



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

O papel do farmacêutico no aconselhamento da suplementação alimentar em mulheres na menopausa em Portugal

[The role of the pharmacist in counseling on dietary supplementation for menopausal women in Portugal]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Ana Carolina Lopes Oliveira

Orientadores:

Professora Doutora Cristina Maria San Román Gomes de Pina

Professora Doutora Maria João Coelho

Janeiro 2025

O papel do farmacêutico no aconselhamento da suplementação alimentar em mulheres na menopausa em Portugal

The role of the pharmacist in counseling on dietary supplementation for menopausal women in Portugal

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Ana Carolina Lopes Oliveira

Orientadores:

Professora Doutora Cristina Maria San Román Gomes de Pina

Professora Doutora Maria João Coelho

Janeiro 2025

"Menopause is a natural biological transition marked by the cessation of menstruation, bringing physical, emotional, and hormonal changes that significantly impact women's health and quality of life."

Agradecimentos

Esta dissertação representa bem mais do que a conclusão de um mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas, simboliza também uma superação pessoal e o acreditar que com esforço e determinação tudo é possível. Gostaria assim, de agradecer a todos, que de alguma forma, permitiram que a alcançasse.

Agradeço à Professora Doutora Cristina Maria San Román Gomes de Pina, minha orientadora, e à Doutora Maria João Coelho, minha coorientadora, pelas sugestões e correções imprescindíveis feitas durante a orientação e escrita desta dissertação.

Um especial agradecimento à Universidade Fernando Pessoa por me ter dado a oportunidade de terminar e concretizar esta etapa da minha vida, estagnada no tempo.

Aos meus pais, Manuel Lopes Monteiro e Zaida de Oliveira Catrocho pelo apoio incondicional para alcançar os meus objetivos e o meu sucesso pessoal. É com profunda gratidão que reconheço o esforço, as palavras de incentivo e a presença constante. Sem eles, nada teria sido possível e alcançável.

À minha irmã, Janete Lopes Oliveira, e ao meu cunhado, Nuno André Fernandes, pelo total apoio com amor, carinho e amizade.

Ao meu namorado, Pedro Miguel Diniz e Silva, pela paciência, apoio e sábias palavras.

Aos meus colegas da faculdade e amigos pelo companheirismo, pelo espírito de ajuda e principalmente pela estima.

E por último, mas não menos importante, aos colegas de trabalho que partilharam momentos de desespero, angústia e alegria, a minha sincera gratidão.

Resumo

O aumento da procura de suplementos alimentares e a mudança de paradigma quanto à menopausa coloca o farmacêutico numa posição de grande importância aquando o seu aconselhamento. O uso racional dos suplementos e o conhecimento sobre os vários estádios da menopausa pode aliviar de forma direta a saúde geral da mulher e consequentemente a sua qualidade de vida. A menopausa está associada a mudanças hormonais que afetam física e emocionalmente a mulher podendo causar sintomas como ondas de calor, suores noturnos, alterações de humor, diminuição da densidade óssea e aumento do risco cardiovascular. Com o aumento da esperança média de vida, a mulher moderna pode passar um terço da sua vida em menopausa o que a incita a procurar intervenções que promovam a qualidade de vida/saúde a longo prazo aliviando sintomas e prevenindo doenças associadas. É aqui que entra em grande parte o aconselhamento farmacêutico, uma vez que tal como os medicamentos, os suplementos também têm, além de benefícios, contraindicações específicas. Poderemos considerar alguns suplementos como: vitaminas do complexo B e D, magnésio e cálcio; fitoestrogénios - soja e linhaça; ómega-3. Contudo, a sua utilização concomitante ou em excesso pode ser contra indicada. Assim, um excesso de vitamina D e cálcio pode levar a problemas renais e cardíacos, ou, por exemplo, a toma indevida de isoflavonas de soja pode mimetizar o estrogénio levando a históricos de neoplasia na mama. O papel do farmacêutico torna-se importante porque vai além da recomendação de suplementos, sendo um apoio integral para a segurança e eficácia no seu uso no que respeita à avaliação das necessidades da mulher, seleção de suplementos adequados, orientação sobre riscos e efeitos colaterais, atenção às interações medicamentosas e o acompanhamento contínuo. Esta tese de revisão narrativa tem como objetivo principal, o estudo dos suplementos alimentares que têm maior comercialização em Portugal para mulheres na menopausa e o papel do farmacêutico no seu aconselhamento contribuindo assim para a sua melhoria da qualidade de vida e aumentando a confiança nas farmácias como parte de um sistema de saúde integrado. Nesta tese de revisão narrativa a metodologia aplicada baseou-se na pesquisa e leitura de artigos científicos dos últimos dez anos nas bases de dados PubMed, b-On, Embase, Scielo, ScienceDirect. Os critérios para a inclusão de artigos foram: presença dos descritores utilizados no título ou no resumo, artigos publicados em língua inglesa, espanhol e portuguesa, e artigos publicados entre janeiro de 2014 e dezembro de 2024. Os critérios de exclusão foram: artigos que não tenham o texto disponibilizado na íntegra e artigos que não estivessem relacionados com a temática

Palavras chave: Menopausa, suplementos alimentares, farmacêutico, mulher, aconselhamento, riscos, reações adversas, efeitos terapêuticos.

Abstract

The increasing demand for dietary supplements and the paradigm shift regarding menopause place the pharmacist in a position of great importance when providing guidance. The rational use of supplements and knowledge about the various stages of menopause can directly improve women's overall health and, consequently, their quality of life. Menopause is associated with hormonal changes that physically and emotionally affect women, potentially causing symptoms such as hot flashes, night sweats, mood swings, decreased bone density, and an increased risk of cardiovascular diseases.

With rising life expectancy, modern women may spend up to one-third of their lives in menopause, which prompts them to seek interventions that promote long-term health and quality of life by alleviating symptoms and preventing associated diseases. This is where pharmaceutical counseling plays a crucial role, as, like medications, supplements also have specific contraindications in addition to their benefits. Some supplements worth considering include B-complex and D vitamins, magnesium, calcium, phytoestrogens (such as soy and flaxseed), and omega-3. However, their concomitant use or excessive intake can be contraindicated. For example, an excess of vitamin D and calcium can lead to kidney and cardiac problems, while inappropriate use of soy isoflavones may mimic estrogen, potentially increasing the risk of breast neoplasia in predisposed individuals. The pharmacist's role extends beyond recommending supplements, providing comprehensive support to ensure their safe and effective use. This involves assessing women's needs, selecting appropriate supplements, providing guidance on risks and side effects, monitoring drug interactions, and offering continuous follow-up. This narrative review aims to study the most commercially available dietary supplements for menopausal women in Portugal and examine the pharmacist's role in their counseling. The ultimate goal is to contribute to improving women's quality of life while enhancing trust in pharmacies as part of an integrated healthcare system. In this narrative review thesis, the methodology applied was based on the research and reading of scientific articles from the last ten years in the databases PubMed, b-On, Embase, Scielo, and ScienceDirect. The inclusion criteria for articles were: the presence of the descriptors used in the title or abstract, articles published in English, Spanish, or Portuguese, and articles published between January 2014 and December 2024. The exclusion criteria were: articles without full-text availability and articles unrelated to the subject matter.

Keywords: Menopause, dietary supplements, pharmacist, women, counseling, risks, adverse reactions, therapeutic effects.

Índice Geral

Resumo	ix
Abstract.....	xi
Índice de Tabelas	xv
Lista de Abreviaturas.....	xvii
1. Introdução.....	1
2. Desenvolvimento	3
2.1. Metodologia.....	3
2.2. Menopausa.....	3
2.2.1. Fases da menopausa.....	4
2.2.2. Sinais e sintomas.....	5
2.2.3. Necessidades nutricionais	7
2.3. Suplementos alimentares na menopausa	9
2.3.1. Fitoestrógenos - Soja e isoflavonas de soja (S-equol)	11
2.3.2. Nutracêuticos	13
2.3.3. Vitaminas e Minerais	13
2.3.4. Ácidos Gordos e Antioxidantes	14
2.3.5. Fitoterápicos e Probióticos.....	15
2.3.6. Outros suplementos alimentares	16
2.3.7. Riscos e efeitos adversos da toma concomitante com medicamentos	17
2.3.8. Suplementos alimentares comercializados em Portugal.....	19
2.4. O papel do farmacêutico no aconselhamento	21
3. Conclusão	23
4. Sugestões de estudos futuros	25
6. Referências Bibliográficas.....	28

Índice de Tabelas

Tabela 1 - <i>Dose diária recomendada de compostos presentes nos suplementos alimentares para a menopausa.....</i>	10
Tabela 2 - <i>Suplementos alimentares para a menopausa disponíveis em Portugal.....</i>	19

Lista de Abreviaturas

ABCG2 - Cassete de ligação à adenosina trifosfato subfamília G membro 2 (do inglês ATP binding cassette subfamily G member 2)

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroides

BCRP - Proteína de resistência ao cancro da mama (do inglês breast cancer resistance protein)

CA-AKG - Alfa-cetoglutarato de cálcio (do inglês calcium alpha-ketoglutarate)

DGAV - Direção-Geral da Alimentação e Veterinária

ER α - Recetor α de estrogénios (do inglês estrogen receptor α)

ER β - Recetor β de estrogénios (do inglês estrogen receptor β)

GABA - Ácido gama-aminobutírico (do inglês gamma-aminobutyric acid)

GnRH - Hormona libertadora de gonadotrofina (do inglês gonadotropin-Rreleasing hormone)

LDL - Lipoproteínas de baixa densidade

NAD⁺ - Nicotinamida adenina dinucleotídeo

NLRP3 - Domínio pirina da família NLR contendo 3 (do inglês NLR family pyrin domain containing 3)

NMN - Mononucleotídeo de nicotinamida

S-equol - 4', 7-isoflavandiol

1. Introdução

A menopausa representa um marco importante na vida de uma mulher, é uma fase natural (biológica) e está associada a mudanças hormonais que a afetam física e emocionalmente. Na última década, a menopausa começou a ganhar especial relevância, devido ao aumento da esperança média de vida e na preocupação em melhorar a qualidade de vida pós-menopausa (Crema et al., 2017). Esta transição pré, peri, pós-menopáusicas afeta várias dimensões da saúde feminina tanto no seu bem-estar psicológico como sexual e, com a redução de estrogénios natural desta fase, causa também mudanças fisiológicas que podem motivar o aparecimento de sintomas vasomotores, afrontamentos, problemas musculares e esqueléticos, doenças cardiovasculares, diminuição da densidade óssea, atrofia da mama e da pele, alterações do sono e vaginite atrófica (Perone et al., 2019). Estudos recentes corroboram também efeitos psicossociais e a necessidade de mudança de paradigma cultural (Pinheiro & Costa, 2020).

Com o aumento da procura de suplementos alimentares como alternativa natural para o alívio dos sintomas e melhoria da saúde em geral e o declínio das terapias hormonais devido aos riscos associados tornou-se preponderante o aconselhamento farmacêutico. Vários estudos avaliaram a eficácia e a segurança de alguns nutracêuticos e fitoestrógenos, como isoflavonas de soja, na melhoria dos sintomas da menopausa e foram considerados úteis na redução da frequência e da gravidade das ondas de calor, bem como da melhoria de outros sintomas associados à menopausa (Khapre et al., 2022; Rattanatantikul et al., 2022).

O mercado mundial de suplementos alimentares tem ganho nos últimos 50 anos destaque com a diversidade exponencial e é imprescindível disciplinar a oferta de forma a que o consumidor obtenha a informação e segurança, aquando a toma, adequadas. Desde 12 de julho de 2022, estes suplementos são regulamentados pela União Europeia ao abrigo da legislação alimentar (Decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de junho/DR).

No entanto, é importante notar que a qualidade e a composição dos suplementos alimentares podem variar e alguns podem não ser tão eficazes ou seguros quanto outros. Os farmacêuticos podem desempenhar um papel crucial no aconselhamento e fornecer informação precisa baseada em evidências sobre o uso apropriado desses suplementos,

O papel do farmacêutico no aconselhamento da suplementação alimentar em mulheres na menopausa em Portugal

incluindo possíveis interações farmacêuticas com medicamentos de uso diário ou mesmo interações entre estes suplementos (Chiba, 2023).

Esta revisão narrativa pretende explorar os suplementos alimentares destinados às mulheres na menopausa que têm maior comercialização em Portugal dando importância ao papel do farmacêutico no seu aconselhamento como parte de uma estratégia de cuidado para as mulheres nessa fase da vida.

2. Desenvolvimento

2.1. Metodologia

Nesta tese de revisão narrativa a metodologia aplicada baseou-se numa pesquisa e leitura de artigos científicos dos últimos dez anos (entre janeiro de 2014 e dezembro de 2024). A pesquisa bibliográfica foi efetuada entre setembro de 2024 e janeiro de 2025 recorrendo às seguintes palavras-chave em inglês: "Food supplements", "pharmaceutical", "menopause" "woman", "advice", "risks", "adverse reactions" e "therapeutic effect", combinadas com os operadores booleanos "AND" e "OR", nas bases de dados PubMed, b-On, Embase, Scielo, ScienceDirect. Os critérios para a inclusão de artigos foram: presença dos descritores utilizados no título ou no resumo, artigos publicados em língua inglesa, espanhol e portuguesa, e artigos publicados entre janeiro de 2014 e dezembro de 2024. Os critérios de exclusão foram: artigos que não tenham o texto disponibilizado na íntegra e artigos que não estivessem relacionados com a temática. Com esta metodologia foram encontrados 433 artigos e de acordo com os critérios propostos foram excluídos 303 artigos ficando para leitura integral de 130 artigos. Destes foram selecionados e incluídos 113 artigos atendendo à sua pertinência em relação ao tema.

2.2. Menopausa

A menopausa é um decurso fisiológico natural que coincide com o momento da última menstruação, após amenorreia de doze meses, correspondendo à cessação permanente de menstruação por redução da atividade endócrina dos ovários, fase folicular e, simultaneamente, pela redução da secreção de estrogénios, ocorrendo normalmente em mulheres entre os 45 e os 55 anos (Santoro et al., 2021).

Este processo marca o fim dos anos reprodutivos da mulher. Esta transição pode começar mais cedo em algumas mulheres e o aparecimento de sintomas associado a ela também pode variar de mulher para mulher (Gatenby & Simpson, 2024). O aparecimento da menopausa pode caracterizar-se como: menopausa fisiológica (no período esperado); menopausa tardia (após os 55 anos de idade); menopausa precoce (depois dos 40 anos e antes dos 45 anos); insuficiência ovárica prematura (antes dos 40 anos por doença autoimune ou fatores genéticos); e, menopausa iatrogénica (causada

por diversas etiologias, ou de origem genética, ou após quimioterapia, radioterapia, histerectomia, cirurgia ou embolização das artérias uterinas) (Patel & W, 2022).

Os sinais e sintomas da menopausa, na maioria das mulheres, são frequentes e estão associados a níveis de estrogénio reduzidos e à intensidade dos sintomas que, poderá variar, dependendo da sua duração. Como manifestações clínicas mais comuns, relacionadas com as perturbações geniturinárias, estão a secura vaginal, irritação e infeções recorrentes do trato urinário. Outros sintomas comuns incluem perturbações vasomotoras, afrontamentos, suores noturnos, alterações de humor, perturbações do sono, dores musculares e articulares e dores de cabeça e comprometimento cognitivo (Gandhi et al., 2016; Santoro et al., 2015; Santoro et al., 2021). A gravidade dos sintomas na menopausa pode variar e os distúrbios associados também podem levar à disfunção sexual e depressão (Perez-Herrezuelo et al., 2020).

O tratamento dos sintomas envolve terapias hormonais e não hormonais. A terapia hormonal da menopausa usando estrogénios, com ou sem progestogénio, é o tratamento mais eficaz para aliviar os sintomas moderados e graves. Contudo, existem tratamentos não hormonais que também podem ser eficazes para controlar sintomas específicos como alguns suplementos alimentares, terapias cognitivo-comportamentais e modificação de estilo de vida (Anagnostis et al., 2020; Stuenkel et al., 2015).

2.2.1. Fases da menopausa

O climatério é um estadio transitório entre a fase reprodutiva e não reprodutiva na vida de uma mulher, do qual fazem parte tanto a perimenopausa quanto a menopausa. Os níveis hormonais variam durante o climatério o que leva a alguns sintomas como afrontamentos, suores noturnos, alteração de humor, secura vaginal, irritabilidade e insónias. Além de mudanças hormonais esta fase também propicia o aumento do risco de doenças crónicas como osteoporose, doenças cardiovasculares e demência. Alguns fatores psicossociais como o stress podem ser um importante fator de risco para o desenvolvimento de sintomas no climatério. Existem escalas padronizadas para avaliar os sintomas do climatério, como o Índice de Kupperman, a Escala de Avaliação da Menopausa e o Questionário Específico de Qualidade de Vida na Menopausa (Sourouni et al., 2021).

O climatério, que abrange a pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa, é um período de transição hormonal na vida da mulher que pode causar diferentes sintomas como descrito acima.

- i. A pré-menopausa antecede a menopausa e é caracterizada pelo início do decréscimo da função ovárica e cuja duração é de 5 anos na maioria das mulheres.
- ii. Quanto à perimenopausa pode variar desde o início dos ciclos irregulares até um ano depois da última menstruação.
- iii. E, por fim, a pós-menopausa é a última fase e corresponde ao término da menstruação.

Estudos revelam que a prevalência do síndrome metabólico é maior em mulheres em pós-menopausa do que em mulheres em pré-menopausa, e que a terapia de reposição hormonal pode ter aí um impacto positivo. Além disso, a perimenopausa e a pós-menopausa estão associadas à maior prevalência de enxaquecas com elevada frequência em comparação com a pré-menopausa. Por fim, na perimenopausa há uma alteração neurológica com possíveis implicações na saúde cognitiva e mental da mulher (Weber et al., 2014; Yisma et al., 2017).

2.2.2. Sinais e sintomas

Os principais sinais e sintomas da menopausa incluem: sintomas geniturinários, como secura vaginal e infeções urinárias recorrentes; perturbações vasomotoras, como afrontamentos e suores noturnos; distúrbios do sono, irritabilidade e dificuldades de concentração; aumento do risco de doenças cardiovasculares e síndrome metabólica; implicações neurológicas como enxaquecas. A maioria das mulheres desconhece a gravidade e o impacto na qualidade de vida que esta fase acarreta e, por este motivo, é de extrema importância que esta seja abordada de forma individualizada tendo em conta a sua idade, preferências pessoais e perfil de risco (Gandhi et al., 2016; Kaunitz & Manson, 2015; Santoro et al., 2021).

No que diz respeito às perturbações genitourinárias, como as estruturas e as mucosas femininas são estrogénio-dependentes, tal como a uretra, a mucosa vaginal e a parte inferior da vagina facilmente se compreende que a diminuição do nível de estrogénios leva à atrofia vulvovaginal e a uma redução da secreção vaginal. Podemos também

referir o surgimento de incontinência urinária pela diminuição do pH vaginal devido à perda de *Lactobacillus sp* e diminuição da pressão ureteral (Cruz-Medel et al., 2024; Mohd Tohit & Haque, 2024). Em mulheres jovens, a flora vaginal é composta predominantemente por *Lactobacillus sp*. Durante o período reprodutivo a presença de estrogénio estimula um grande aporte de glicogénio às células epiteliais da vagina. Este glicogénio é metabolizado pelos *Lactobacillus sp* para formação de ácido láctico inibindo o crescimento de outras espécies bacterianas, principalmente patogénicas, contribuindo como principal mecanismo de defesa local (Muhleisen & Herbst-Kralovetz, 2016).

Quanto às alterações vasomotoras, são maioritariamente demonstrações cutâneas,. A mulher sente subitamente calor associado a palpitações e sudorese e, de seguida, calafrios, tremores e ansiedade. Estes sintomas são predominantes na parte superior do tronco, rosto e pescoço. A causa ainda não é completamente conhecida, mas os níveis reduzidos de estrogénios provocam um aumento de hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) levando ao aumento da libertação de gonadotrofinas. Este aumento altera a libertação de monoaminas (noradrenalina, dopamina e 5-hidroxitriptamina) que estimulam o centro termorregulador hipotalâmico e levam a um aumento da temperatura corporal. A exuberância dos sintomas varia de mulher para mulher dependendo do estilo de vida, genética, ambiente e parâmetros antropométricos, podendo estar ausentes ou manifestando-se de forma ligeira, moderada ou intensa (Nappi et al., 2023; Stute et al., 2022).

A ocorrência de sintomas vasomotores é um dos potenciais fatores que explicam os distúrbios do sono devido a afrontamentos e a suores noturnos que são constantes durante a noite. Contudo, a alteração dos níveis de progesterona e de estrogénios também pode ser outro motivo porque alguns estudos referem que a progesterona possui ação sedativa por estimular os recetores ácido gama-aminobutírico (GABA) e consequentemente os recetores benzodiazepínicos. Como é sabido, o GABA é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central e é responsável pela maioria dos efeitos sedativos. No caso do estrogénio, este poderá funcionar como agonista da serotonina, acetilcolina e da noradrenalina interferindo com o sono (Bruyneel, 2015; Lampio et al., 2016).

A impulsividade e ansiedade sentidas, podem ser explicadas por variações a nível hormonal. Os estrogénios em menor quantidade interferem diretamente com a atividade

da serotonina, dopamina e noradrenalina. Estes neurotransmissores estão envolvidos nas perturbações de humor descritas por algumas mulheres no climatério (Fidecicchi et al., 2024).

2.2.3. Necessidades nutricionais

Durante a menopausa as necessidades nutricionais das mulheres sofrem alterações significativas. A redução dos níveis de estrogénio pode aumentar o risco de problemas cardiovasculares e o aparecimento de osteoporose tornando essencial a ingestão adequada de cálcio e vitamina D. As alterações hormonais características desta fase podem levar a um aumento de peso e a mudanças na distribuição da gordura corporal, o que evidencia a importância de uma dieta equilibrada e de um consumo adequado de fibras, proteínas e gorduras saudáveis. A ingestão de antioxidantes, como vitamina C e E torna-se relevante devido ao potencial impacto na saúde cardiovascular e no envelhecimento celular. É crucial que as mulheres estejam cientes das mudanças e ajustem a dieta de acordo com as suas necessidades e que procurem um profissional de saúde para garantir uma tranquila transição sem acarretar problemas. O exercício físico também é importante para preservar a densidade óssea e promover a manutenção de peso saudável (Erdelyi et al., 2023; Silva et al., 2021).

2.3. Suplementos alimentares na menopausa

O mercado de suplementos para a menopausa em Portugal está alinhado com o das tendências globais de saúde e bem-estar. Os suplementos alimentares em Portugal são considerados produtos alimentares, não medicamentos e por isso não seguem as regulamentações farmacêuticas. Para a sua colocação no mercado, contrariamente aos medicamentos, apenas, deve ser feita uma comunicação à autoridade competente, a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e são desnecessários ensaios de segurança. Assim, os suplementos alimentares em Portugal são regulamentados como produtos alimentares, o quadro legal é incompleto (Graça et al., 2020; Gregorio et al., 2023).

Quanto a normas e diretrizes, em Portugal, os suplementos alimentares devem cumprir com os requisitos de segurança e qualidade, sendo obrigados a respeitar os limites máximos de vitaminas e minerais estabelecidos. Além disso, a rotulagem deve conter informações claras e precisas sobre a composição, doses recomendadas, instruções de utilização e potenciais riscos associados (Figueiredo et al., 2020).

O consumo de suplementos alimentares aumentou significativamente nos últimos anos. Globalmente o mercado estimado para os suplementos alimentares era 191,1 biliões de dólares em 2020 e a tendência é que tenha uma taxa de crescimento anual de 7% de 2023 a 2030 (Knapik et al., 2024).

Os suplementos alimentares mais usados incluem vitaminas, minerais e fitoterápicos como por exemplo a cimicífuga racemosa, extratos de pólen e outros produtos naturais (Thakkar et al., 2020).

Dos suplementos alimentares mais comumente recomendados, os utilizados para aliviar os sintomas da menopausa são: soja e isoflavonas de soja (S-equol), recomendado para reduzir significativamente os sintomas vasomotores (suores noturnos e afrontamentos); fitoestrógenos, com efeitos semelhantes aos estrogénios são eficazes no tratamento de sintomas urogenitais; e, nutracêuticos, suplementos que combinam nutrientes (Abdi et al., 2021; Lagari & Levis, 2014; Lee et al., 2017).

Não obstante, vitaminas e minerais desempenham um papel importante durante a transição da menopausa. A ingestão adequada de nutrientes essenciais como vitamina D, cálcio, vitamina C, vitaminas do complexo B (especialmente vitamina B6 e B12) e vitamina E demonstraram ser essenciais para as mulheres na menopausa (Erdelyi et al.,

2023; Lerchbaum, 2014). Contudo, também está descrito que algumas mulheres podem não sentir alívio significativo uma vez que a eficácia destes suplementos pode variar (Ray & Bail, 2023).

Quanto aos ácidos gordos e antioxidantes, o ómega-3 contribui para a prevenção de doenças cardiovasculares, cancro da mama e depressão e a coenzima Q10 pode ser essencial para mulheres que realizam terapia hormonal por ajudar a prevenir sintomas como fadiga e problemas cardiovasculares (Izadi et al., 2019).

Suplementos como o mononucleotídeo de nicotinamida (NMN), trans-resveratrol e o alfa-cetoglutarato de cálcio (Ca-AKG) também podem ser utilizados para alívio dos sintomas mas com cautela (Huang et al., 2022; Thaug Zaw et al., 2021).

É importante salientar que a eficácia destes suplementos pode variar de pessoa para pessoa, e é fundamental consultar um profissional de saúde antes de iniciar qualquer suplementação, para garantir a segurança e adequação às necessidades individuais (Dores et al., 2023).

Na tabela 1, de forma resumida, está descrita a dose diária recomendada presente nos suplementos alimentares comercializados para a menopausa.

Tabela 1 - Dose diária recomendada de compostos presentes nos suplementos alimentares para a menopausa

Artigo	Suplemento alimentar	DDR* (mg/dia)
(Chen & Chen, 2021; Khapre et al., 2022; Lee et al., 2017)	Isoflavonas de soja	40 a 75
(AnandaKumar et al., 2024; Aso, 2010; Liu et al., 2016)	S-equol	10 a 20
(Wylenzek et al., 2024)	Ómega-3 (EPA e DHA)	2000 a 4000
(Wakeman, 2021)	Vitamina D	0.008 a 0.02
(Mohapatra et al., 2022)	cimicífuga racemosa (extrato padronizado)	40
(Porri et al., 2021; Rondanelli et al., 2021; Schwalfenberg & Genuis, 2017)	magnésio	250-800

(Sivamaruthi et al., 2018)	probióticos	2.5x10 ⁹ a 5x10 ⁹ CFU
(Izadi et al., 2019; Sandhir et al., 2014)	Coenzima Q10	100
(Benjamin & Crews, 2024; Huang et al., 2022; Ma et al., 2024)	mononucleotídeo de nicotinamida	300-500
(Dzator et al., 2022; Thaung Zaw et al., 2021)	trans-resveratrol	150 a 250
(Sandalova et al., 2023)	alfa-cetoglutarato de cálcio	4500-6000
(Bounous et al., 2024; Genazzani et al., 2020)	Extratos de polen	320mg

*DDR - Dose diária recomendada

2.3.1. Fitoestrógenos - Soja e isoflavonas de soja (S-equol)

Os fitoestrogénios são compostos derivados de plantas com propriedades semelhantes ao estrogénio, tem ganho particular atenção em relação ao equilíbrio hormonal e à prevenção de doenças crónicas. Estudos recentes destacam o papel importantes destes compostos na saúde óssea e prevenção da osteoporose, imunidade e diversas outras aplicações terapêuticas. Aumentam a mineralização e estrutura óssea, reduzindo o risco de fraturas (Liu et al., 2024; Shanmugaloga & Shilpa, 2024).

Estes compostos têm efeitos imunomoduladores uma vez que influenciam a regulação das células imunitárias, diminuindo a inflamação e consequentemente o risco de desenvolver doenças autoimunes (Liu et al., 2024).

Como os fitoestrogénios interagem com os recetores de estrogénios (ER α e ER β), exibem efeitos antagonistas e agonistas dependendo da concentração no organismo (Wyse et al., 2022).

Não obstante, os fitoestrogénios apresentam inúmeros benefícios para a saúde mas os efeitos podem variar com base na bioquímica individual e na ingestão alimentar sendo sempre necessária a sua otimização (Sutrisno, 2022).

A soja é uma leguminosa rica em compostos fitoquímicos denominados isoflavonas que têm propriedades semelhantes às dos estrogénios. As principais isoflavonas da soja são a daidzeína, a genisteína e a gliciteína. A estrutura química das isoflavonas é um aspeto importante no que toca aos seus efeitos biológicos uma vez que apresenta um grupo

fenol que permite a sua ligação e ativação dos recetores de estrogénio. As isoflavonas podem existir em diferentes formas químicas, por exemplo, conjugadas com glicose, altamente polares e solúveis em água, ou formando agliconas ou genina, que as torna mais biodisponíveis. Pequenas diferenças estruturais afetam a atividade estrogénica (Krizova et al., 2019).

A soja e os seus compostos bioativos, como as isoflavonas, têm sido estudados e utilizados como opção para o alívio dos sintomas da menopausa. O S-equol, um metabolito da isoflavina daidzeína, demonstrou ser eficaz no alívio dos sintomas como ondas de calor e outros sintomas em mulheres pós-menopausicas por apresentar a capacidade de se ligar e ativar os recetores de estrogénio beta ER β . Além disso, demonstrou reduzir a reabsorção óssea, sugerindo uma alternativa para o tratamento de osteoporose e manutenção da saúde óssea. É importante referir que nem todas as mulheres menopausicas são capazes de produzir S-equol a partir das isoflavonas de soja sendo a sua suplementação uma opção benéfica (Chen & Chen, 2021; Hu et al., 2024).

Quanto ao perfil de segurança do S-equol, os efeitos adversos são diminutos. Os estudos de toxicidade de dose repetida de 14 a 90 dias realizados em ratos não demonstram efeitos adversos significativos. Além disso, a sua seletividade para os ER β oferece melhor perfil de segurança do que os compostos que interagem com os ER α (AnandaKumar et al., 2024; Hu et al., 2024).

O s-equol é um metabolito natural produzido por bactérias intestinais que também pode ser um produto de sintetizado, composto racémico misto, com igual perfil de segurança. Contudo, estudos relatam que as isoflavonas em mulheres pós-menopausa podem aumentar o risco de cancro do útero e de mama. Estes efeitos negativos podem depender de fatores como a idade, dose e duração da toma. O perfil geral de segurança ainda não é conclusivo, é necessário efetuar mais estudos. Alguns estudos relatam efeitos colaterais gastrointestinais leves mas nunca foi observado nenhum efeito grave (Yang et al., 2023; Yu et al., 2016).

As isoflavonas podem interagir com vários medicamentos e alterar a sua farmacocinética uma vez que tem a capacidade de modular enzimas e transportadores podendo aumentar ou diminuir a biodisponibilidade e eficácia de alguns medicamentos levando a efeitos adversos ou efeitos terapêuticos reduzidos. O risco aumenta com a ingestão prolongada e elevadas doses. Estão descritas na literatura interações

medicamentosas com medicamentos antivirais, levando à diminuição da sua absorção com o alprazolam, alterando a sua farmacocinética e levando a concentrações séricas elevadas e conseqüente sedação excessiva e com outros preparados com substratos do transportador BCRP/ABCG2. Medicamentos com um índice terapêutico estreito também devem ser tidos em conta (Ronis, 2016; Soyata et al., 2021; van Breemen et al., 2020).

2.3.2. Nutraceuticos

Um nutraceutico é um produto derivado de um alimento com efeitos fisiológicos ou medicinais benéficos para a saúde, tratando e prevenindo doenças. A definição difere de país para país e depende do contexto. Incluem vitaminas minerais, probióticos e outros compostos bioativos derivados de alimentos. São um conceito emergente e em evolução com potencial de desempenhar um papel importante no tratamento dos sintomas da menopausa (Santini et al., 2018).

Estudos realizados para avaliar a sua eficácia e segurança demonstram uma melhoria na qualidade de vida e alívio de diferentes sintomas, entre os quais, as alterações de humor, flutuações de temperatura corporal e disfunção sexual (De Franciscis et al., 2019; Villa et al., 2017).

As combinações de alguns suplementos nutraceuticos, incluindo ingredientes naturais como fitoestrogénios, antioxidantes, e outros compostos bioativos podem ter um impacto positivo nos sintomas da menopausa e das alterações metabólicas. Um ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado por placebo, onde participaram 120 mulheres na pós-menopausa, separadas em dois grupos: 60 receberam tratamento com o suplemento nutraceutico e 60 recebeu o placebo, durante 12 semanas. Este estudo demonstrou uma melhoria na qualidade de vida e na redução dos sintomas pós menopausicos (Rattanatantikul et al., 2022).

2.3.3. Vitaminas e Minerais

A deficiência de vitamina D é comum nas mulheres na menopausa e está associada à perda óssea e aumento do risco de osteoporose. A suplementação com vitamina D e cálcio demonstrou ser eficaz no aumento da densidade e conteúdo mineral ósseo. Além

disso, também pode influenciar positivamente outros sintomas ligados à menopausa como é o caso da perda de cabelo, alterações na pele e sintomas depressivos (Goluch-Koniuszy, 2016; Labronici et al., 2013).

A vitamina C também tem demonstrado ter benefícios durante os períodos pré-menopausa e menopausa. A vitamina E e a curcumina atuam na redução de biomarcadores do stress oxidativo e nos sintomas primários da menopausa (Farshbaf-Khalili et al., 2022).

A suplementação com magnésio para o tratamento dos sintomas da menopausa tem ganho alguns adeptos. Um estudo piloto descobriu que 800mg de óxido de magnésio por dia pode ser eficaz na redução dos calores repentinos da menopausa (Park et al., 2015). Além disso, o magnésio demonstrou desempenhar um papel importante na osteoporose uma vez que, as mulheres na pós menopausa com osteoporose, demonstraram ter níveis séricos de magnésio mais baixos em comparação com mulheres saudáveis na pós-menopausa (Rondanelli et al., 2021). O magnésio também pode ter um efeito protetor contra o cancro da mama pós-menopausa uma vez que a em proporção, uma maior quantidade de cálcio comparativamente à de magnésio foi associada a um maior risco. Assim, no caso da Sociedade Norte-Americana de Menopausa, por exemplo, encontra-se descrito que esta recomenda que as mulheres na menopausa mantenham a ingestão adequada de cálcio e magnésio bem como de outras vitaminas e minerais (Schwalfenberg & Genies, 2017).

2.3.4. Ácidos Gordos e Antioxidantes

A menopausa está associada a alterações no metabolismo dos ácidos gordos, mais especificamente, ómega-3, ómega-6, ómega-7 e ómega-9. Assim, dietas ricas em ácidos gordos poli e monoinsaturados podem ser benéficas (Abshirini et al., 2018).

Um estudo demonstrou que os óleos de peixe ricos em ómega-3 e antioxidantes como a vitamina E podem ajudar a melhorar o perfil lipídico e a reduzir os anticorpos anti-LDL em mulheres em menopausa. A deficiência de estrogénios pode levar a stress oxidativo e tal pode ser atenuado pela suplementação de antioxidantes. Além disso, a relação entre os fatores alimentares como ácidos gordos polinsaturados ómega-3 e soja e biomarcadores de risco de cancro da mama pode depender do estado em que se encontra a mulher em menopausa (Cervellati & Bergamini, 2016; El Habachi et al., 2014).

Quanto à coenzima Q10 as mulheres em menopausa apresentam níveis séricos significativamente mais baixos do que as mulheres em pré-menopausa. Assim, a suplementação pode melhorar os défices cognitivos e melhorar as funções mitocondriais. Em combinação com a vitamina E, demonstrou ter efeitos benéficos na homeostase da glicose, perfis lipídicos e biomarcadores inflamatórios em mulheres com síndrome de ovários policísticos, que está frequentemente associada à menopausa. A coenzima Q10 tem propriedades antioxidantes o que pode ajudar a reduzir as espécies reativas de oxigénio que contribuem para o stress oxidativo durante a menopausa. A combinação desta com outros nutrientes, como a vitamina D, tem um potencial benefício hormonal (Izadi et al., 2019; Sandhir et al., 2014).

2.3.5. Fitoterápicos e Probióticos

A cimicífuga racemosa (acteia ou erva-de-são-cristóvão) é uma planta utilizada para aliviar sintomas da menopausa, como ondas de calor, suores noturnos e alterações de humor, contudo existem algumas preocupações quanto à sua segurança, particularmente em relação ao cancro da mama, devido à suposta atividade estrogénica. Uma meta-análise concluiu que os extratos desta planta isolados ou em combinação com outras ervas podem ter efeito benéfico no metabolismo ósseo e ajudar a aliviar sintomas da perimenopausa. O estudo refere a eficácia e segurança da cimicífuga para sintomas da menopausa mas destaca a necessidade de mais pesquisas e monitorização cuidadosa especialmente em mulheres com histórico de cancro da mama (Mohapatra et al., 2022; Naser et al., 2022).

Cultivados a partir de espécies selecionadas de *Poaceae sp*, os extratos purificados de pólen resultam da combinação de extratos de pistilo (PI82) e de pólen (GC FEM), isto porque é necessário retirar a fração alergénica para segurança de mulheres potencialmente alérgicas. Estes extratos de pólen melhoram a sintomatologia vasomotora principalmente os afrontamentos e não têm atividade estrogénica nem contém fitoestrogénios. O seu mecanismo de ação é serotoninérgico *like*. Normalmente as formulações são associadas sempre à vitamina E. Não existe muita evidência sobre a segurança da utilização destes extratos, mas devido à ausência de efeito estrogénico poderá ser uma opção segura para mulheres com antecedentes de cancro de mamã. Além disso, os extratos purificados de pólen não inibem a CYP2D6 e por esse motivo

não interferem com o metabolismo do tamoxifeno (Bounous et al., 2024; Genazzani et al., 2020).

Quanto aos probióticos, especificamente as espécies *Lactobacillus sp*, foram indicadas porque poderão atenuar vários sintomas da menopausa como distúrbios do sono, ondas de calor e síndrome geniturinária. Os mecanismos de ação pelos quais os probióticos podem beneficiar uma mulher incluem a modulação da microbiota intestinal, a melhoria da saúde vaginal e a influência sobre os níveis hormonais e das vias neurológicas envolvidas nos sintomas da menopausa (Chen et al., 2022; Sivamaruthi et al., 2018). A flora vaginal, em mulheres saudáveis, é composta predominantemente de *Lactobacillus sp*. Estimuladas pela presença de estrogénios há um elevado aporte de glicogénio às células epiteliais vaginais, durante o período reprodutivo que é metabolizado pelos *Lactobacillus sp* para a formação de ácido láctico inibindo desta forma o crescimento de outras espécies bacterianas, por vezes patogénicas. Este mecanismo de defesa natural é importante para as mulheres em idade reprodutiva para as proteger contra vaginose bacteriana e vulvovaginites. Na vaginose bacteriana há uma proliferação de *Gardnerella vaginalis* e de outros microrganismos anaeróbios. Ao produzirem ácidos orgânicos, os *Lactobacillus sp* mantêm o pH local entre 3,8 e 4,2, o que inibe a proliferação de *Gardenerella vaginalis* (pH de proliferação entre 6 e 5). Um outro mecanismo importante de defesa no que respeita aos *Lactobacillus sp* é a sua capacidade de produzirem peróxido de hidrogénio e bacteriocinas. Como são capazes de oxidar hidratos de carbono por via metabólica produzindo como produto final peróxido de hidrogénio que se acumula se a peroxidase estiver ausente. O excesso de peróxido de hidrogénio inibe ou mata microrganismos anaeróbios catalase-negativos (Gupta et al., 2019).

2.3.6. Outros suplementos alimentares

O mononucleotídeo de nicotinamida (NMN) demonstrou benefícios na melhoria da quantidade de folículos e na redução dos sintomas da menopausa ao inibir a piroptose (tipo de morte celular programada associada a infeções por patógenos intracelulares) mediada por NLRp3 das células da teca ovariana. O NMN e o ribosídeo de nicotinamida são precursores de NAD⁺ e podem ser utilizados para aumentar os seus níveis o que pode ter benefícios em várias condições relacionadas com a idade e o envelhecimento,

destacando-se a menopausa. Vários estudos concluíram que a suplementação oral com NMN aumenta a sensibilidade à insulina em mulheres obesas ou com sobrepeso na pós-menopausa. Os ensaios clínicos também demonstraram que esta suplementação é bem tolerada, com efeitos adversos leves ou moderados e nenhum efeito grave contudo há lacunas quanto às dosagens seguras e eficazes a serem utilizadas. (Benjamin & Crews, 2024; Ma et al., 2024).

Alguns estudos investigaram os benefícios da suplementação com transresveratrol nas mulheres na pós-menopausa que por possuir propriedades antioxidantes semelhantes às dos estrogénios pode contribuir para o alívio da dor, com uma toma de duas vezes por dia de 75mg, a longo prazo (12 meses). Pode também melhorar biomarcadores de renovação óssea reduzindo o risco de osteoporose e melhorar a função cerebrovascular, cognição, humor, função física e bem-estar geral. As evidências disponíveis sugerem que a suplementação com trans-resveratrol pode ser uma abordagem promissora para melhorar a sintomatologia na menopausa e promover o envelhecimento saudável mas é necessário mais investigação para confirmar a sua segurança e eficácia a longo prazo (Bernadine Tiara et al., 2024; Dzator et al., 2022; Thaung Zaw et al., 2021).

Quando à utilização de alfa-cetoglutarato de cálcio (CA-AKG) alguns estudos revelam o seu benefício na melhoria dos sintomas em mulheres em pós-menopausa dado que possui propriedades antioxidantes e pode interferir no equilíbrio do azoto e amónia. Foi demonstrado que a sua suplementação melhora a massa óssea e reduz o risco de osteoporose (Li et al., 2023; Sandalova et al., 2023).

2.3.7. Riscos e efeitos adversos da toma concomitante com medicamentos

No que toca aos fitoestrogénios mais especificamente às isoflavonas de soja, podem interagir com anticoagulantes (varfarina) aumentando o risco de sangramento dado que as isoflavonas tem efeitos anticoagulantes leves. A toma concomitante com o tamoxifeno (utilizado no tratamento do cancro da mama) pode reduzir a eficácia deste medicamentos devido à semelhança estrutural dos fitoestrogénios com o estrogénio. Com anticoncepcionais hormonais ou com terapia de reposição hormonal a toma também é desaconselhada porque aumenta o efeito estrogénico (Soyata et al., 2021).

Quanto à vitamina D, é importante ter em conta se a doente toma diuréticos tiazídicos porque aumenta o risco de hipercalcemia devido à redução da excreção de cálcio ou

glicosídeos cardíacos como a digoxina uma vez que, níveis aumentados de cálcio podem elevar o risco de arritmias. A toma de corticosteroides pode diminuir a eficácia da vitamina D devido ao aumento da excreção renal de cálcio (Schwier & O'Neal, 2020; Wakeman, 2021).

Na suplementação com cálcio por reduzir a absorção dos bifosfonatos (alendronato, risedronato), é recomendado um intervalo de pelo menos duas horas entre as doses. Alguns antibióticos (quinolonas e tetraciclina) levam à formação de complexos com o cálcio. Quando há uso de levotiroxina (hormona sintética usada no tratamento de reposição hormonal) a toma do cálcio deve ser espaçada pelo menos quatro horas visto que este reduz a sua eficácia (Bailey et al., 2020; Kim et al., 2022).

O magnésio aumenta o efeito hipotensor dos bloqueadores de canais de cálcio (amlodipina) o que pode levar a tonturas e hipotensão. Como apresenta efeitos semelhantes aos do cálcio, a sua toma com antibióticos (tetraciclina e quinolonas) deve ser evitada porque pode haver formação de complexos estáveis não absorvíveis que levam à redução do efeito terapêutico. Deve ser evitada a sua toma com diuréticos poupadores de potássio (espirolactona) porque aumentam o risco de hipermagnesemia especialmente em doentes com insuficiência renal (Daniels et al., 2021; Porri et al., 2021).

Embora o S-equol seja bem tolerado, pode causar efeitos gastrointestinais como náuseas, flatulência ou diarreia e deve ser evitado em mulheres com histórico de cancro da mama dependente de estrogénios. A sua toma com tamoxifeno reduz a sua atividade terapêutica e não deve ser tomado quando a doente toma varfarina (AnandaKumar et al., 2024).

Quanto ao ómega-3, apesar de seguro, pode aumentar a possibilidade de hemorragias devido ao seu efeito anticoagulante leve e por isso deve ser utilizado com precaução em doentes que tomem varfarina, aspirina, heparina ou clopidogrel. Em doses elevadas, pode aumentar os níveis de LDL. Pode ocorrer um risco adicional de sangramento gástrico aquando há toma simultânea com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e, com hipertensores, pode intensificar o efeito da redução da tensão arterial (Wang et al., 2023; Wylenzek et al., 2024).

2.3.8. Suplementos alimentares comercializados em Portugal

Na tabela 2 estão descritos alguns suplementos alimentares disponíveis no mercado farmacêutico português para o alívio dos sintomas da menopausa (Fatela et al., 2021).

Tabela 2 - Suplementos alimentares para a menopausa disponíveis em Portugal

Composição	Dose (mg)	Nome comercial
Isoflavonas de soja	20	Menopace®
	40	Promensil®
	80	Promensil Forte®, Fisiogen®
	100	Estrofito Forte®, Menopace Plus®
Isoflavonas de soja + melatonina	100	Estrofito confort®
Isoflavonas de soja + bifidobacterium	100	Estrofito Forte Bio®
Isoflavonas de soja + extrato de magnólia + vitaminas	60	Estromineral Serena®
Isoflavonas de soja + cálcio + melatonina + magnésio + vitamina D, vitamina B6, B9 e B12 + ómega 3	54,5	Flavia Nocta®
Isoflavonas de soja + ómega 3 e 6 + complexo vitamínico	80	Estrofito Plus Vita®
Isoflavonas de soja + lúpulo + coenzima Q10 + vitaminas D + vitamina B6	100	Advancis Genipausa Forte®
Extratos de pólen + vitamina E	320	Femal one®
Lactobacillus reuteri (RC-14*) + Lactobacillus rhamnosus (GR-1*)	5x10 ⁹ UFC*	Floradela®
Probióticos Lab4® + Lactobacillus gasseri CUL-09 + arando vermelho + vitamina C + vitamina B6	12,5 mil milhões de bactérias ativas Lab4® e Lactobacillus gasseri CUL-09 (2,5 milhões de bactérias ativas)	Gut 4 Mulher®
Outros	Considerados suplementos vitamínicos de venda livre	

*UFC: unidades formadoras de colónias

2.4.O papel do farmacêutico no aconselhamento

O farmacêutico desempenha uma função central na orientação dos utentes sobre o uso responsável e consciente de suplementos alimentares destacando os benefícios, os riscos e as interações medicamentosas a eles associadas. Além disso, é importante esclarecer a importância da formação contínua dos farmacêuticos para garantir um aconselhamento baseado em evidência (Bukic et al., 2021; Medhat et al., 2020).

No entanto, a falta de regulamentação clara e formação contínua dos farmacêuticos sobre suplementos alimentares para a menopausa pode dificultar o aconselhamento seguro e eficaz. Um estudo, realizado em 2015, com mulheres em pós-menopausa, demonstrou que apenas 33,3% tinham conhecimentos para vivenciar esta etapa da vida, a maioria por orientação médica, e 26,6% afirmaram que desejariam ter tido orientações mais atempadamente. Para muitas mulheres esta fase da vida é desconhecida e aqui o apoio do farmacêutico é importante (Oliveira & Gonçalves, 2021).

Nesta revisão narrativa destacam-se cinco passos essenciais para o bom aconselhamento farmacêutico.

1. avaliar a necessidade e adequação da toma do suplemento; assim, dever-se-á avaliar os sintomas da menopausa e as necessidades nutricionais individuais do doente, como também verificar se os suplementos propostos são adequados e eficazes para o alívio da sintomatologia descrita pela utente, assim como ter em consideração as interações medicamentosas e contra indicações (De Franciscis et al., 2019).
2. orientar para o uso correto dos suplementos fornecendo informação sobre a posologia, forma de administração e duração do tratamento explicando benefícios e possíveis efeitos adversos dos suplementos e, de extrema importância, realçar a importância do uso responsável e sob orientação profissional dos suplementos (Thompson et al., 2017).
3. acompanhar os efeitos dos suplementos aconselhados e a evolução dos sintomas da menopausa para identificar possíveis reações adversas (Duralde et al., 2023).
4. é importante informar as utentes sobre as opções de suplementos alimentares disponíveis, esclarecer dúvidas e mitos sobre a sua utilização e incentivar sempre a adoção de um estilo de vida saudável incluindo alimentação equilibrada e atividade física, quarto lugar (Silva et al., 2021).

5. é importante haver comunicação entre médico e farmacêutico promovendo bem-estar e saúde das utentes que passam por esta fase da vida (Silva et al., 2021).

Os suplementos alimentares frequentemente aconselhados, para alívio dos sintomas da menopausa, como descrito anteriormente, incluem: fitoestrogénios (isoflavonas de soja); vitamina D; cálcio; magnésio; óleos de peixe (ómega-3); e, plantas medicinais como a cimifuga racemosa (black cohosh). São considerados seguros, mas podem interagir com outros medicamentos o que requer a atenção e o aconselhamento farmacêutico (De Franciscis et al., 2019; Swan & Alexander, 2024).

É sabido que aos suplementos alimentares não se pode conferir propriedades profiláticas de cura ou de tratamento de doenças mas, na verdade, são tomados com essa finalidade. Quanto à questão da automedicação, esta pode conduzir a alguns problemas porque está interligada à inadequada utilização ou aos efeitos adversos provenientes da toma concomitante de medicamentos, suplementos alimentares e alguns alimentos (Schindler et al., 2023).

O consumo atual exacerbado de vários suplementos alimentares leva à necessidade de orientação por parte do farmacêutico e este deve possuir conhecimento aprofundado sobre a fisiologia do envelhecimento e os impactos da menopausa no organismo feminino, bem como as necessidades nutricionais específicas desta fase. Além disso, é fundamental estar atualizado quanto à legislação e regulamentação dos suplementos alimentares em Portugal, compreender a classificação e categorização destes produtos e as evidências científicas relacionadas com o uso de suplementos na menopausa. Também é importante, para um aconselhamento eficaz, identificar potenciais interações medicamentosas e efeitos adversos garantindo assim a segurança e eficácia do tratamento das mulheres em menopausa (Berkowitz et al., 2021; Md & Kotta, 2024).

É importante ressaltar a importância da adequada nutrição durante a menopausa uma vez que está diretamente relacionada com a saúde física e emocional da mulher. Uma adequada ingestão de nutrientes contribui para a manutenção da densidade óssea, prevenção de doenças cardiovasculares e controle do ganho de peso comum nesta fase de vida. Portanto, é fundamental uma atenção especial à nutrição durante a menopausa e o aconselhamento farmacêutico contribui positivamente para a educação e promoção da qualidade de vida das mulheres em menopausa (Silva et al., 2021).

3. Conclusão

Embora os suplementos alimentares, incluindo fitoestrogénios, vitaminas e ácidos gordos ómega-3, sejam populares entre as mulheres na pós-menopausa, a sua eficácia continua a ser debatida exigindo uma reflexão cuidadosa por parte dos profissionais de saúde com destaque no farmacêutico.

Muitas mulheres tomam suplementos alimentares para aliviar sintomas de menopausa e muitas delas tomam regularmente. As evidências que sustentam a sua eficácia são muitas vezes insuficientes, a falta de validação clínica rigorosa suscita preocupações quanto à segurança e eficácia, sugerindo a necessidade de estudos mais abrangentes para orientar a sua utilização nos cuidados da menopausa.

O papel do farmacêutico no aconselhamento de suplementos alimentares durante a menopausa é crucial para garantir o seu uso seguro e eficaz. A menopausa é um período de transição marcado por alterações hormonais que podem levar a sintomas como alterações de humor, perda de massa óssea, ondas de calor entre outros. Os suplementos alimentares incluindo fitoestrogénios, cálcio, vitamina D, magnésio e ómega-3 podem desempenhar um papel importante na atenuação dos sintomas relacionados com a menopausa e promovem a melhoria da saúde em geral. No entanto, a utilização específica ou inadequada de alguns suplementos pode levar a interações medicamentosas, reações adversas e potencial risco de saúde. Aqui, o farmacêutico atua como conselheiro e perceptor, orientando quanto à escolha, dosagem, interação e compatibilidade dos suplementos com a condição clínica de cada mulher. A individualização do tratamento baseada em evidências científicas e diálogo aberto com a mulher em menopausa é crucial para maximizar os benefícios e minimizar os riscos. Para tal, é essencial que o farmacêutico mantenha uma formação contínua e acompanhe os avanços científicos e regulamentações específicas. Assim, poderão exercer o seu papel de forma ética, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida das mulheres durante a menopausa e fortalecendo a confiança nas farmácias como parte de um sistema de saúde integrado. Conclui-se que o aconselhamento farmacêutico, no que toca à suplementação alimentar durante a menopausa, não é somente um serviço de saúde, mas sim uma prática necessária para um cuidado integral, seguro e personalizado.

4. Sugestões de estudos futuros

Na realização desta revisão narrativa foi notória a lacuna e a falta de informação disponível sobre as mulheres portuguesas no que respeita ao uso de suplementos alimentares na menopausa. Assim, seria importante realizar um estudo transversal com questionários e amostra nacional representativa. Poder-se-ia avaliar o predomínio de sintomas na menopausa em mulheres portuguesas e as suas implicações, além de avaliar a toma de suplementos alimentares disponíveis no mercado português e o conhecimento sobre os mesmos por parte das mulheres portuguesas. Isto porque, é sabido que as alterações fisiológicas e os sintomas sentidos são influenciados por fatores como idade, raça/etnia e status socioeconómico.

Estudos sobre novos suplementos alimentares direcionados para as mulheres na menopausa também seriam relevantes.

6. Referências Bibliográficas

- Abdi, F., Rahnamaei, F. A., Roozbeh, N., & Pakzad, R. (2021). Impact of phytoestrogens on treatment of urogenital menopause symptoms: A systematic review of randomized clinical trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, *261*, 222-235. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.039>
- Abshirini, M., Siassi, F., Koohdani, F., Qorbani, M., Khosravi, S., Hedayati, M.,...Sotoudeh, G. (2018). Dietary total antioxidant capacity is inversely related to menopausal symptoms: a cross-sectional study among Iranian postmenopausal women. *Nutrition*, *55-56*, 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.04.014>
- Anagnostis, P., Bitzer, J., Cano, A., Ceausu, I., Chedraui, P., Durmusoglu, F.,...Rees, M. (2020). Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. *Maturitas*, *135*, 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.03.007>
- AnandaKumar, S. R., Handral, M., & Seekallu, S. (2024). Safety assessment of (S)-Equol: Subchronic toxicity study in Sprague Dawley Rats. *Toxicol Rep*, *13*, 101823. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2024.101823>
- Aso, T. (2010). Equol improves menopausal symptoms in Japanese women. *J Nutr*, *140*(7), 1386S-1389S. <https://doi.org/10.3945/jn.109.118307>
- Bailey, R. L., Zou, P., Wallace, T. C., McCabe, G. P., Craig, B. A., Jun, S.,...Weaver, C. M. (2020). Calcium Supplement Use Is Associated With Less Bone Mineral Density Loss, But Does Not Lessen the Risk of Bone Fracture Across the Menopause Transition: Data From the Study of Women's Health Across the Nation. *JBMR Plus*, *4*(1), e10246. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10246>
- Benjamin, C., & Crews, R. (2024). Nicotinamide Mononucleotide Supplementation: Understanding Metabolic Variability and Clinical Implications. *Metabolites*, *14*(6). <https://doi.org/10.3390/metabo14060341>
- Berkowitz, M. J., Thompson, C. K., Zibecchi, L. T., Lee, M. K., Streja, E., Berkowitz, J. S.,...Attai, D. J. (2021). How patients experience endocrine therapy for breast cancer: an online survey of side effects, adherence, and medical team support. *J Cancer Surviv*, *15*(1), 29-39. <https://doi.org/10.1007/s11764-020-00908-5>
- Bernadine Tiara, M., Wahidatur, R., Muhammad Daffa, N., Hervani, P., & Leny Silvia, F. (2024). Exploring Resveratrol Intervention in Managing Menopausal Symptoms: A Comprehensive Systematic Review of Clinical Trials. *Asian Journal of Health Research*, *3*(2), 171-182. <https://doi.org/10.55561/ajhr.v3i2.162>
- Bounous, V. E., Cipullo, I., D'Alonzo, M., Martella, S., Franchi, D., Villa, P.,...Ferrero, A. (2024). A prospective, multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial on purified and specific Cytoplasmic pollen extract for hot flashes in breast cancer survivors. *Gynecol Endocrinol*, *40*(1), 2334796. <https://doi.org/10.1080/09513590.2024.2334796>
- Bruyneel, M. (2015). Sleep disturbances in menopausal women: Aetiology and practical aspects. *Maturitas*, *81*(3), 406-409. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.017>
- Bukic, J., Kuzmanic, B., Rusic, D., Portolan, M., Mihanovic, A., Seselja Perisin, A.,...Modun, D. (2021). Community pharmacists' use, perception and

- knowledge on dietary supplements: a cross sectional study. *Pharm Pract (Granada)*, 19(1), 2251. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2021.1.2251>
- Cervellati, C., & Bergamini, C. M. (2016). Oxidative damage and the pathogenesis of menopause related disturbances and diseases. *Clin Chem Lab Med*, 54(5), 739-753. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0807>
- Chen, L. R., & Chen, K. H. (2021). Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci*, 22(6). <https://doi.org/10.3390/ijms22063212>
- Chen, Q., Wang, H., Wang, G., Zhao, J., Chen, H., Lu, X., & Chen, W. (2022). Lactic Acid Bacteria: A Promising Tool for Menopausal Health Management in Women. *Nutrients*, 14(21). <https://doi.org/10.3390/nu14214466>
- Chiba, T. (2023). Patients Are Using Dietary Supplement for the Treatment of Their Diseases without Consultation with Their Physicians and Pharmacists. *Pharmacy (Basel)*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/pharmacy11060179>
- Crema, I. L., Tilio, R. D., & Campos, M. T. d. A. (2017). Repercussões da Menopausa para a Sexualidade de Idosas: Revisão Integrativa da Literatura. *Psicologia: Ciência e Profissão*, 37(3), 753-769. <https://doi.org/10.1590/1982-3703003422016>
- Cruz-Medel, I., Rodrigues-de-Souza, D. P., & Albuquerque-Sendín, F. (2024). Comprehensive Analysis of Pelvic Asymmetries in Low Back Pain, Scoliosis, Post-Traumatic Pelvic Dysfunctions and Obstetric Changes: A Narrative Review Focused on Clinical Relevance. *Symmetry*, 16(10). <https://doi.org/10.3390/sym16101304>
- Daniels, M. S., Park, B. I., & McKay, D. L. (2021). Adverse Effects of Medications on Micronutrient Status: From Evidence to Guidelines. *Annu Rev Nutr*, 41, 411-431. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-120420-023854>
- De Franciscis, P., Colacurci, N., Riemma, G., Conte, A., Pittana, E., Guida, M., & Schiattarella, A. (2019). A Nutraceutical Approach to Menopausal Complaints. *Medicina (Kaunas)*, 55(9). <https://doi.org/10.3390/medicina55090544>
- Decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de Junho/DR.*
- Dores, A. R., Peixoto, M., Carvalho, I. P., Jesus, A., Moreira, F., & Marques, A. (2023). The Pharmacy of the Future: Pharmacy Professionals' Perceptions and Contributions Regarding New Services in Community Pharmacies. *Healthcare (Basel)*, 11(18). <https://doi.org/10.3390/healthcare11182580>
- Duralde, E. R., Sobel, T. H., & Manson, J. E. (2023). Management of perimenopausal and menopausal symptoms. *BMJ*, 382, e072612. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072612>
- Dzator, J. S. A., Howe, P. R. C., Coupland, K. G., & Wong, R. H. X. (2022). A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial of Resveratrol Supplementation for Prophylaxis of Hormonal Migraine. *Nutrients*, 14(9). <https://doi.org/10.3390/nu14091763>
- El Habachi, N. M., Maklad, H. M., Sharara, G. M., Allam, E. A., & Fawzy, E. M. (2014). A comparative study between the effect of 17- β estradiol and antioxidants combination on some menopausal changes in oophorectomised rats. *Middle East Fertility Society Journal*, 19(4), 303-313. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2014.02.003>
- Erdelyi, A., Palfi, E., Tuu, L., Nas, K., Szucs, Z., Torok, M.,...Varbiro, S. (2023). The Importance of Nutrition in Menopause and Perimenopause-A Review. *Nutrients*, 16(1). <https://doi.org/10.3390/nu16010027>

- Farshbaf-Khalili, A., Ostadrahimi, A., Mirghafourvand, M., Ataei-Almanghadim, K., Dousti, S., & Iranshahi, A. M. (2022). Clinical Efficacy of Curcumin and Vitamin E on Inflammatory-Oxidative Stress Biomarkers and Primary Symptoms of Menopause in Healthy Postmenopausal Women: A Triple-Blind Randomized Controlled Trial. *J Nutr Metab*, 2022, 6339715. <https://doi.org/10.1155/2022/6339715>
- Fatela, A., Neves, A. R., Couto, D., Arteiro, D., Águas, F., Geraldes, F.,...Ramos, V. (2021). Consenso Nacional Menopausa 2021. 2021, 189-196. <https://doi.org/https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/10/Consenso-Nacional-Menopausa-2021.pdf>
- Fidecicchi, T., Giannini, A., Chedraui, P., Luisi, S., Battipaglia, C., Genazzani, A. R.,...Simoncini, T. (2024). Neuroendocrine mechanisms of mood disorders during menopause transition: A narrative review and future perspectives. *Maturitas*, 188, 108087. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2024.108087>
- Figueiredo, A., Costa, I. M., Fernandes, T. A., Goncalves, L. L., & Brito, J. (2020). Food Supplements for Weight Loss: Risk Assessment of Selected Impurities. *Nutrients*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/nu12040954>
- Gandhi, J., Chen, A., Dagur, G., Suh, Y., Smith, N., Cali, B., & Khan, S. A. (2016). Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 215(6), 704-711. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.045>
- Gatenby, C., & Simpson, P. (2024). Menopause: Physiology, definitions, and symptoms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 38(1), 101855. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101855>
- Genazzani, A., Panay, N., Simoncini, T., Depypere, H., Mueck, A., Egarter, C.,...Palacios, S. (2020). Purified and specific cytoplasmic pollen extract: a non-hormonal alternative for the treatment of menopausal symptoms. *Gynecol Endocrinol*, 36(3), 190-196. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1722994>
- Goluch-Koniuszy, Z. S. (2016). Nutrition of women with hair loss problem during the period of menopause. *Prz Menopauzalny*, 15(1), 56-61. <https://doi.org/10.5114/pm.2016.58776>
- Graça, P., Gregório, Maria J., & Freitas, Maria da G. (2020). A Decade of Food and Nutrition Policy in Portugal (2010–2020). *Portuguese Journal of Public Health*, 38(2), 94-118. <https://doi.org/10.1159/000510566>
- Gregorio, J., Tavares, P., & Alves, E. (2023). Pharmacists' Perceptions on Nutritional Counseling of Oral Nutritional Supplements in the Community Pharmacy: An Exploratory Qualitative Study. *Pharmacy (Basel)*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/pharmacy11020078>
- Gupta, S., Kakkar, V., & Bhushan, I. (2019). Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog*, 136, 103696. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103696>
- Hu, Y. C., Huang, T. C., Huang, L. W., Cheng, H. L., Hsieh, B. S., & Chang, K. L. (2024). S-Equol Ameliorates Menopausal Osteoarthritis in Rats through Reducing Oxidative Stress and Cartilage Degradation. *Nutrients*, 16(14). <https://doi.org/10.3390/nu16142364>
- Huang, P., Zhou, Y., Tang, W., Ren, C., Jiang, A., Wang, X.,...Gong, A. (2022). Long-term treatment of Nicotinamide mononucleotide improved age-related diminished ovary reserve through enhancing the mitophagy level of granulosa cells in mice. *J Nutr Biochem*, 101, 108911. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108911>

- Izadi, A., Ebrahimi, S., Shirazi, S., Taghizadeh, S., Parizad, M., Farzadi, L., & Gargari, B. P. (2019). Hormonal and Metabolic Effects of Coenzyme Q10 and/or Vitamin E in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, *104*(2), 319-327. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01221>
- Kaunitz, A. M., & Manson, J. E. (2015). Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol*, *126*(4), 859-876. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001058>
- Khapre, S., Deshmukh, U., & Jain, S. (2022). The Impact of Soy Isoflavone Supplementation on the Menopausal Symptoms in Perimenopausal and Postmenopausal Women. *J Midlife Health*, *13*(2), 175-184. https://doi.org/10.4103/jmh.jmh_190_21
- Kim, K. J., Kim, M. S., Hong, N., Bae, J. H., Kim, K. J., Kim, N. H.,...Kim, S. G. (2022). Cardiovascular risks associated with calcium supplementation in patients with osteoporosis: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, *8*(6), 568-577. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab054>
- Knapik, J. J., Trone, D. W., Steelman, R. A., Farina, E. K., & Lieberman, H. R. (2024). *Longitudinal Changes in Dietary Supplement Use among United States Military Personnel: The US Military Dietary Supplement Use Study*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39125426>
- Krizova, L., Dadakova, K., Kasparovska, J., & Kasparovsky, T. (2019). Isoflavones. *Molecules*, *24*(6). <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>
- Labronici, P. J., Blunck, S. S., Lana, F. R., Esteves, B. B., Franco, J. S., Fukuyama, J. M., & Pires, R. E. S. (2013). Vitamina D e sua relação com a densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa. *Revista Brasileira de Ortopedia*, *48*(3), 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.rbo.2012.07.004>
- Lagari, V. S., & Levis, S. (2014). Phytoestrogens for menopausal bone loss and climacteric symptoms. *J Steroid Biochem Mol Biol*, *139*, 294-301. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.12.002>
- Lampio, L., Saaresranta, T., Engblom, J., Polo, O., & Polo-Kantola, P. (2016). Predictors of sleep disturbance in menopausal transition. *Maturitas*, *94*, 137-142. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.10.004>
- Lee, H., Choue, R., & Lim, H. (2017). Effect of soy isoflavones supplement on climacteric symptoms, bone biomarkers, and quality of life in Korean postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Nutr Res Pract*, *11*(3), 223-231. <https://doi.org/10.4162/nrp.2017.11.3.223>
- Lerchbaum, E. (2014). Vitamin D and menopause--a narrative review. *Maturitas*, *79*(1), 3-7. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.06.003>
- Li, T., Liu, J., Liu, K., Wang, Q., Cao, J., Xiao, P.,...Lei, X. (2023). Alpha-ketoglutarate ameliorates induced premature ovarian insufficiency in rats by inhibiting apoptosis and upregulating glycolysis. *Reprod Biomed Online*, *46*(4), 673-685. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.01.005>
- Liu, C., Niu, Y., Jin, J., Ulita, S. A., Lin, Y., Cong, J.,...Yang, J. (2024). Elucidating the immunomodulatory effects of phytoestrogens and their groundbreaking applications in transplantation medicine. *Int Immunopharmacol*, *143*(Pt 1), 113220. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113220>
- Liu, Z. M., Ho, S. C., Chen, Y. M., Xie, Y. J., Huang, Z. G., & Ling, W. H. (2016). Research protocol: effect of natural S-equol on blood pressure and vascular function--a six-month randomized controlled trial among equol non-producers of postmenopausal women with prehypertension or untreated stage 1

- hypertension. *BMC Complement Altern Med*, 16, 89. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1065-5>
- Ma, Y., Nong, W., Zhong, O., Liu, K., Lei, S., Wang, C.,...Lei, X. (2024). Nicotinamide mononucleotide improves the ovarian reserve of POI by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis of ovarian granulosa cells. *J Ovarian Res*, 17(1), 236. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01534-w>
- Md, S., & Kotta, S. (2024). Advanced drug delivery technologies for postmenopausal effects. *J Control Release*, 373, 426-446. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.07.038>
- Medhat, M., Sabry, N., & Ashoush, N. (2020). Knowledge, attitude and practice of community pharmacists towards nutrition counseling. *Int J Clin Pharm*, 42(6), 1456-1468. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01106-0>
- Mohapatra, S., Iqbal, A., Ansari, M. J., Jan, B., Zahiruddin, S., Mirza, M. A.,...Iqbal, Z. (2022). Benefits of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for Women Health: An Up-Close and In-Depth Review. *Pharmaceuticals (Basel)*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/ph15030278>
- Mohd Tohit, N. F., & Haque, M. (2024). Breaking the Cycle: Addressing Period Poverty as a Critical Public Health Challenge and Its Relation to Sustainable Development Goals. *Cureus*, 16(6), e62499. <https://doi.org/10.7759/cureus.62499>
- Muhleisen, A. L., & Herbst-Kralovetz, M. M. (2016). Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*, 91, 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>
- Nappi, R. E., Siddiqui, E., Todorova, L., Rea, C., Gemmen, E., & Schultz, N. M. (2023). Prevalence and quality-of-life burden of vasomotor symptoms associated with menopause: A European cross-sectional survey. *Maturitas*, 167, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.09.006>
- Naser, B., Castelo-Branco, C., Meden, H., Minkin, M. J., Rachon, D., Beer, A. M., & Pickartz, S. (2022). Weight gain in menopause: systematic review of adverse events in women treated with black cohosh. *Climacteric*, 25(3), 220-227. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1973993>
- Oliveira, J. G. d., & Gonçalves, K. A. M. (2021). Climatério e menopausa: orientações do farmacêutico e o impacto na saúde da mulher. *Research, Society and Development*, 10(14). <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i14.22327>
- Park, H., Qin, R., Smith, T. J., Atherton, P. J., Barton, D. L., Sturtz, K.,...Loprinzi, C. L. (2015). North Central Cancer Treatment Group N10C2 (Alliance): a double-blind placebo-controlled study of magnesium supplements to reduce menopausal hot flashes. *Menopause*, 22(6), 627-632. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000374>
- Patel, B., & W, S. D. (2022). Menopause review: Emerging treatments for menopausal symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 81, 134-144. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.10.010>
- Perez-Herrezuelo, I., Aibar-Almazan, A., Martinez-Amat, A., Fabrega-Cuadros, R., Diaz-Mohedo, E., Wangensteen, R., & Hita-Contreras, F. (2020). Female Sexual Function and Its Association with the Severity of Menopause-Related Symptoms. *Int J Environ Res Public Health*, 17(19). <https://doi.org/10.3390/ijerph17197235>
- Perone, G. A., Ferraz, T. M. M., Pinheiro, V. A., & Jeneral, R. B. R. (2019). Percepção das mulheres no climatério em relação à sexualidade, à prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e à qualidade da assistência pelos profissionais da

- saúde. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, 21(2), 77-82. <https://doi.org/10.23925/1984-4840.2019v21i2a7>
- Pinheiro, F., & Costa, E. (2020). Menopause: Predictors of Marital Satisfaction. *Psicologia, Saúde & Doença*, 21(02), 322-342. <https://doi.org/10.15309/20psd210208>
- Porri, D., Biesalski, H. K., Limitone, A., Bertuzzo, L., & Cena, H. (2021). Effect of magnesium supplementation on women's health and well-being. *NFS Journal*, 23, 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.nfs.2021.03.003>
- Rattanatantikul, T., Maiprasert, M., Sugkraroek, P., & Bumrungpert, A. (2022). Efficacy and Safety of Nutraceutical on Menopausal Symptoms in Post-Menopausal Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Diet Suppl*, 19(2), 168-183. <https://doi.org/10.1080/19390211.2020.1853648>
- Ray, C. R., & Bail, J. R. (2023). Use of dietary supplements to alleviate vasomotor symptoms among menopausal women. *Women's Healthcare: A Clinical Journal for NPs*, 11(2), 35-41. <https://doi.org/10.51256/whc042335>
- Rondanelli, M., Faliva, M. A., Tartara, A., Gasparri, C., Perna, S., Infantino, V.,...Peroni, G. (2021). An update on magnesium and bone health. *Biometals*, 34(4), 715-736. <https://doi.org/10.1007/s10534-021-00305-0>
- Ronis, M. J. (2016). Effects of soy containing diet and isoflavones on cytochrome P450 enzyme expression and activity. *Drug Metab Rev*, 48(3), 331-341. <https://doi.org/10.1080/03602532.2016.1206562>
- Sandalova, E., Goh, J., Lim, Z. X., Lim, Z. M., Barardo, D., Dorajoo, R.,...Maier, A. B. (2023). Alpha-ketoglutarate supplementation and Biological agE in middle-aged adults (ABLE)-intervention study protocol. *Geroscience*, 45(5), 2897-2907. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00813-6>
- Sandhir, R., Sethi, N., Aggarwal, A., & Khera, A. (2014). Coenzyme Q10 treatment ameliorates cognitive deficits by modulating mitochondrial functions in surgically induced menopause. *Neurochem Int*, 74, 16-23. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2014.04.011>
- Santini, A., Cammarata, S. M., Capone, G., Ianaro, A., Tenore, G. C., Pani, L., & Novellino, E. (2018). Nutraceuticals: opening the debate for a regulatory framework. *Br J Clin Pharmacol*, 84(4), 659-672. <https://doi.org/10.1111/bcp.13496>
- Santoro, N., Epperson, C. N., & Mathews, S. B. (2015). Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 44(3), 497-515. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>
- Santoro, N., Roeca, C., Peters, B. A., & Neal-Perry, G. (2021). The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab*, 106(1), 1-15. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764>
- Schindler, F., Schinkoethe, T., Mahner, S., Kolben, T., Wuerstlein, R., Culmsee, C.,...Eggersmann, T. K. (2023). Clinical relevance of potential self-medication drug interactions in antineoplastic and immune-modulating therapy among online pharmacy customers. *Ther Adv Drug Saf*, 14, 20420986231188845. <https://doi.org/10.1177/20420986231188845>
- Schwalfenberg, G. K., & Genuis, S. J. (2017). The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. *Scientifica (Cairo)*, 2017, 4179326. <https://doi.org/10.1155/2017/4179326>

- Schwier, N. C., & O'Neal, K. (2020). Pharmacotherapeutic Management Strategies for Thyroid Disease-Induced Pericarditis. *Ann Pharmacother*, *54*(5), 486-495. <https://doi.org/10.1177/1060028019889065>
- Shanmugaloga, S., & Shilpa, P. N. (2024). Phytoestrogens: Unlocking the Power of Plant Based Estrogens. *Journal of Ayurveda and Integrated Medical Sciences*, *9*(6), 164-174. <https://doi.org/10.21760/jaims.9.6.25>
- Silva, T. R., Oppermann, K., Reis, F. M., & Spritzer, P. M. (2021). Nutrition in Menopausal Women: A Narrative Review. *Nutrients*, *13*(7). <https://doi.org/10.3390/nu13072149>
- Sivamaruthi, B. S., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2018). Influence of Probiotic Supplementation on Climacteric Symptoms in Menopausal Women-a Mini Review. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, *10*(6). <https://doi.org/10.22159/ijap.2018v10i6.29156>
- Sourouni, M., Zangger, M., Honermann, L., Foth, D., & Stute, P. (2021). Assessment of the climacteric syndrome: a narrative review. *Arch Gynecol Obstet*, *304*(4), 855-862. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06139-y>
- Soyata, A., Hasanah, A. N., & Rusdiana, T. (2021). Isoflavones in Soybean as a Daily Nutrient: The Mechanisms of Action and How They Alter the Pharmacokinetics of Drugs. *Turk J Pharm Sci*, *18*(6), 799-810. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2020.79106>
- Stuenkel, C. A., Davis, S. R., Gompel, A., Lumsden, M. A., Murad, M. H., Pinkerton, J. V., & Santen, R. J. (2015). Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, *100*(11), 3975-4011. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>
- Stute, P., Cano, A., Thurston, R. C., Small, M., Lee, L., Scott, M.,...Schultz, N. M. (2022). Evaluation of the impact, treatment patterns, and patient and physician perceptions of vasomotor symptoms associated with menopause in Europe and the United States. *Maturitas*, *164*, 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.06.008>
- Sutrisno, M. D. P. D. R. E. I. (2022). The Advantages and Disadvantages of Phytoestrogens. *Asian Journal of Health Research*, *1*(1). <https://doi.org/10.55561/ajhr.v1i1.23>
- Swan, A. M., & Alexander, I. M. (2024). Dietary Supplements for Vasomotor Symptoms of Perimenopause: An Updated Review. *The Journal for Nurse Practitioners*, *20*(2). <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2023.104873>
- Thakkar, S., Anklam, E., Xu, A., Ulberth, F., Li, J., Li, B.,...Tong, W. (2020). Regulatory landscape of dietary supplements and herbal medicines from a global perspective. *Regul Toxicol Pharmacol*, *114*, 104647. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104647>
- Thaung Zaw, J. J., Howe, P. R., & Wong, R. H. (2021). Long-term effects of resveratrol on cognition, cerebrovascular function and cardio-metabolic markers in postmenopausal women: A 24-month randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Nutr*, *40*(3), 820-829. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.08.025>
- Thompson, J. J., Ritenbaugh, C., & Nichter, M. (2017). Why women choose compounded bioidentical hormone therapy: lessons from a qualitative study of menopausal decision-making. *BMC Womens Health*, *17*(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s12905-017-0449-0>
- van Breemen, R. B., Chen, L., Tonsing-Carter, A., Banuvar, S., Barendolts, E., Viana, M.,...Bolton, J. L. (2020). Pharmacokinetic Interactions of a Hop Dietary

- Supplement with Drug Metabolism in Perimenopausal and Postmenopausal Women. *J Agric Food Chem*, 68(18), 5212-5220. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01077>
- Villa, P., Amar, I. D., Bottoni, C., Cipolla, C., Dinoi, G., Moruzzi, M. C.,...Lanzone, A. (2017). The impact of combined nutraceutical supplementation on quality of life and metabolic changes during the menopausal transition: a pilot randomized trial. *Arch Gynecol Obstet*, 296(4), 791-801. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4491-9>
- Wakeman, M. (2021). A Literature Review of the Potential Impact of Medication on Vitamin D Status. *Risk Manag Healthc Policy*, 14, 3357-3381. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S316897>
- Wang, J., Gaman, M. A., Albadawi, N. I., Salem, A., Kord-Varkaneh, H., Okunade, K. S.,...Abu-Zaid, A. (2023). Does Omega-3 Fatty Acid Supplementation Have Favorable Effects on the Lipid Profile in Postmenopausal Women? A Systematic Review and Dose-response Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther*, 45(1), e74-e87. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.12.009>
- Weber, M. T., Maki, P. M., & McDermott, M. P. (2014). Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 142, 90-98. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.06.001>
- Wylenzek, F., Buhling, K. J., & Laakmann, E. (2024). A systematic review on the impact of nutrition and possible supplementation on the deficiency of vitamin complexes, iron, omega-3-fatty acids, and lycopene in relation to increased morbidity in women after menopause. *Arch Gynecol Obstet*, 310(4), 2235-2245. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07555-6>
- Wyse, J., Latif, S., Gurusinghe, S., McCormick, J., Weston, L. A., & Stephen, C. P. (2022). Phytoestrogens: A Review of Their Impacts on Reproductive Physiology and Other Effects upon Grazing Livestock. *Animals (Basel)*, 12(19). <https://doi.org/10.3390/ani12192709>
- Yang, S., Zeng, Q., Huang, X., Liang, Z., & Hu, H. (2023). Effect of Isoflavones on Blood Lipid Alterations in Postmenopausal Females: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Adv Nutr*, 14(6), 1633-1643. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.09.008>
- Yisma, E., Eshetu, N., Ly, S., & Dessalegn, B. (2017). Prevalence and severity of menopause symptoms among perimenopausal and postmenopausal women aged 30-49 years in Gulele sub-city of Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Womens Health*, 17(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s12905-017-0484-x>
- Yu, J., Bi, X., Yu, B., & Chen, D. (2016). Isoflavones: Anti-Inflammatory Benefit and Possible Caveats. *Nutrients*, 8(6). <https://doi.org/10.3390/nu8060361>