 2003.
- SINGH, M. N.; STRINGFELLOW, H. F.; PARASKEVAIDIS, E. et al. Tamoxifen: important considerations of a multi-functional compound with organ-specific properties. **Cancer Treatment Reviews**, Amsterdam, v. 33, n. 2, p. 91-100, 2007.
- SKIBOLA, C. F.; SMITH, M. T. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. **Free Radical Biology & Medicine**, New York, v. 29, n. 3-4, p. 375-83, 2000.
- SOBRAC. **Consenso da SOBRAC – Associação Brasileira de Climatério – Terapêutica Hormonal na Peri e na Pós-Menopausa**. 2004. Disponível em: <<http://www.menopausa.org.br/profissionais/imagens/consenso-SOBRAC-miolo.pdf>> Acesso em: 25 de junho de 2009.
- SPRITZER, P. M.; WENDER, M. C. O. Terapia hormonal na menopausa: quando não usar. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 51, n. 7, p. 1058-63, 2007.
- STRAUSS, L.; SANTTI, R.; SAARINEN, N. et al. Dietary phytoestrogens and their role in hormonally dependent disease. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 102-103, p. 349-54, 1998.
- TEMPFER, C. B.; BENTZ, E. K.; LEODOLTER, S. et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. **Fertility and Sterility**, New York, v. 87, n. 6, p. 1243-9, 2007.
- USPSTF. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 142, n. 10, p. 855-60, 2005.
- WATTEL, A.; KAMEL, S.; MENTAVERRI, R. et al. Potent inhibitory effect of naturally occurring flavonoids quercetin and kaempferol on in vitro osteoclastic bone resorption. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 65, n. 1, p. 35-42, 2003.
- WU, J. M.; ZELINSKI, M. B.; INGRAM, D. K. et al. Ovarian aging and menopause: current theories, hypotheses, and research models. **Experimental Biology and Medicine**, Basel, v. 230, n. 11, p. 818-28, 2005.
- WUTTKE, W.; JARRY, H.; BECKER, T. et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? **Maturitas**, Limerick, v. 44 (Suppl 1), p. S9-20, 2003.