

Terapia Não Hormonal para os Sintomas Climatéricos

Non-Hormonal Therapy for Climacteric Symptoms

Sônia Maria Rolim Rosa Lima ¹

Resumo

A terapia hormonal no período do climatério continua sendo o tratamento mais eficaz para os sintomas da peri e após a menopausa, dependente do hipostrogenismo decorrente da diminuição gradual e progressiva da produção de esteroides sexuais pelas gônadas. Para mulheres que não são candidatas à terapia hormonal devido a contraindicações ou preferência pessoal, é importante que os profissionais de saúde estejam bem informados sobre opções de tratamento não hormonais. Nesta análise ateros-emos nas indicações não hormonais para o tratamento dos sintomas vasomotores ou ondas de calor que constituem a queixa mais comum durante esse período.

Palavras-chave: Climatério, Menopausa, Sintomas vasomotores

Abstract

Hormone therapy during climacteric period remains the most effective treatment for peri- and postmenopausal symptoms, depending on the hypostrogenism resulting from the gradual and progressive decrease in sex steroid production by the gonads. For women who are not candidates for hormone therapy due to contraindications or personal preference, it is important that

healthcare professionals are well-informed about non-hormonal treatment options. In this analysis, we will focus on non-hormonal indications for the treatment of vasomotor symptoms or hot flashes, the most common complaint during this period.

Keywords: Climacteric, Menopause, Vasomotor symptoms

Introdução

A terapia hormonal no período do climatério (TH) continua sendo o tratamento mais eficaz para os sintomas da peri e após a menopausa, dependente do hipostrogenismo decorrente da diminuição gradual e progressiva da produção de esteroides sexuais pelas gônadas. Assim, deve ser considerada em mulheres dentro de 10 anos de seu último período menstrual ou com idade inferior a 60 anos.

As contraindicações para terapêutica hormonal tanto por via oral quanto transdérmica incluem: doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, tromboembolismo venoso prévio ou história pessoal ou alto risco de doença tromboembólica hereditária; doença hepática aguda ou alterações da função hepática; sangramento vaginal não esclarecido, histórico de câncer sensível ao estrogênio (incluindo o câncer de mama).

Para mulheres que não são candidatas à terapia hormonal devido a contraindicações ou preferência pessoal, é importante que os profissionais de saúde estejam bem informados sobre opções de tratamento não hormonais empregados para reduzir sintomas climatéricos; assim nossa ênfase deverá ser em produtos que, embasados em estudos epidemiológicos e clínicos, demonstrem eficácia e segurança.

Entende-se por Síndrome Climatérica o conjunto de sintomas e sinais que ocorrem no período do climatério destacando-se: os

1. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de São Paulo –São Paulo –SP –Brasil

Trabalho realizado: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de São Paulo –São Paulo –SP –Brasil

Autor correspondente: Sônia Maria Rolim Rosa Lima

Rua Dr. Cesário Mota Júnior, 112, Vila Buarque, São Paulo-SP, Brasil. CEP 01221-010

E-mail: lima@silber.com.br

sintomas vasomotores; a síndrome gênito urinária e as alterações músculo esqueléticas, além das irregulares menstruais que podem ocorrer no período de transição menopausal.¹

Nesta análise ater-nos-emos nas indicações não hormonais para tratamento dos Sintomas Vasomotores (SVM) ou ondas de calor (*hot flashes*) que constituem a queixa mais comum durante os períodos de transição menopausal e perimenopausa. Podem ocorrer em até 80% das mulheres embora a sua frequência possa variar de acordo com a cultura e a etnia. Vale salientar que muitas mulheres podem continuar sintomáticas mesmo após a interrupção da terapia hormonal convencional.

Antes de iniciarmos o tratamento devemos ter em mente as outras causas de ondas de calor incluindo doenças da tireoide; epilepsia; infecções; insulinooma; feocromocitoma; síndrome carcinoide; leucemia; tumores pancreáticos; doenças autoimunes; hipertensão arterial não controlada; tuberculose; linfomas; uso de tamoxifeno e raloxifeno.

Quando analisamos os diferentes trabalhos científicos podemos observar que não há relatos específicos sobre a classificação utilizada o que pode ser considerado um fator de confusão. Devemos assim considerar as queixas de ondas de calor: (1) Ausentes; (2) Leves: Não interfere nas atividades habituais; (3) Moderadas: Interfere um pouco nas atividades habituais (4) Graves: Tão incômodas que as atividades habituais não podem ser realizadas.

Dentre as terapias não hormonais, especificamente visando os sintomas vasomotores, há novas drogas que apresentam também boa resposta.

Didaticamente podemos dividir as opções não hormonais para o tratamento dos Sintomas Vasomotores em: Terapias Complementar; Alternativa, Convencional e Intervencionista.

MEDICINA COMPLEMENTAR (pode ser utilizada em conjunto com a Medicina Convencional)

Nesse Grupo estão a Acupuntura; a Yoga; a Meditação; a Terapia Cognitivo Comportamental; a Homeopatia; a Massagem Terapêutica; as Técnicas de relaxamento; as Quiropráticas; a Aromaterapia; a Ginástica; a Mudança do Etilo de Vida; a Hipnose, o emprego de Vitaminas e Minerais. Vale salientar que a Acupuntura pode ser também considerada como Terapia Alternativa.

Embora as mulheres sejam comumente orientadas a evitar os gatilhos que possam desencadear os SVM tais como: álcool, cafeína,

alimentos quentes e condimentados. Outras recomendações também consideradas como gatilhos: banhos ou duchas quentes, sauna, clima ou ambientes quentes, roupas de tecido sintético, lã ou seda, preferir algodão/linho e roupas frescas, roupas com gola alta e fechada. Recomendar banho fresco antes de dormir e uso de lençóis de algodão. Porém não há evidências de que tais conselhos sejam valiosos com relação à gravidade ou frequência da SVM.

Atividades como ioga, meditação, relaxamento e exercícios, vitaminas e minerais apresentam benefícios à saúde, mas também não demonstraram ser tratamentos eficazes para a SVM. Vale salientar que os exercícios físicos devem ser sempre recomendados visto apresentarem inúmeros outros benefícios a saúde, mas não especificamente, para redução dos SVM.

Outras recomendações sempre válidas: evitar o tabagismo: pregresso ou atual, visto que aumenta a ocorrência dos SVM, talvez pelo seu efeito no metabolismo do estrogênio; (extensivo também a fumante passiva); a redução do estresse por diferentes práticas utilizadas também tem sua indicação, pois a ansiedade aumenta a ocorrência, a frequência e a severidade das ondas calor.

Vale atenção para a Acupuntura reconhecida desde o ano de 1996 pela Associação Médica Brasileira como especialidade médica. De fato, sua eficácia é bem conhecida como forma de tratamento em diferentes áreas, particularmente na sintomatologia dolorosa de diversas etiologias, constituindo um dos tratamentos alternativos mais utilizados na prática médica. Em relação a sua eficácia no tratamento dos SVM a literatura ainda apresenta resultados conflitantes.²

Revisão sistemática³ que teve como objetivo analisar o papel das terapias alternativas para melhorar a qualidade de vida nas mulheres do período climatérico concluíram que: as melhores opções foram as intervenções dietéticas, a ioga, os exercícios, a acupuntura e a aromaterapia. Outros trabalhos incluíram também a hipnose.

A Terapia Cognitivo Comportamental, tem apresentado bons resultados, trabalho recente⁴ concluiu que a terapia cognitivo-comportamental pode ser eficaz na redução dos sintomas vasomotores e melhorar a disfunção sexual e a depressão recorrente em mulheres após a menopausa.

A respeito da MEDICINA ALTERNATIVA (utilizada no lugar da Medicina Convencional) damos destaque para os Fitomedicamentos aprovados pela ANVISA para o tratamento dos sintomas do climatério são eles os derivados do

Glycine max (L.) Merr (soja); o *Trifolium pratense* L. e a *Actaea racemosa* L. ou *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.^{5, 6} Devido as suas propriedades e mecanismo de ação aconselha-se o uso da *Actaea racemosa* L. para o tratamento das ondas de calor em mulheres com antecedentes de câncer de mama.

Fitoestrogênios são compostos com propriedades estrogênicas encontrados em plantas com atividade e estrutura química semelhante aos estrogênios naturais. Apresentam como característica a propriedade de se unir a receptores de estrogênio levando a indução de produtos gênicos específicos. Classificam-se em fenólicos, esteróides, saponinas e terpenóides. Entre os derivados fenólicos encontram-se as isoflavonas, lignanas, coumestanas, flavonóides, flavonona, calconas e flavonas. Dentre as isoflavonas destacam-se a daidzeína, genisteína, gliciteína, daidizina, glicitina, formononetina e biochanina A, e entre os derivados terpenóides a *Actaea racemosa* L. ou *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., que apresenta propriedades estrogênicas e dopaminérgicas.

Dentre os fitoestrogênios destacam-se as isoflavonas que são derivados fenólicos heterocíclicos, isto é, possuem em sua composição dois anéis fenólicos, um deles com radical hidroxila, que os torna capazes de se ligar aos receptores estrogênicos, exercendo atividade agonista e antagonista. São encontrados em grande quantidade na soja (*Glycine max* (L.) Merr) e seus derivados, e em plantas, entre as quais se destaca o *Trifolium pratense* L. Representam, na atualidade, os fitoterápicos mais estudados para o tratamento dos sintomas do climatério.

A forma química em que a isoflavona se apresenta tem importância capital em sua atividade biológica, em sua biodisponibilidade e mais tarde em seus efeitos fisiológicos. Há duas décadas foi demonstrada a importância da microflora intestinal nos efeitos metabólicos e na disponibilidade tanto das lignanas quanto das isoflavonas. Assim o uso de antibióticos, doenças intestinais, parasitoses, consumo de álcool, quantidade de fibras, gorduras e proteínas, podem influenciar em sua absorção.

Os principais fitoestrogênios presentes no *Glycine max* (L.) Merr são: genisteína, daidzeína e seus glicosídeos - genistina e daidizina respectivamente. Os fitoestrogênios derivados do *Trifolium pratense* L., são a daidzeína a genisteína e suas formas metiladas a formononetina e biochanina.

As isoflavonas apresentam maior afinidade pelo receptor estrogênico beta do que pelo alfa. Apresentam estrutura fenólica que constitui

pré-requisito para que se ligue ao receptor estrogênico. Entretanto devido ao fato de diferentes tecidos apresentarem diferentes concentrações de receptores alfa ou beta o potencial efeito dependerá do número de receptores e da sua capacidade de ligação.

Actaea racemosa L. ou *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. (CR) ou cimicífuga: Sua indicação para o tratamento dos sintomas do climatério é realizada em países europeus, principalmente na Alemanha. No Brasil foi aprovada para alívio dos sintomas do climatério, como rubor, fogachos, transpiração excessiva, palpitações, alterações do humor, ansiedade e depressão.

O desenvolvimento de produtos padronizados ocorrido no final da década de 80 estimulou a realização de trabalhos científicos em vários centros de pesquisa. O grande diferencial desses produtos é a característica de apresentarem uma substância marcadora que pode ser dosada e repetida nas várias amostras. No caso da cimicífuga, os marcadores são os triterpenos glicosídicos, principalmente a 27-deoxiacteína. Apresenta como principais classes químicas: triterpenos (cimifugosídeo, 26-deoxiacteína, acteína e cimigenol), alcaloides, taninos e ácidos fenólicos. A resposta do organismo deve-se a uma ação no SNC e não a uma ação hormonal direta nos órgãos periféricos.

Doses altas estão associadas a vertigens, tremores, bradicardia, queda da pressão arterial, náusea e ansiedade. Trabalhos envolvendo grande grupo de mulheres concluíram que, embora alguns efeitos colaterais tenham sido relatados, sua incidência foi baixa (5,4%) e 97% foram revertidos com facilidade sem interrupção do tratamento, podendo ser considerada uma medicação segura.

Os 60 anos desde o lançamento do primeiro produto fitoterápico derivado da *Actaea racemosa* L. ou *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. em estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram sua eficácia para alívio dos sintomas climatéricos, sendo licenciada como produto fitoterápico de qualidade que apresenta ações em regiões do SNC responsáveis pela termorregulação, humor e sono; podendo ser utilizada em mulheres sintomáticas na perimenopausa. Quanto a sua segurança: a *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. demonstrou que cumpre os requisitos regulamentares para sua utilização em tratamento a longo prazo, sendo segura em órgãos e tecidos sensíveis ao estrogênio como mama, útero ou tumores, não interferindo ou prejudicando a ação do tamoxifeno ou dos inibidores da aromatase e

não demonstrando hepatotoxicidade em estudos clínicos.⁷

Em relação ao tratamento medicamentoso para os sintomas vasomotores os mais bem estudados e com resultados positivos incluem:

-Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs): *Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina e Vilazodona.*

-Inibidores seletivos da recaptação da serotonina-noradrenalina (ISRSNs): *Venlafaxina, Desvenlafaxina, Duloxetina, Gabapentina, Oxibutinina* e outros medicamentos de ação central com destaque para o *Fezolinetant* (antagonista do receptor da neurocinina B recentemente aprovado para tratamento dos sintomas vasomotores. Essa opção foram as recomendadas no último “*The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel*”⁸

-Fezolinetant: antagonista da neurocinina 3 (NK3R) de primeira classe, aprovado pela FDA para o tratamento dos sintomas vasomotores decorrentes do hipostrogenismo. Sabe-se que o centro termorregulatório no hipotálamo é inervado pelos neurônios kisspeptina/neurocinina B/dynorphin (KNDy) que são estimulados pela neurocinina (NKB) e inibidos pelo estrogênio. Após a menopausa, com a diminuição do estrogênio a sinalização NKB é aumentada, resultando em ativação não regulamentada do neurônio KNDy com ocorrência dos sintomas vasomotores. Há relatos de melhora também nos distúrbios do sono quando comparadas com o placebo. Apresenta baixas taxas de eventos adversos (2%), incluindo anormalidades das enzimas hepáticas. Assim o FDA recomenda a aferição das enzimas hepáticas no início e a cada três meses durante os primeiros nove meses de terapia.^{9,10} A dose recomendada é de 45 mg/dia.

Novos antagonistas do NK3R estão sendo desenvolvidos entre eles o *Elinzanetant*. Tanto o *Fezolinetant* (Astellas) como o *Elinzanetant* (Bayer) possuem pesquisas avançadas, mas ainda não estão disponíveis no mercado brasileiro. A farmacêutica Astellas, responsável pelo primeiro fármaco, já apresentou o pedido de registro e espera a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o que ocorrerá muito brevemente. Com o nome comercial *Veozah* nos EUA, o *Fezolinetant* recebeu a aprovação da agência reguladora vinculada ao Departamento de Saúde dos

Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA), e já está disponível para venda. Por sua vez, o *Elinzanetant*, da Bayer, ainda sem nome comercial definido, já ultrapassou a última fase de testes, e deverá ser aprovado pela FDA prevista para setembro 2025.¹¹

ANTIDEPRESSIVOS: Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina - ISRS - e os Inibidores de Recaptação de Serotonina e Norepinefrina- ISRSNs

Atuam alterando a concentração central de serotonina e/ou norepinefrina. Estudos clínicos controlados por placebo têm sugerido que os agentes da família dos inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRSs) e os inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (ISRSNs) reduzem os fogachos em 50 a 60%. As doses recomendadas que seguem após a descrição de cada produto são utilizadas para tratamento das ondas de calor, podendo ser administradas doses mais elevadas quando há indicação específica para sintomas depressivos.^{8,12,13}

INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRS):

Paroxetina: considerada como a primeira escolha de ISRS/IRSN, uma vez que este é o único agente que recebeu aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para o tratamento de ondas de calor. As preparações de *Paroxetina* que se mostraram modestamente eficazes para ondas de calor incluem *Mesilato de Paroxetina* (7,5 mg/dia) e *Cloridrato de Paroxetina* (10 e 20 mg/dia). Tradicionalmente indicada para tratamento das síndromes depressivas com melancolia, episódios depressivos maiores ou severos, depressão recorrente e transtorno obsessivo-compulsivo. Pode ser utilizada também como adjuvante ou tratamento único da neuropatia diabética, da cefaleia crônica ou em transtornos da conduta alimentar. As reações adversas que podem ocorrer são: astenia, dor abdominal, palpitação, vasodilatação, sudorese, tonturas, insônia, sonolência, tremores, agitação, ansiedade, boca seca, náusea, vômitos. Doses Recomendadas: *Mesilato de Paroxetina* (7,5 mg/dia) e *Cloridrato de Paroxetina* (10 e 20 mg/dia).

As seguintes medicações têm seu uso considerado *off-label*, isto é não licenciada como a “prescrição de medicamentos ou de produtos correlatos para indicações, usos e finalidades

distintos daqueles constantes na bula aprovada pela autoridade sanitária competente”.

Citalopram: Trabalhos sugerem ser o a droga de primeira escolha de ISRS/IRSN. A dose ótima deste agente parece ser 20 mg, e os efeitos colaterais são mínimos e semelhantes aos dos outros ISRS/IRSN. Dose recomendada: 10 - 20mg/dia.

Sertralina e a Fluoxetina: Devido apresentarem respostas clinicamente modesta na redução da frequência e severidade dos sintomas damos preferências a outras opções.

Observação importante: *Para muitas mulheres com câncer de mama são prescritos antidepressivos para o tratamento de transtornos psiquiátricos comuns, tais como depressão ou ansiedade, ou para sintomas de instabilidade vasomotora. No entanto, a maioria dos antidepressivos, como muitos dos inibidores de recaptção de serotonina, têm propriedades de inibição do sistema enzimático do citocromo P450 na sua isoforma D6 (CYP2D6), que afeta o metabolismo do tamoxifeno para seu metabólito mais potente, o endoxifeno. Medicamentos que têm ação inibitória sobre o sistema enzimático hepático da CYP2D6 diminuem as concentrações plasmáticas do endoxifeno, e conseqüentemente, podem aumentar o risco de recidiva do câncer de mama. Quando há necessidade de prescrição de antidepressivos para mulheres que estão sendo tratadas com tamoxifeno, a opção terapêutica com menor influência sobre o metabolismo do tamoxifeno é a venlafaxina e a desvelafaxina. Deve-se notar que o efeito do CYP2D6 na eficácia do tamoxifeno é um assunto de controvérsia substancial, sem consenso no momento.*

INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NOREPINEFRINA- ISRS/ISNS:

Venlafaxina: Indicada para tratamento de síndromes depressivas de grau variável e transtornos obsessivo-compulsivo. As reações adversas que podem ocorrer são: náuseas, diarreias, erupções cutâneas, ansiedade, insônia, anorexia, nervosismo, confusão mental, secura na boca, astenia e cefaleia. Também podem ocorrer, a depender da dose, sonolência, constipação e disfunção sexual. Porém, geralmente a incidências dos sintomas é baixa (menos de 3%). Sugestão: iniciar com 37,5 mg/dia/ 7 dias, aumentando para 75 mg/dia após a primeira semana, para reduzir a incidência de náusea inicial. Vale lembrar que, quando houver o desejo de parar a terapia deve-se instruir a diminuir para 37,5 mg por

uma semana antes de parar completamente. Dose recomendada: 37,5 - 75mg/dia.

Desvenlafaxina: principal metabólito ativo da *Venlafaxina* com benefícios semelhantes para ondas de calor e um perfil de efeitos colaterais semelhante ao da *Venlafaxina*. Apresenta a vantagem do aumento da dose geralmente não é necessário, pois a variabilidade na conversão do precursor em fármaco ativo não é um fator. As mais comuns reações da droga foram náuseas, tonturas e insônia. Dose recomendada: 50 mg/dia.

ANTICONVULSIVANTES:

Gabapentina: Análogo do ácido gama-amino butírico usada no tratamento de epilepsia, neuralgia pós-herpética e neuropatia diabética dolorosa e enxaqueca. É utilizada também para tratamento dos sintomas vasomotores no climatério podendo ser prescritas para mulheres portadoras do câncer de mama; acredita-se que seu mecanismo de ação esteja relacionado a modulação dos canais de cálcio. Para as queixas de suores noturnos, aconselhamos a dose inicial de 100 mg uma hora antes de dormir aumentado 100 mg a cada três noites, no máximo até 900 mg melhorando assim a qualidade do sono, visto apresentar também efeito sedativo.

Pode ser associada a um antidepressivo, porém naquelas que optarem por trocar um antidepressivo para *Gabapentina*, aconselha-se manter o antidepressivo por mais duas semanas e diminuindo a dose antes de suspender abruptamente devido aos sintomas de abstinência da interrupção do antidepressivo, que o paciente pode atribuir inapropriadamente à *Gabapentina* recém-iniciada.

Os efeitos adversos mais referido foi cansaço, particularmente nos primeiros dias de uso, além de tontura, sonolência, palpitações, rush cutâneo e edema periférico. Dose recomendada: 300 - 900 mg/dia.

ANTI-HIPERTENSIVOS:

Clonidina: droga alfa-adrenérgica de ação central originalmente desenvolvida para tratamento da hipertensão arterial constitui um dos medicamentos mais antigos utilizados no tratamento não hormonal para as ondas de calor em mulheres com contraindicação para a TH. Seus efeitos colaterais são secura, secura na boca, tonturas, cefaleia, sonolência, distúrbios do sono, diarreia, fraqueza, náuseas, vômitos e parestesias. O seu exato mecanismo

de ação no alívio dos sintomas vasomotores é desconhecido, mas acredita-se que esteja relacionado à sua habilidade em reduzir a reatividade vascular. O sucesso do tratamento parece ser bem limitado. Dose recomendada: dose única diária, à noite de 0,075 mg.

A TERAPIA INTERVENCIONISTA

Consiste no bloqueio anestésico com bupivacaína do gânglio simpático estrelado (ou gânglio cervicotorácico) formado na maioria das vezes pela fusão do gânglio cervical inferior e do primeiro gânglio torácico. Localiza-se na sétima vértebra cervical, anterior ao seu processo transversal, posterior ao colo da primeira costela, logo acima da artéria subclávia e posteriormente à artéria vertebral.

Trata-se de procedimento invasivo, não isento de riscos, pouco utilizado para tratamento das ondas de calor, com escassez de trabalhos publicados com esse objetivo. Em todos os anos que temos com atendimento de mulheres no período do climatério não tivemos oportunidade de indicá-lo.

Financiamento: Essa pesquisa não recebeu nenhum tipo de apoio financeiro.

Referências

1. Lima SMRR; Botogoski SR; Reis BF. *Menopausa o que você precisa saber: abordagem prática e atual do período do climatério*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.760p
2. Li T, Zhang Y, Cheng Q, et al. Quantitative study on the efficacy of acupuncture in the treatment of menopausal hot flashes and its comparison with nonhormonal drugs. *Menopause*. 2021 Mar 15;28(5):564-572. doi: 10.1097/GME.0000000000001767
3. Aarshageetha P, Janci PRR, Tharani ND. Role of Alternate Therapies to Improve the Quality of Life in Menopausal Women: A Systematic Review. *J Midlife Health*. 2023 Jul-Sep;14(3):153-158. doi: 10.4103/jmh.jmh_222_22
4. Tamashiro LAD, Soares-Jr JM, Renno J, et al. Can cognitive behavioral therapy improve vasomotor symptoms and recurrent depression in postmenopausal women? *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2024 Aug 16;70(7):e20231791. doi: 10.1590/1806-9282.20231791
5. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Momento fitoterápico. *Farmacopeia Brasileira*. Brasília: ANVISA; 2016. 115p.
6. Lima SMRR. *Fitomedicamentos na prática médica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019. v. 1. 465p.
7. Henneicke-von Zepelin HH. 60 years of Cimicifuga racemosa medicinal products: Clinical research milestones, current study findings and current development. *Wien Med Wochenschr*. 2017. May;167(7-8):147-159. doi: 10.1007/s10354-016-0537-z
8. "The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023 Jun 1;30(6):573-590. doi: 10.1097/GME.0000000000002200.
9. Chavez MP, Pasqualotto E, Ferreira ROM, et al. Fezolinetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2024 Jun;27(3):245-254. doi: 10.1080/13697137.2024.2334083
10. Roberts MZ, Andrus MR. Fezolinetant: a novel nonhormonal therapy for vasomotor symptoms due to menopause. *Expert Opin Pharmacother*. 2024 Jun;25(9):1131-1136. doi: 10.1080/14656566.2024.2375039
11. Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, et al. Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated with Menopause: OASIS 1 and 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2024 Aug 22:e2414618. doi: 10.1001/jama.2024.14618.
12. Davis SR, Taylor S, Hemachandra C, et al. The 2023 Practitioner's Toolkit for Managing Menopause. *Climacteric*. 2023 Dec;26(6):517-536. doi: 10.1080/13697137.2023.2258783
13. Casper RF. Menopausal hot flashes. Em: Barbieri RL, Crowley, Jr WF. orgs. UpToDate. Acessado em 20 de setembro de 2024. <https://www.uptodate.com/contents/menopausal-hot-flashes>

Trabalho recebido: 21/11/2024

Trabalho aprovado: 11/08/2025

Trabalho publicado: 26/08/2025

Editor Responsável: Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor Chefe)