

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
PROGRAMA INTERINSTITUCIONAL DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FISIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

VANESSA DE SOUZA CASTRO

Efeito do extrato de *Dichrostachys glomerata* (forssk.)
Chiov. no peso corporal e em marcadores
cardiometabólicos em mulheres na pós-menopausa:
ensaio clínico randomizado, duplo cego

SÃO CARLOS -SP
2024

VANESSA DE SOUZA CASTRO

Efeito do extrato de *Dichrostachys glomerata* (forssk.)
Chiov. no peso corporal e em marcadores
cardiometabólicos em mulheres na pós-menopausa:
ensaio clínico randomizado, duplo cego

Dissertação apresentada ao Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, ao Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de São Carlos, para obtenção do título de mestre em ciências fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. Gerson Jhonatan Rodrigues

São Carlos-SP
2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Souza, Vanessa de

Efeito do extrato de *Dichrostachys glomerata* (Forssk.). Chiov. no peso corporal e em marcadores cardiometabólicos em mulheres na pós-menopausa: ensaio clínico randomizado, duplo cego / Vanessa de Souza -- 2024.

93f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Carlos, campus São Carlos, São Carlos Orientador (a): Gerson Jhonatan Rodrigues Banca Examinadora: Gerson Jhonatan Rodrigues, Patricia Correa Dias, Victor Fabricio

1. Menopausa. 2. Obesidade. 3. Fitoterapia.



Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Vanessa de Souza Castro, realizada em 26/02/2024.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Gerson Jhonatan Rodrigues (UFSCar)

Profa. Dra. Patricia Correa Dias (UNIMEP)

Prof. Dr. Victor Fabricio (UNOESTE)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas.

DEDICATÓRIA

Dedico ao meu filho João, pela companhia durante a execução deste trabalho, desde a gestação até seu primeiro ano.

AGRADECIMENTO

Agradeço à Deus, pela vida, pela criação, por definir caminhos e estabelecer limites em tudo, inclusive à sabedoria humana.

Ao meu marido Thiago, por acreditar e me apoiar de todas as formas e sempre.

Agradeço aos meus pais, pelo cuidado, amor e atos de serviços.

À amiga Sula, pelo auxílio fundamental nos últimos meses.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gerson J. Rodrigues, por toda a assistência e conhecimento compartilhado, por viabilizar todos os recursos para que a pesquisa fosse realizada, sempre solícito, prestativo e gentil.

À Profa. Dra. Patrícia Correa Dias, pelas aulas ministradas na pós-graduação, por todo apoio e incentivo técnico, sempre com muita leveza e empatia.

À cada professor do PIPGCF que impactou e solidificou meus conhecimentos com as aulas ministradas em suas disciplinas.

Ao Alexandre, pelos serviços e toda assistência junto à secretaria do programa.

À coordenadora profa. Dra. Heloisa Selistre, pela prorrogação concedida do prazo de defesa desta dissertação.

Ao gerente José Brito, e toda a equipe da clínica, que apoiou esta pesquisa, cedendo o espaço e a infraestrutura para sua realização.

À Dra. Paula Pezzatti e toda equipe da empresa Florien Fitoativos, pela doação dos insumos.

Às profas. Dras.: Patrícia, Renata e Ana, que compuseram a banca de qualificação e contribuíram expressivamente com o rumo deste trabalho.

Aos colegas de laboratório, Luis, Nayara, Camila, Rita e Jean por toda a ajuda e direção.

Aos professores da presente banca, pelo tempo que será dedicado neste trabalho, bem como as contribuições vindouras.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) pelo apoio financeiro concedido neste estudo.

“Quando nada acontece, há um milagre que não estamos vendo.”

Guimarães Rosa

RESUMO

A menopausa é um evento fisiológico em mulheres de meia-idade que marca o fim de seus anos reprodutivos, sendo definida como a cessação permanente da menstruação, considerando o mínimo de doze meses de amenorreia. Esse período é marcado por alterações hormonais que além de afetar a qualidade de vida, mostram-se relacionadas com as alterações cardiovasculares, ósseas, mudanças no metabolismo lipídico do tecido adiposo e na composição corporal. Portanto, há um risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, adiposidade abdominal, dislipidemias e maior probabilidade em satisfazer os critérios para síndrome metabólica. Os efeitos da terapia de reposição hormonal na saúde das mulheres na pós-menopausa ainda são bastante controversos e indicam aumento no risco para o câncer de mama. Diversos produtos fitoterápicos têm sido estudados e utilizados para o tratar as desordens metabólicas e controlar os sintomas presentes na menopausa. Sendo assim o principal objetivo desta pesquisa foi avaliar os efeitos do tratamento com *Dichrostachys glomerata* no peso corporal e nos marcadores cardiometabólicos em mulheres na pós-menopausa. Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, controlado, duplo-cego, realizado em uma clínica na zona leste de São Paulo- SP, no período de maio a setembro de 2022. Foram incluídas mulheres entre 45 e 65 anos de idade, em pós-menopausa, com IMC > 24,9kg/m². As participantes foram alocadas em dois grupos: o grupo tratado com o fitoterápico (n=12) recebeu, via oral, 2 cápsulas/dia contendo, em cada, 200 mg do extrato de *Dichrostachys glomerata* à 10% de polifenóis, o grupo tratado com o placebo (n=13) recebeu, via oral, 2 cápsulas/dia contendo, em cada, 200 mg de amido. Foram 12 semanas de intervenção constando de três momentos avaliativos (semana 0, semana 6 e semana 12) onde foram aplicados questionários que caracterizassem as informações epidemiológicas, a ingestão alimentar (recordatório de 24h) e os sintomas do climatério (índice de Kupperman); foram avaliados os parâmetros antropométricos (peso, altura e circunferência abdominal), a pressão arterial e coletados exames bioquímicos. O teste de Equações de Estimativas Generalizadas foi empregado para avaliar o efeito dos grupos, do tempo e da interação. Não foram encontrados efeito da intervenção sobre os parâmetros antropométricos, pressão arterial e marcadores bioquímicos. O tempo demonstrou melhora significativa da sintomatologia climatérica no grupo placebo. Concluímos que a administração de 400mg diários de *Dichrostachys glomerata* pode não ser superior ao placebo na redução do peso corporal e melhora dos marcadores cardiometabólicos em mulheres na pós-menopausa e com excesso de peso.

Palavras-chave: Menopausa. Metabolismo. Peso corporal. Fitoterapia.

ABSTRACT

Menopause is a physiological event in middle-aged women that marks the end of their reproductive years, defined as the permanent cessation of menstruation, considering a minimum of twelve months of amenorrhea. This period is marked by hormonal changes that, in addition to affecting the quality of life, are related to cardiovascular, skeletal, changes in the lipid metabolism of adipose tissue, and body composition. Therefore, there is an increased risk for the development of cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, abdominal adiposity, dyslipidemias, and a greater likelihood of meeting the criteria for metabolic syndrome. The effects of hormone replacement therapy on women's health in the post-menopausal period are still highly controversial and indicate an increased risk for breast cancer. Various herbal products have been studied and used to treat metabolic disorders and control symptoms present in menopause. Thus, the main objective of this research was to evaluate the effects of treatment with *Dichrostachys glomerata* on body weight and cardiometabolic markers in post-menopausal women. This is a randomized, controlled, double-blind clinical trial conducted in a clinic in the east zone of São Paulo-SP, from May to September 2022. Women between 45 and 65 years of age, post-menopausal, with BMI > 24.9kg/m² were included. Participants were divided into two groups: the group treated with the herbal product (n=12) received, orally, 2 capsules/day containing 200 mg of *Dichrostachys glomerata* extract at 10% polyphenols each, and the placebo group (n=13) received, orally, 2 capsules/day containing 200 mg of starch each. There were 12 weeks of intervention, with three evaluation moments (week 0, week 6, and week 12) where questionnaires were applied to characterize epidemiological information, dietary intake (24-hour recall), and climacteric symptoms (Kupperman index); anthropometric parameters (weight, height, and abdominal circumference), blood pressure, and biochemical tests were evaluated. The Generalized Estimating Equations test was used to evaluate the effect of groups, time, and interaction. No intervention effect was found on anthropometric parameters, blood pressure, and biochemical markers. Time demonstrated a significant improvement in climacteric symptomatology in the placebo group. We conclude that the administration of 400mg daily of *Dichrostachys glomerata* may not be superior to placebo in reducing body weight and improving cardiometabolic markers in post-menopausal women with overweight.

Keyword: Menopause. Metabolism. Body weight. Phytotherapy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Classificação do IMC das mulheres no início do estudo	46
Gráfico 2 - Diagnóstico para a síndrome metabólica no início e final do estudo	47
Gráfico 3 - Mudanças na circunferência abdominal	52
Gráfico 4 - Variação do peso e circunferência abdominal pós-intervenção	52
Gráfico 5 - Mudanças nos marcadores bioquímicos no início e final do estudo	56
Gráfico 6 - Classificação do IK de ambos os grupos ao longo das avaliações	58
Figura 1 - Desenho do estudo	36
Figura 2 - Diagrama Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)	43
Quadro 1 - Valores referenciais dos exames bioquímicos	40
Quadro 2 - Estudos clínicos anteriores que utilizaram <i>Dichrostachys glomerata</i>	59
Quadro 3 - Comparação dos testes estatísticos utilizados nos estudos com DG	61
Quadro 4 - Caracterização das formulações contendo <i>Dichrostachys glomerata</i> dos estudos anteriores	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e socioeconômica das participantes do estudo	44
Tabela 2 - Uso de tabaco e álcool da amostra	45
Tabela 3 - Idade da menarca e número de gestações	45
Tabela 4 - Nível de atividade física da amostra no início do estudo	46
Tabela 5 - Frequência da presença e tipo de doenças apresentadas pelas participantes do estudo	48
Tabela 6 - Frequência do uso de medicamentos pelas participantes no início do estudo	49
Tabela 7 - Correlação para número de gestações, circunferência abdominal e glicemia	50
Tabela 8 - Características antropométricas de ambos os grupos ao longo das três avaliações	51
Tabela 9 - Características de pressão arterial de ambos os grupos ao longo das três avaliações	53
Tabela 10 - Marcadores bioquímicos de ambos os grupos ao longo das avaliações	54
Tabela 11 - Ingestão calórica de ambos os grupos ao longo das avaliações	57
Tabela 12 - Índice de Kupperman de ambos os grupos ao longo das avaliações	57
Tabela 13 - Classificações de ambos os grupos no IK ao longo das avaliações	58

LISTA DE SIGLAS

AHA - American Heart Association
ALT - Alanina Aminotransferase
AST - Aspartato Aminotransferase
CAMS - Council of Affiliated Menopause Societies
CEP- Comitê de Ética em Pesquisa
CT - Colesterol Total
DCV - Doenças Cardiovasculares
DHEA - Dehidroepiandrosterona
DHEAS - Sulfato de Dehidroepiandrosterona
DHT - Diidrotestosterona
DM2 - Diabetes Mellitus Tipo 2
DP - Desvio Padrão
EROS - Espécies Reativas De Oxigênio
FSH - Hormônio Folículo Estimulante
GEE - Equações de Estimativas Generalizadas
GnRH - Hormônio Liberador de Gonadotrofina
HBA1C - Hemoglobina Glicada
HDL-c - Lipoproteína De Alta Densidade
IK - Índice de Kupperman
IMC - Índice de Massa Corporal
IMS - International Menopause Society
LDL-c - Lipoproteína De Baixa Densidade
LH - Hormônio Luteinizante
mTOR - Proteína Alvo Mecanístico Da Rapamicina
NAMS - Sociedade Norte-Americana de Menopausa
NCEP-ATP III - National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III
OMS - Organização Mundial da Saúde
PA - Pressão Arterial
PAD - Pressão Arterial Diastólica
PAI-1 - Inibidor-1 do Ativador do Plasminogênio
PAS - Pressão Arterial Sistólica
PCR - Proteína C Reativa
PMF - Período Menstrual Final
PoCA - Portal de Cursos Abertos
PPAR- γ - Proliferadores De Peroxissoma Tipo Gama
ReBEC - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
SHBG - Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais
SM - Síndrome Metabólica
T - Testosterona
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGL - Triglicerídeos

TRH - Terapia De Reposição Hormonal

VLDL - Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

WHI - Women's Health Initiative

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor que
=	Igual a
>	Maior que
≤	Menor ou igual
Kg	Quilogramas
Kg ²	Quilogramas por metro ao quadrado
m	Metro
mm ³	Milímetros cúbicos
mg/dL	Miligramas por decilitros
ml	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	TERMINOLOGIA DA MENOPAUSA	19
1.2	FISIOLOGIA DA MENOPAUSA	20
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	23
2.1	SINTOMATOLOGIA CLIMATÉRICA	23
2.2	OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA NA MENOPAUSA	24
2.3	TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL	26
2.4	OPÇÕES TERAPÊUTICAS NÃO HORMONAIS PARA A MENOPAUSA	29
2.5	DICHROSTACHYS GLOMERATA	30
2.6	OBJETIVOS	33
2.6.1	Objetivos Específicos	33
2.6.2	Objetivos Gerais	33
3	MATERIAIS E MÉTODOS	34
3.1	SITUAÇÃO ÉTICA	34
3.2	DELINEAMENTO DA PESQUISA	34
3.2.1	Critérios de Inclusão	34
3.2.2	Critérios de Exclusão	34
3.3	CÁLCULO AMOSTRAL	35
3.4	LOCAL	35
3.5	PROCEDIMENTOS	35
3.5.1	Recrutamento e Triagem	35
3.5.2	Coleta de Dados	36
3.6	QUESTIONÁRIOS E VARIÁVEIS DE ESTUDO	36
3.6.1	Questionário Epidemiológico	36
3.6.2	Recordatório Alimentar de 24h	37
3.6.3	Índice de Kupperman	37
3.6.4	Avaliação Antropométrica	37
3.6.5	Pressão Arterial	38
3.6.6	Análises Bioquímicas	38
3.7	INTERVENÇÃO	40
3.7.1	Tratamento com Dichrostachys Glomerata	40
3.7.2	Randomização e Alocação da Intervenção	41
3.8	ANÁLISE DE DADOS	42
4	RESULTADOS	43
4.1	CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E CLÍNICA DAS VOLUNTÁRIAS	44
4.2	EFEITO DA INTERVENÇÃO	50
5	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	59
5.1	ANÁLISES DOS MÉTODOS DE ESTUDOS ANTERIORES	60
5.2	PESO E CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL	63
5.3	PRESSÃO ARTERIAL	65
5.4	MARCADORES BIOQUÍMICOS	66
5.5	CALORIAS INGERIDAS	67
5.6	SINTOMAS DO CLIMATÉRIO	68

5.7	FATORES REPRODUTIVOS	69
5.8	LIMITAÇÕES DA PESQUISA	70
6	CONCLUSÕES	71
	REFERÊNCIAS	72
	APÊNDICE A - Questionário Epidemiológico	85
	ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	86
	ANEXO B - Recordatório de 24h	89
	ANEXO C - Questionário Índice de Kupperman	90
	ANEXO D - Certificado	91
	ANEXO E – Comparações <i>Post Hoc</i>	92

1 INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade, os primeiros filósofos e cientistas buscavam explicar os motivos pelos quais eventualmente uma mulher tornava-se amenorreica e estéril, já que homens mais velhos continuavam com o mesmo potencial de fertilidade (SINGH; KAUR; WALIA, 2002). Na idade antiga e idade média alguns autores constataram que mulheres vivenciavam sua última menstruação aos 40 ou 50 anos de idade (CABRAL, 2001). Aristóteles (384-322 a.C.), por exemplo, observou que a menstruação cessava aos 40 anos de idade. De fato, é possível encontrar os primeiros registros sobre a menopausa em referências bíblicas e pré-bíblicas (CABRAL, 2001).

Posteriormente, o século XVIII ficou conhecido como o “Século da Menopausa” onde surgem as primeiras publicações científicas sobre o tema, principalmente a partir de 1710, que foi o ano da primeira tese sobre o assunto, escrita por Simon Daniel Titus, na França. Até então a palavra menopausa não era usada, os autores tratavam como “transtornos oriundos do término da menstruação” (CABRAL, 2001)

O termo, originário das palavras gregas *men*, de mês, e *pauses*, de parada, foi cunhado em 1821 pelo médico francês Charles-Pierre-Louis de Gardanne, mas foi Edward Tilt considerado o pioneiro da área por seus 50 anos de pesquisas e contribuições (STRANGE, 2000). A partir daí a menopausa deixa de ser vista como um processo natural e recebe concepções negativas, sendo sinônimo de doença, velhice avançada, condição indesejável, além de receber termos médicos depreciativos como “insuficiência genital”, “consequência patológica”, “crise” e “idade crítica” (STRANGE, 2000).

Atualmente a menopausa é entendida como um evento fisiológico em mulheres de meia-idade e marca o fim de seus anos reprodutivos (NELSON, 2008). É definida como a cessação permanente da menstruação, considerando o mínimo de doze meses em amenorreia (GREENDALE; LEE; ARRIOLA, 1999). Ocorre de forma natural pelo processo de envelhecimento, mas a menopausa pode ser induzida por remoção cirúrgica dos ovários, radiação ou tratamentos quimioterápicos (ZHU; LIEW; LIU, 2016). A forma natural decorre basicamente da atresia fisiológica dos folículos primordiais e da influência e participação do eixo

hipotálamo-hipófise (LUI FILHO et al., 2015).

Em relação à idade média de ocorrência da menopausa, um estudo com amostra de 17.850 mulheres de países latinos apontou uma idade mediana de 48,6 anos (TSEROTAS; BLÜMEL, 2019). Já em mulheres brasileiras residentes no sudeste do país, um inquérito conduzido no ano de 2003 mostrou que a idade mínima de ocorrência da menopausa natural foi de 28 anos e a máxima de 58 anos, com média etária de 51,2 anos (PEDRO et al., 2003). O último inquérito realizado na mesma região apontou uma queda nesta média etária para 46,5 anos (LUI FILHO et al., 2015).

As teorias que buscaram esclarecer a origem e a evolução da menopausa são controversas e, dentre estas, podemos destacar: 1) a hipótese do artefato de vida útil, onde infere-se que a menopausa decorre do aumento na longevidade ou expectativa de vida da mulher; 2) hipótese da escolha do companheiro, afirmando que a preferência de acasalamento dos machos por fêmeas mais jovens gerou um acúmulo de mutações deletérias à fertilidade feminina e, assim, produziu-se a menopausa; 3) hipótese da avó, admitindo que a menopausa permite que as mulheres idosas contribuam para a sobrevivência de seus netos; e de forma mais recente temos a 4) hipótese do triunvirato, que aceita a combinação das três hipóteses anteriores (TAKAHASHI; SINGH; STONE, 2017).

Se na antiguidade, século XVIII e início do século XIX a menopausa não acontecia de forma corriqueira devido à baixa expectativa de vida, hoje em dia a maioria das mulheres experimentará a transição da menopausa e passará parte significativa de sua vida nesta fase (TALAULIKAR, 2022). Mulheres podem viver mais de um terço de suas vidas no período pós-fértil, uma particularidade compartilhada por pouquíssimas espécies além do ser humano. Evidências sugerem que somente fêmeas humanas, e possivelmente orcas e baleias-pilotos apresentam comumente esta cessação reprodutiva (AUSTAD, 1994; LUMSDEN; SASSARINI, 2019). Parece que, sob aspectos históricos e fisiológicos que conceituam a menopausa, é difícil aceitar sua ocorrência em outras espécies (WALKER; HERNDON, 2008).

Em seguida discutiremos mais sobre o conceito e terminologias aceitas nesta fase do ciclo feminino, bem como os processos fisiológicos característicos e sintomas que surgem com o envelhecimento reprodutivo de uma mulher.

1.1 TERMINOLOGIA DA MENOPAUSA

Entre profissionais de saúde, pesquisadores, mídia e o público em geral, mundialmente, existe confusão e desinformação devido ao uso incorreto dos termos ligados ao campo da menopausa (AMBIKAI RAJAH; WALSH; CHERBUIN, 2022; IMS, 2022). Para garantir uma definição padronizada das palavras-chave usadas na área, a *International Menopause Society (IMS)* encomendou um projeto por meio do *Council of Affiliated Menopause Societies (CAMS)* cuja lista de definições relacionadas à menopausa foi aprovada pelo Conselho do IMS em 11 de outubro de 1999, em Yokohama, Japão (UTIAN, 1999).

Menopausa induzida é a cessação da menstruação decorrente da remoção cirúrgica de ambos os ovários (com ou sem histerectomia) ou ablação iatrogênica da função ovariana (por exemplo, por quimioterapia ou radiação) (WHO, 1996). A menopausa natural, como anteriormente exposto, é definida como a cessação permanente da menstruação resultante da perda da atividade folicular ovariana (WHO, 1996). É reconhecida como tendo ocorrido após 12 meses consecutivos de amenorreia, para a qual não há outra causa patológica ou fisiológica óbvia (IMS, 2022). A menopausa ocorre com o período menstrual final (PMF), um marco que fica conhecido somente no retrospecto de um ano ou mais após o evento. Não existe um marcador biológico adequado para o PMF.

O climatério, por sua vez, é definido como a fase do envelhecimento da mulher que marca a transição da fase reprodutiva para o estado não reprodutivo, já a síndrome do climatério ocorre quando ele está associado à sintomatologia (UTIAN, 1999).

A transição da menopausa é o termo que deve ser usado para o período antes do PMF, quando a variabilidade no ciclo menstrual costuma aumentar. Esse termo pode ser encontrado como sinônimo de “pré-menopausa”, mas torna-se confuso, portanto, a recomendação é que esse sinônimo seja abandonado (WHO, 1996). O correto para o termo pré-menopausa é que seja usado para se referir a todo o período reprodutivo anterior à menopausa até o PMF (UTIAN, 1999).

Perimenopausa deve incluir o período imediatamente anterior ao PMF, quando as características endocrinológicas, biológicas e clínicas da aproximação da menopausa se iniciam, além de incluir o primeiro ano pós-menopausa

(AMBIKAIRAJAH; WALSH; CHERBUIN, 2022). Pós-menopausa é definido como datado do PMF, independente da menopausa ter sido induzida ou natural (WHO, 1996).

Menopausa precoce ocorre com idade inferior a dois desvios padrão abaixo da média estabelecida para a população de referência. Na prática, na ausência de estimativas confiáveis da distribuição da idade da menopausa natural em populações de países em desenvolvimento, a idade de 40 anos é frequentemente utilizada como um ponto de corte arbitrário, abaixo do qual a menopausa é considerada prematura (WHO, 1996).

1.2 FISILOGIA DA MENOPAUSA

A duração de um ciclo menstrual é variável, sendo determinada pela qualidade e taxa de crescimento e desenvolvimento dos folículos. Após a menarca, os ciclos seguem relativamente longos por até 5 a 7 anos, e se tornam mais curtos e regulares ao atingir o padrão de idade reprodutiva usual. Aos 40 anos, os ciclos começam a se alongar novamente e se tornam irregulares na perimenopausa, com anovulação mais prevalente (SPEROFF, 2002). Tais mudanças precedem a menopausa, cujos níveis do hormônio folículo estimulante (FSH) estão elevados, níveis de inibina diminuídos, níveis normais para o hormônio luteinizante (LH) e níveis ligeiramente aumentados de estradiol (SPEROFF, 2002).

O ciclo menstrual é regulado por aproximadamente 10.000 neurônios no hipotálamo responsáveis pela secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que por sua vez é liberado na circulação portal pituitária de maneira pulsátil (BARBIERI, 2014). Ao comando do GnRH, a hipófise secreta o FSH e o LH de maneira cíclica, caracterizada pelo aumento precoce de FSH na fase folicular do ciclo menstrual, com pico no meio do ciclo de ambas as gonadotrofinas e níveis reduzidos destas na fase lútea. Na fase folicular o FSH aumenta a produção ovariana de estradiol que em sua função desencadeia o pico de LH no meio do ciclo (BURGER, 2006). Após a ovulação, as células da granulosa do folículo dominante são luteinizadas e formam o corpo lúteo, fonte de progesterona e inibinas A e B. (BARBIERI, 2014).

Este eixo pituitário-ovariano é um exemplo do sistema clássico de

retroalimentação endócrina em circuito fechado no qual a secreção de gonadotrofina pituitária está sob controle de feedback negativo por esteroides ovarianos e inibinas. Os esteroides exercem efeitos de feedback negativo tanto no FSH quanto no LH (exceto no meio do ciclo), enquanto as inibinas (particularmente a inibina B) inibem especificamente a produção de FSH (BURGER, 2006). O envelhecimento reprodutivo após os 40 anos é marcado por uma redução relativamente rápida do número de folículos primordiais e conseqüente diminuição da secreção de inibina B, tendo como resultado o aumento do FSH capaz de manter ou aumentar a secreção de estradiol e inibina A, até que ocorra a exaustão folicular (BURGER, 2006).

Ao PMF, espera-se que os níveis de FSH atinjam 50% de suas concentrações finais em relação à pós-menopausa, quantidades que são de 10 a 15 vezes mais altas que as encontradas em mulheres com idade reprodutiva na fase folicular (BURGER, 2006). Neste momento, o estradiol corresponderá a 50% da concentração observada em fase folicular durante a vida reprodutiva com progressiva diminuição até o PMF, atingindo o nadir de 2 a 3 anos após, apresentando uma redução de 90% de seus níveis (BURGER, 2006).

Os estrogênios pertencem à classe dos esteroides e são produzidos pelo córtex adrenal, ovário e pela conversão periférica em gordura da androstenediona (RUGGIERO, 2002). A etimologia deste hormônio sexual vem do grego *oistros*, “desejo louco” e do sufixo -gen, “de produzir”. Três tipos de estrogênios são produzidos naturalmente no corpo feminino: o 17β -estradiol, a estrona e o estriol.

Na pré-menopausa, o 17β -estradiol (estradiol ou E_2), produzido pelo ovário, é o estrogênio em maior quantidade e o mais potente por sua maior afinidade aos receptores de estrogênio. Em mulheres na pré-menopausa, os níveis circulantes de estradiol flutuam de 40 a 200-400 pg/mL ao longo do ciclo menstrual e após a menopausa estes níveis caem para menos de 20 pg/mL (RUGGIERO, 2002).

A estrona (E_1) é menos potente que o estradiol sendo seu metabólito. É produzida através da conversão da androstenediona no tecido adiposo. Nas mulheres na pós-menopausa, o ovário deixa de produzir estradiol, mas a glândula adrenal continua produzindo androstenediona, o precursor imediato da estrona, de modo que os níveis de estrona permanecem inalterados, enquanto os níveis plasmáticos de estradiol caem significativamente (RUGGIERO, 2002).

Por fim, o estriol (E_3), que também é um metabólito do estradiol é o principal estrogênio produzido pela placenta durante a gestação, mas é encontrado em quantidades menores que o estradiol ou a estrona em mulheres não grávidas (RUGGIERO, 2002).

A testosterona (T), dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), androstenediona (A4) e diidrotestosterona (DHT) são hormônios androgênicos produzidos nos ovários, glândulas suprarrenais e tecidos periféricos. A corticotrofina (ACTH) regula a síntese adrenal e o LH regula a secreção de andrógenos nos ovários via estimulação das células da teca (BRZOWSKA; LEWIŃSKI, 2021).

Os andrógenos transportados no sangue estão principalmente ligados a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) ou albuminas e, dessa forma, esses hormônios não apresentam atividade biológica. Desses, aproximadamente 0,5-7,5% estão na forma livre, possibilitando sua atividade nos tecidos-alvo (CAMERON; BRAUNSTEIN, 2004). A conversão periférica de andrógenos ocorre na pele, tecido responsável por aproximadamente 50% da produção androgênica de uma mulher, onde o DHEAS é convertido em DHEA, o último hormônio em A4, A4 em T e, finalmente, T em DHT (BRZOWSKA; LEWIŃSKI, 2021).

Apesar do declínio substancial do estrogênio no período pós-menopausa, há um aumento dos níveis de gonadotrofinas que mantém os ovários ativos para a produção de androgênios por até 10 anos, este tendo uma discreta diminuição ao longo do tempo (MARKOPOULOS et al., 2015). A desarmonia entre estrogênios e andrógenos é fortalecida ainda pela progressiva redução das concentrações de SHBG e o subsequente aumento no índice de andrógeno livre (BRZOWSKA; LEWIŃSKI, 2021).

Sendo assim, precebe-se que a endocrinologia da menopausa envolve uma série de eventos que resultam na substituição do padrão secretor cíclico de gonadotrofinas, esteroides e peptídeos gonadais por um padrão monofásico de gonadotrofinas elevadas e baixos níveis de estrogênios, progesterona e inibinas (BURGER, 2006).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 SINTOMATOLOGIA CLIMATÉRICA

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS) a qualidade de vida refere-se a uma autopercepção de vida dentro de um sistema de valores e cultural, com base em metas e expectativas do indivíduo (LORENZI et al., 2009). A percepção da mulher na entrada da menopausa impacta diretamente sua qualidade de vida. O processo pode ser libertador para algumas, promovendo alívio quanto à gravidez, dores ou desconfortos relacionados aos órgãos reprodutivos; para outras, principalmente no ocidente, é associada de forma negativa ao envelhecimento (MINKIN, 2019)

O fato é que uma concepção pessimista nesta fase prejudica não somente a qualidade de vida, mas torna os sintomas climatéricos mais intensos. O esgotamento abrupto dos níveis de estrogênio contribui para a manifestação de sintomas vasomotores, físicos, psicológicos e sexuais, mas as queixas emocionais, a insônia e menor libido parecem estar bem relacionadas ao modo de como a menopausa é percebida (RAHMAN; ZAINUDIN; MUN, 2010).

Os sintomas vasomotores, conhecidos popularmente como fogachos, representam os principais sintomas da menopausa, seguidos por distúrbios do sono. Ao contrário do que se acredita, os sintomas vasomotores não aparecem apenas na transição para a menopausa, mas podem durar em média 7,4 anos ou mais (KINGSBERG et al., 2023). Outros sintomas comuns incluem ansiedade geral, desconforto cardíaco, secura vaginal, dores musculares e articulares, cefaleia e melancolia (KUPPERMAN et al., 1953; OH et al., 2024).

As ondas de calor caracterizam-se por temperatura elevada da pele e fluxo sanguíneo, podendo ser acompanhada de palpitações, sudorese e ansiedade. A ocorrência destes mostra-se variável entre as mulheres, a depender da raça/etnia. Mulheres negras, apesar de utilizar menos reposição hormonal, relataram mais sintomas vasomotores que mulheres brancas, já os distúrbios do sono são mais percebidos em asiáticas (KINGSBERG et al., 2023). Dito isto, torna-se essencial direcionar o cuidado à qualidade de vida e em fatores geradores de bem-estar na mulher em pós-menopausa.

2.2 OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA NA MENOPAUSA

As alterações hormonais presentes na menopausa, além de afetar a qualidade de vida, mostram-se relacionadas às alterações cardiovasculares, ósseas, mudanças no metabolismo lipídico do tecido adiposo e composição corporal (KO; KIM, 2020; RAHMAN; ZAINUDIN; MUN, 2010).

Na transição da menopausa para o período pós-menopausa os fatores de risco cardiovasculares (como a redução da tolerância à glicose, aumento da pressão arterial e disfunção endotelial) tornam-se muito presentes (BIGLIA et al., 2017). As alterações metabólicas nesta fase incluem aumento e redistribuição central do tecido adiposo, diminuição do gasto energético, comprometimento da secreção de insulina e da sensibilidade à insulina, síntese excessiva de ácidos graxo, componentes inflamatórios e espécies reativas de oxigênio (KO; KIM, 2020; SLOPIEN et al., 2018). Portanto, além das doenças cardiovasculares (DCV) estarem associadas ao período da menopausa, há um risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), adiposidade abdominal e dislipidemias.

A obesidade é uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura e correlacionada à diversas comorbidades, como diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica (SM), doenças cardiovasculares, disfunção respiratória, alteração psicológica e alguns tipos de câncer (ALSHAHRI et al., 2023). Já a SM caracteriza-se pela presença concomitante de fatores de risco de origem metabólica, sendo estes contribuintes para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, aterosclerose e DM2 (STEFANSKA; BERGMANN; SYPNIEWSKA, 2015).

Devido à divergência de opiniões e critérios específicos, existem várias diretrizes disponíveis que definem a SM, e, todas incluem uma medida de obesidade central, nível de glicose, dislipidemia e hipertensão (BENTLEY-LEWIS; KORUDA; SEELY, 2007). A National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) é a mais utilizada em estudos epidemiológicos sendo recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica por sua simplicidade e praticidade (BENTLEY-LEWIS;

KORUDA; SEELY, 2007; CATELLI DE CARVALHO, 2005).

Em mulheres na transição da menopausa, o ganho de peso e a obesidade abdominal são consideradas as principais causas para o aumento de SM (STEFANSKA; BERGMANN; SYPNIEWSKA, 2015). Mudanças na distribuição da gordura corporal e o subsequente aumento na adiposidade central nesta fase aumenta a probabilidade de satisfazer os critérios para a SM (BENTLEY-LEWIS; KORUDA; SEELY, 2007). O aumento na deposição de gordura visceral é notado em outros tecidos, incluindo o coração, e ao que parece, há uma perda do efeito antioxidante e cardioprotetor relacionada ao estrogênio e de sua capacidade de distribuição da gordura corporal (MONTELEONE et al., 2018).

Em adultos, um Índice de Massa Corporal (IMC) de 25,0 a 29,9 kg/m² é definido como excesso de peso e um IMC igual ou maior que 30 kg/m² ou é definido como obesidade (APOVIAN, 2016). No Brasil, uma análise da população adulta por grupos de idade revelou que mais da metade das pessoas (60,3%) apresentaram excesso de peso, ou seja, cerca de 96 milhões de pessoas apresentaram IMC \geq 25 kg/m², com maior prevalência em adultos do sexo feminino (62,6%) que do sexo masculino (57,5%) (IBGE, 2020). A prevalência do excesso de peso e obesidade em mulheres entre 40 e 59 anos foi de 73,1%, e 38%, respectivamente (IBGE, 2020).

A premissa de que a obesidade é mais prevalente em mulheres pode ser parcialmente explicada pelas alterações nos hormônios sexuais que permeiam as diferentes fases da vida reprodutiva de uma mulher, e assim, promovem o aumento de tecido adiposo (DAVIS et al., 2012). Mas é atribuído ao envelhecimento em si, e não à menopausa, o ganho de peso constante (aproximadamente de 0,5kg por ano) (DAVIS et al., 2012). Em contrapartida, estudos recentes apoiam que, especificamente a fase da transição da menopausa influencia fortemente o peso e a composição corporal em mulheres de meia-idade, brancas ou negras (GREENDALE et al., 2019).

Os receptores-alfa de estrogênio vem sendo investigados como a chave reguladora desse processo obesogênico, isso porque modelos de camundongos que não sintetizam estrogênio se tornam obesos e resistentes à insulina (KO; KIM, 2020). Assim como a deficiência estrogênica, um aumento relativo de andrógenos circulantes são apontados como fator principal do ganho de peso e redistribuição da

gordura corporal no período pós menopausa (KO; KIM, 2020).

Conforme as mulheres adentram as fases da menopausa, há um significativo aumento das gorduras subcutâneas e viscerais, com redução da gordura glútea e da massa magra. A gordura visceral, além de secretar fatores pró-trombóticos e pró-inflamatórios aumenta a lipólise, que por sua vez, desencadeia um maior fluxo de ácidos graxos livres para o fígado e promove uma resistência à insulina hepática (STEFANSKA; BERGMANN; SYPNIEWSKA, 2015). A gordura glútea presente se mostra resistente à insulina por justamente apresentar uma maior expressão de transcritos que influenciam a sensibilidade à insulina, como adiponectina, proliferadores de peroxissoma tipo gama (PPAR- γ) e transportador de ácido graxos (YAMATANI et al., 2014).

Em relação à pressão sanguínea, os mecanismos que associam a menopausa à hipertensão arterial não são claros. Existe uma hipótese de que as mudanças na proporção estrogênio-androgênio induzem a produção de agentes vasoconstritores específicos, como a endotelina e o angiotensinogênio, regulando positivamente o sistema renina-angiotensina, a reabsorção renal de sódio e a vasoconstrição (ANAGNOSTIS et al., 2020).

Percebe-se então que a combinação das mudanças biológicas associadas à menopausa, o envelhecimento cronológico e o contexto metabólico disfuncional demonstram associação positiva no desenvolvimento da síndrome metabólica que deve, portanto, ser o alvo de atenção quanto à busca de estratégias para a prevenção e tratamento das complicações associadas (STEFANSKA; BERGMANN; SYPNIEWSKA, 2015).

2.3 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

Os primeiros ensaios clínicos em mulheres ovariectomizadas ou experimentando sintomas da menopausa foram publicados na Alemanha e Áustria, em 1886 e 1896, respectivamente, onde utilizaram terapia oral proveniente do tecido ovariano de bovinos e suínos (KOHN; RODRIGUEZ; PASTUSZAK, 2019). Na década de 1890 a empresa *Merck & Company* propôs um tratamento para os sintomas do climatério, um produto constituído de ovários de vaca em pó, comercializado pelo nome de Ovariin (KOHN; RODRIGUEZ; PASTUSZAK, 2019).

Nessa época, os hormônios e seus efeitos biológicos não eram conhecidos, o que levantava uma série de questionamentos quanto à eficácia dos extratos comerciais de uso clínico (E; EA, 1983).

A primeira terapia de reposição hormonal (TRH) bioidêntica, *Emmenin*, foi descrita sendo derivada da urina de mulheres grávidas, comercializada em 1933 nos Estados Unidos por James Collip, (KOHN; RODRIGUEZ; PASTUSZAK, 2019). Dado seu alto custo, esse primeiro produto foi substituído em 1941 pelo *Premarin*, substância derivada de estrogênios de equinos. Nesse mesmo ano o estrogênio sintético foi aprovado pela FDA, após sua descoberta em 1938 (KOHN; RODRIGUEZ; PASTUSZAK, 2019).

Entre 1960 e 1970 deu-se o auge do uso da TRH, até surgirem as primeiras evidências publicadas pelo estudo *Women's Health Initiative (WHI)* que relacionou a reposição hormonal ao risco de cânceres, doenças cardiovasculares e embolia pulmonar (KOHN; RODRIGUEZ; PASTUSZAK, 2019). Foi nesse contexto que a partir de 2002 o manejo da mulher no climatério deixa de ser centrado na TRH, pois sua prescrição diminuiu 80% mundialmente (SANTEN et al., 2014). A crise não só afetou as prescrições, como também a educação curricular. Uma pesquisa recente revelou que entre médicos e residentes de obstetrícia e ginecologia americanos há um déficit na grade curricular sobre a menopausa, o que prejudica a continuidade dos cuidados necessários para essa fase da vida feminina (ALLEN et al., 2023).

Um grupo de pesquisadores na América Latina tem trabalhado na região acerca de vários tópicos relacionados ao climatério. As recentes investigações apontaram que apenas 12,5% das mulheres fazem reposição hormonal nesta fase, e essas exibem um maior nível socioeconômico (TSEROTAS; BLÜMEL, 2019). Dentre as médicas ginecologistas foi constatado altas taxas de uso da TRH (85%) e baixos índices de prescrição às pacientes (45%), sendo que as médicas na pós-menopausa prescrevem mais que as que estão em pré-menopausa. (TSEROTAS; BLÜMEL, 2019).

Para a Sociedade Norte-Americana de Menopausa (NAMS) a terapia hormonal representa a opção de maior eficácia para tratar os sintomas vasomotores e a síndrome geniturinária, além de prevenir perda óssea e fraturas. Quanto aos riscos, deve-se ponderar o tipo da TRH, dose, duração do uso, via de administração, momento de início e se o progestagênio é usado, individualizando ao

máximo essa abordagem e realizando avaliações periódicas para investigar os benefícios e riscos em continuar ou descontinuar o tratamento (MINKIN, 2019).

A TRH via oral demonstra efeitos favoráveis sobre a pressão arterial (PA), melhora do metabolismo lipídico e glicídico, aumento do HDL-c (lipoproteína de alta densidade) e redução de LDL-c (lipoproteína de baixa densidade), lipoproteína A, fibrinogênio e PAI-1 (inibidor-1 do ativador do plasminogênio); mas esses efeitos são de maior impacto em mulheres mais jovens e mais saudáveis (STEFANSKA; BERGMANN; SYPNIEWSKA, 2015). Ainda, quando comparada à TRH transdérmica, a via oral aumentou significativamente as concentrações de triglicerídeos (TGL) e PCR (proteína C reativa). Além disso, o uso de estrogênio não demonstrou diminuir o risco de DCV em mulheres pós-menopáusicas quando usado para prevenção primária ou secundária (BENTLEY-LEWIS; KORUDA; SEELY, 2007).

É conhecido que a elevação dos níveis de hormônios estrógenos e andrógenos circulantes e a TRH aumentam o risco para o câncer de mama (PIZOT et al., 2016). Porém, a própria adiposidade característica da pós-menopausa também aumenta a incidência de câncer de mama (do tipo receptor de estrogênio positivo) por aumentar a atividade estrogênica endógena. Percebe-se então que em mulheres obesas a TRH apenas com estrogênio acrescenta pouco ao risco já elevado de câncer de mama, isto porque a adição de um estrogênio exógeno acrescenta relativamente pouco à estimulação estrogênica associada à adiposidade de seu tecido mamário, mas há um semelhante aumento absoluto do risco, tanto em mulheres magras quanto em obesas, na adição de um progestágeno com a TRH (COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER, 2019).

A proteção conferida pelos hormônios sexuais femininos já foi amplamente discutida, porém os efeitos da TRH ainda são bastante controversos. As inseguranças quanto à prescrição e uso da TRH e a falta de domínio/interesse no tema por parte da área médica implica à necessidade da descoberta de novas opções terapêuticas, embasadas cientificamente, para auxiliar e encorajar tanto mulheres como profissionais a enfrentarem e solucionarem os desafios que permeiam a menopausa visando um contexto metabólico saudável e uma melhor qualidade de vida.

2.4 OPÇÕES TERAPÊUTICAS NÃO HORMONAIS PARA A MENOPAUSA

O cuidado no climatério está transcendendo os aspectos biológicos do hipoestrogenismo e, cada vez mais, os fatores culturais e psicossociais estão sendo considerados em um ambiente de assistência integral. A medicina focada na cura não é capaz de alcançar as totais necessidades não explicitadas por uma mulher climatérica, demandando que os profissionais concebam tal condição para além das intervenções medicamentosas (LORENZI et al., 2009). Na América Latina, mais de 80% das prescrições para mulheres em fase de climatério advêm de terapias não hormonais e de práticas integrativas e complementares, como a fitoterapia. (TSEROTAS; BLÜMEL, 2019).

O primeiro passo para tratar os sintomas vasomotores e as disfunções geniturinárias são medidas não hormonais, que consiste em orientações relacionadas às vestimentas adequadas, ambiente apropriado e à dieta, evitando certos alimentos que produzem gatilhos para a sintomatologia, tais como bebidas quentes, alimentos picantes e vinho tinto (MINKIN, 2019).

Tendo como alvo a prevenção de doenças cardiovasculares e de fatores de risco que caracterizam a SM em mulheres, diretrizes publicadas pela *American Heart Association (AHA)* sugerem intervenções no estilo de vida, incluindo a cessação do tabagismo, controle da dieta e exercícios (MOSCA et al., 2007). A redução de 5% a 10% do peso inicial é capaz de promover melhorias no perfil metabólico de mulheres obesas na pós-menopausa (CHENG; HSU; LIU, 2018). As recomendações dietéticas para a prevenção e tratamento da síndrome metabólica incluem a redução do consumo de alimentos calóricos, baixa ingestão de gordura saturada e gordura trans; ingestão equilibrada de carboidratos priorizando os grãos integrais, frutas e vegetais, e laticínios com baixo teor de gordura (MANN, 2006).

Além do controle do peso e de uma boa alimentação, chamamos atenção para os componentes bioativos das plantas, os fitoquímicos. Esses têm a capacidade de regular a fisiologia de um organismo por exercer, por exemplo, atividades antioxidantes que protegem o DNA, lipídios e as células contra o estresse oxidativo ou ainda por se ligar a sequência de genes para regular a síntese proteica, imitar hormônios e alterar a química sanguínea (KO; KIM, 2020). São alvos de estudos no tratamento das desordens metabólicas, devido às propriedades

antiaterogênicas, anti-inflamatórias e cardioprotetoras, e também são investigados para controlar os sintomas presentes na menopausa (BENTLEY-LEWIS; KORUDA; SEELY, 2007; KO; KIM, 2020b; STEFANSKA; BERGMANN; SYPNIEWSKA, 2015).

As isoflavonas de soja são os bioativos mais utilizados em pesquisas com produtos à base de plantas para o manejo da menopausa, mas seus efeitos são controversos. Parte da comunidade oncológica defende que a soja pode estimular o tecido mamário e ser nociva à saúde, outra parte acredita no fator protetor que a soja exerce ao se ligar nos moduladores seletivos de receptores de estrogênios e assim gerar um bloqueio contra um estrogênio mais potente (MINKIN, 2019).

É importante salientar que certos fatores devem ser considerados na concepção de ensaios clínicos com compostos bioativos, como a etnia, a genética e estilos de vida (WANG et al., 2014). Um exemplo de influência genética é que achados na literatura revelam que a composição da microbiota intestinal é capaz de influenciar a metabolização de certos polifenóis e promover diferentes efeitos biológicos, a depender do fenótipo (FRAGA et al., 2019). Indivíduos que se beneficiam da ingestão de isoflavonas de soja possuem um fenótipo para a conversão de daidzeína em equol pela microbiota intestinal, o que parece reduzir o risco cardiometabólico (FRANKENFELD, 2017).

Outro ponto importante a considerar nos ensaios conduzidos que incluem produtos de origem vegetal é quanto à regulamentação da eficácia ser relativamente menos rigorosa em comparação com a dos produtos farmacêuticos, o que implica que estes nem sempre podem proporcionar a eficácia reivindicada na sua comercialização (OH et al., 2024).

De maneira geral, há uma grande creditação por parte das mulheres nos produtos à base de plantas e vitaminas (MINKIN, 2019). Contudo, são poucos os estudos prospectivos randomizados duplo-cegos disponíveis que justifiquem com solidez o uso seguro, racional e eficaz destes produtos na saúde metabólica de mulheres em pós-menopausa

2.5 DICHROSTACHYS GLOMERATA

Trata-se de uma pequena árvore caducifólia encontrada em países africanos como Senegal, Camarões, Sudão, Uganda, Zaire, também em regiões asiáticas e

na Austrália, cujos frutos e sementes são comestíveis (KOTHARI et al., 2014). Além de seu uso na culinária, *Dichrostachys glomerata* (forssk.) Chiov. (DG) contém um alto teor de fibras e moléculas bioativas, como compostos fenólicos, vitaminas e minerais que conferem propriedades antioxidantes, antibacterianas, anti-inflamatórias e cardioprotetoras (DELI et al., 2019, 2020).

DG é padronizado em 10% de polifenóis, sendo um produto comercializado como promissor no controle do peso corporal e por seus efeitos no metabolismo (NWAKIBAN et al., 2019). O pó não peneirado de DG é caracterizado por ser rico em fenóis totais, compostos flavonoides e taninos condensados (DELI et al., 2019).

Em relação aos componentes que caracterizam a SM, estudos com este fitoterápico demonstraram ações diversas, como a inibição da oxidação de LDL-c *in vivo* e *in vitro*; redução da glicemia em jejum e redução na hemoglobina glicada em ratos diabéticos; redução dos fatores de risco para DCV em indivíduos obesos normoglicêmicos e obesos diabéticos tipo 2 (KUATE et al., 2010, 2011, 2013).

Ainda, DG demonstrou exercer atividade de eliminação de espécies reativas de oxigênio (EROS) *in vitro*, além de efeitos antioxidantes capazes de quelar íons metálicos e eliminar os radicais livres (NWAKIBAN et al., 2019). Foi demonstrado que o pré-tratamento de células HepG2 com extratos de especiarias, incluindo DG, resgatou a baixa captação de glicose induzida por peróxido de hidrogênio. Esses efeitos devem ser considerados, tendo em vista a fisiopatogênese da aterosclerose e outras doenças que envolvem EROS, bem como o processo de resistência à insulina e DM2 (NWAKIBAN et al., 2019).

Os polifenóis, presentes no extrato de DG, são marcadores de qualidade em medicamentos fitoterápicos, que são produtos advindos de plantas medicinais ou de seus derivados, exceto substâncias isoladas, cuja finalidade são para práticas profiláticas, curativas ou paliativas (BRASIL, 2014).

De maneira geral, polifenóis são metabólitos secundários, encontrados em vegetais, frutas e grãos. São apresentados como uma categoria complexa de pelo menos 10.000 substâncias com uma ou mais estruturas de anel aromático, geralmente com resíduos de açúcar ligados ao grupo hidroxila (OH) (RANA et al., 2022). Trata-se de fitoquímicos bioativos formados por múltiplas subclasses, podendo ser melhor compreendido na divisão flavonoides, que inclui: flavonas, flavanonas, flavanóis, isoflavonas, flavonóis, antocianidinas, antocianinas,

chalconas, homo-isoflavonas, etc.; e não flavonoides, que inclui os ácidos fenólicos, estilbenos, lignanas, cumarinas, antraquinona, etc. (WANG et al., 2022).

O mecanismo de ação por trás dos polifenóis está em seus efeitos nas vias de sinalização intracelular e intercelulares, regulando fatores de transcrição nucleares e o metabolismo dos lipídios e modulando a síntese de mediadores inflamatórios como citocinas, fator de necrose tumoral α e interleucinas (FRAGA et al., 2019). Também têm sido associados à regulação de proteínas quinases, como a mTOR (proteína alvo mecanístico da rapamicina), onde a inibição desta via de sinalização resulta em efeitos benéficos contra a aterosclerose, hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca (SANCHES-SILVA et al., 2020).

Na menopausa, a maior parte dos estudos clínicos com produtos fitoterápicos concentram-se somente nas questões inerentes à sintomatologia do climatério. Porém, as evidências demonstram que esses sintomas, principalmente os vasomotores, podem ser considerados precursores de doenças crônicas correlacionando-se com futuros eventos cardiovasculares (BIGLIA et al., 2017). Sabendo que tanto a sintomatologia como a saúde metabólica devem ser alvos terapêuticos, acreditamos que mulheres na pós-menopausa se beneficiaria do uso do extrato de DG.

A qualidade antioxidante advinda dos polifenóis de DG e seus mecanismos antiobesidade envolvem ações justificáveis para seus efeitos sobre o peso e o metabolismo lipídico, a saber: redução na ingestão alimentar, redução da lipogênese e aumento da lipólise, estímulo da β -oxidação de ácidos graxos, inibição da diferenciação e do crescimento de adipócitos, efeitos de atenuar as respostas inflamatórias e suprimir o estresse oxidativo (WANG et al., 2014). Sendo assim, nossa hipótese foi de que DG compreenderia uma opção terapêutica viável para reduzir o peso corporal e melhorar os marcadores cardiometabólicos associados à menopausa, obesidade e SM.

2.6 OBJETIVOS

2.6.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos do tratamento crônico com extrato padronizado de *Dichrostachys glomerata* sobre o peso corporal e marcadores cardiometabólicos em mulheres na pós-menopausa.

2.6.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar o perfil socioeconômico, demográfico e clínico da amostra;
- Avaliar o perfil antropométrico e medidas de pressão arterial;
- Analisar o consumo alimentar;
- Avaliar o perfil cardiometabólico (perfil lipídico, perfil glicêmico, enzimas hepáticas, proteína C reativa e hormônio folículo estimulante);
- Analisar os sintomas do climatério;
- Correlacionar os fatores reprodutivos com os critérios diagnósticos da síndrome metabólica.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 SITUAÇÃO ÉTICA

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São Carlos, CAAE nº 52448621.3.0000.5504 em 07/02/2022. As mulheres assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A) cientes sobre o objetivo e métodos deste estudo, recebendo uma cópia desse documento.

Este projeto foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), sob o número identificador RBR-8c52hn5. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

3.2 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Trata-se de um ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego, com mulheres na pós-menopausa, em sobrepeso ou obesidade. As participantes foram distribuídas em dois grupos: grupo tratamento com a fitoterapia (DG) e grupo placebo (PL). O tempo de duração da intervenção foi de 12 semanas e a coleta de dados transcorreu no período de maio de 2022 a setembro de 2022.

3.2.1 Critérios de Inclusão

- Mulheres entre 45 e 65 anos de idade
- Em pós menopausa (12 meses, no mínimo, de amenorreia)
- IMC > 24,9kg/m²

3.2.2 Critérios de Exclusão

- Mulheres que não assinaram o TCLE
- Mulheres que receberam terapia hormonal nos últimos 6 meses

- Menopausa induzida por cirurgia
- Hipotireoidismo não tratado
- Presença de doenças renais ou hepáticas
- Câncer, doença inflamatória ou infecciosa

3.3 CÁLCULO AMOSTRAL

Para calcular o tamanho da amostra utilizamos os resultados de peso corporal encontrados no estudo de Kuate et al. (2011) com um protocolo parecido com o nosso. Estabelecendo o alfa em 0,05 e o poder do teste em 0,80, encontramos uma amostra de 16 participantes para cada grupo. Todos os cálculos foram realizados no programa G*Power 3.1.

3.4 LOCAL

A pesquisa foi realizada em uma clínica médica popular da rede Amor Saúde, localizada no bairro Penha de França, zona leste da cidade de São Paulo. A clínica oferece atendimento na área da saúde com diversas especialidades, bem como serviços de exames por imagem e de análises clínicas.

3.5 PROCEDIMENTOS

3.5.1 Recrutamento e triagem

A divulgação da pesquisa deu-se pelo uso das mídias sociais e panfletos que foram distribuídos e disponibilizados nas dependências da clínica. O alvo principal foram mulheres que passaram por consulta com médico ginecologista e endocrinologista. Havendo manifestação de interesse por parte da voluntária em participar da pesquisa eram direcionadas à triagem.

Na triagem foram explicados os procedimentos da pesquisa e verificados os critérios de inclusão e exclusão. Mediante a aptidão das voluntárias em participar do estudo, realizou-se o cadastro, a leitura e assinatura do TCLE. Após a entrada das

mulheres no estudo foi realizado o processo de randomização e alocação nos grupos.

3.5.2 Coleta de dados

Na primeira avaliação (semana 0), antes do início das intervenções, houve a aplicação do questionário epidemiológico (Apêndice A). Na semana 0, semana 6 e semana 12 foram avaliados: 1) a ingestão alimentar através do recordatório de 24h (Anexo B) (GIBSON RS, 2005); 2) a sintomatologia climatérica pelo Índice de Kupperman (IK) (Anexo C) (KUPPERMAN et al., 1953); 3) avaliação antropométrica (peso, altura, circunferência abdominal); 4) medidas da pressão arterial.

Foram coletadas amostras sanguíneas no início e final do estudo (semana 0 e 12) dos seguintes marcadores bioquímicos: glicemia em jejum, colesterol total (CT), HDL-c, LDL -c, lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), triglicerídeos, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), PCR, FSH e hemoglobina glicada (HBA1C). A **Figura 1** apresenta o desenho do estudo.

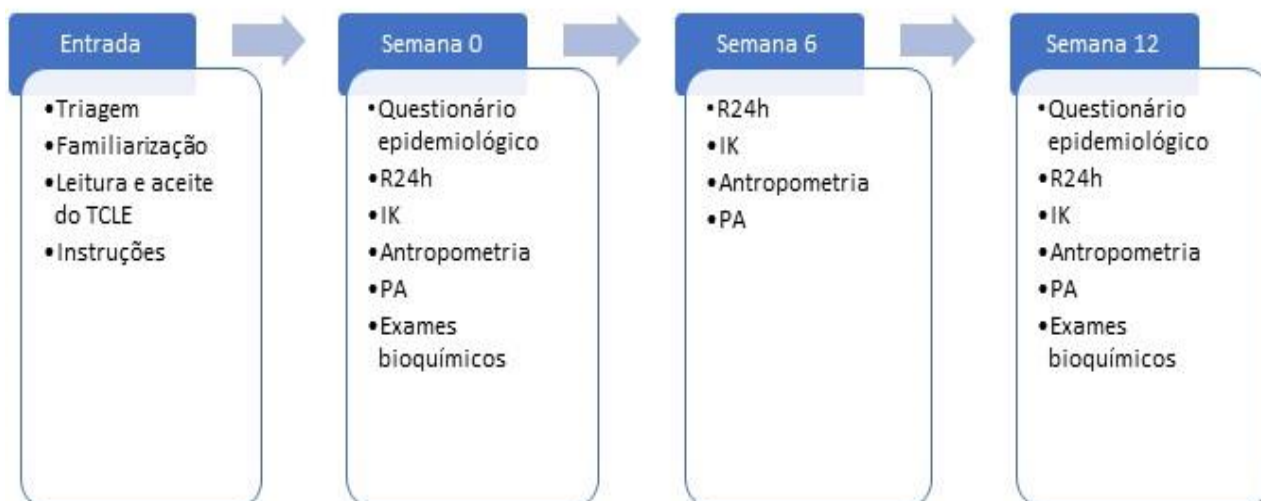


Figura 1 - Desenho do estudo

3.6 QUESTIONÁRIOS E VARIÁVEIS

3.6.1 Questionário epidemiológico

A fim de compreender os aspectos socioeconômicos e histórico de saúde geral das participantes aplicamos um questionário que constava de informações como a identificação, escolaridade, doença e história familiar, história social, histórico da vida fértil e nível de atividade física.

3.6.2 Recordatório alimentar de 24h

O recordatório de 24 horas (R24) é uma ferramenta metodológica validada de inquérito alimentar cujo objetivo é quantificar e relatar todos os alimentos e bebidas consumidos nas últimas 24 horas (SAMPAIO et al., 2012). Dessa forma, aplicamos o R24 nas três avaliações realizadas. Ao fim da pesquisa utilizamos o software “*diet one*” versão 8 para gerar as informações nutricionais referente às calorias ingeridas ao longo dessas avaliações e compará-las na análise final de dados.

3.6.3 Índice de kupperman

Essa ferramenta avalia a sintomatologia climatérica onde atribui-se pontuações que variam de 0 a 51 sobre as 11 queixas mais comuns da menopausa: sintomas vasomotores, insônia, parestesia, nervosismo, melancolia, vertigem, fraqueza, artralgia/mialgia, cefaleia, palpitação e formigamento (DE SANTIAGO NOGUEIRA et al., 2022). Os escores globais resultantes são classificados em: intensidade leve (somatório dos valores até 19), moderada (entre 20 e 35) e grave (maior que 35).

3.6.4 Avaliação antropométrica

As análises do estado nutricional das participantes foram realizadas através

da composição corporal e antropometria, repetidas a cada avaliação. Para a aferição do peso utilizamos uma balança digital (Welmy W200a) e para mensurar a estatura, um estadiômetro vertical acoplado à balança. A medida de circunferência abdominal (Cabd.) foi realizada por uma fita métrica não extensível com escala em centímetros e milímetros considerando a região mais estreita do abdômen entre a última costela e a crista ilíaca.

O IMC foi obtido pela razão peso/altura² e classificado de acordo com os critérios propostos pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995) , sendo consideradas mulheres em sobrepeso valores de IMC > 24,9 kg/m² e em obesidade valores de IMC > 29,9 kg/m².

Segundo os critérios da NCEP-ATPIII para o diagnóstico da síndrome metabólica, consideramos valores inadequados de circunferência abdominal mulheres que apresentaram medidas acima de 88 centímetros (LORENZO et al., 2007).

3.6.5 Pressão arterial

Para medir a PA utilizamos um esfigmomanômetro manual (Welch Allyn DS44-BR), validado e calibrado, estando as dimensões do manguito de acordo com a circunferência do membro. Foram medidas a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) de duas a três vezes consecutivas com um intervalo de um minuto entre cada medição. As pontuações médias foram calculadas para cada medida. O passo a passo para a medida da PA deu-se seguindo as etapas recomendadas pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão, respeitando o preparo para o procedimento e o posicionamento correto, com as participantes sentadas, pernas descruzadas, dorso recostado na cadeira e relaxado (MALACHIAS et al., 2016). Nas pacientes idosas, diabéticas, disautonômicas ou em uso de medicação anti-hipertensiva, quando suspeitas de apresentar hipotensão ortostática, a medida foi realizada com a paciente de pé, após 3 minutos. Foram considerados inadequados valores de PAS \geq 130 mmHg e PAD \geq 85 mmHg (LORENZO et al., 2007).

A pesquisadora responsável por este estudo realizou previamente um curso

de treinamento para medir corretamente a PA, oferecido pelo Portal de Cursos Abertos (PoCA) da Universidade Federal de São Carlos (Anexo D).

3.6.6 Análises bioquímicas

As concentrações de glicemia em jejum, CT, HDL-c, LDL-c, triglicerídeos, AST, ALT, PCR, FSH e HBA1C foram medidas em amostras de plasma, coletadas no início e no final da intervenção. O procedimento da coleta foi realizado por punção periférica da veia do antebraço, realizada em jejum de 12 horas. O local da coleta deu-se na própria clínica, pela equipe de biomédicos responsáveis, em sala apropriada, dentro das normas de segurança e higiene, onde o armazenamento e o descarte foram realizados conforme a legislação sanitária. As análises, propriamente ditas, foram realizadas por um laboratório terceirizado especializado, parceiro da clínica, que recebeu as amostras em devidas condições para o proveito técnico.

Para glicemia em jejum, CT, AST e ALT o método adotado foi o enzimático. O método colorimétrico foi empregado para os exames de HDL e triglicerídeos. A fórmula de Martin foi utilizada para determinar o LDL. A PCR foi determinada pelo método de imunoturbidimetria. A quimioluminescência foi empregado para determinar o FSH. Por fim, a HBA1C foi determinada por cromatografia líquida-HPLC.

O **quadro 1** mostra os exames e seus respectivos níveis de normalidade. Os valores de referência para glicemia em jejum, triglicerídeos e HDL-c foram adotados segundo os critérios da NCEP-ATPIII (LORENZO et al., 2007). Os valores referencias adotados para AST e ALT foram <31 e <34, respectivamente, de acordo com o laboratório prestador da análise. Níveis de FSH > 25 UI/L são encontrados na fase da transição tardia da menopausa, porém estes são variáveis na pós-menopausa (HARLOW et al., 2012)

Quadro 1 - Valores referenciais dos exames bioquímicos

Exame bioquímico	Valor de referência	Referências
Glicemia em jejum	≤ 110 mg/dl	(LORENZO et al., 2007b)
Triglicerídeos	≤ 150 mg/dl	(FALUDI et al., 2017)
Colesterol total	< 200	(FALUDI et al., 2017)
HDL-c	> 50	(LORENZO et al., 2007a)
LDL-c	<100	(FALUDI et al., 2017)
Hemoglobina glicada	< 5,7%	(RODACKI et al., 2021)
PCR	< 1mg/L	(FALUDI et al., 2017)

3.7 INTERVENÇÃO

3.7.1 Tratamento com *Dichrostachys glomerata*

Ao todo foram 12 semanas de intervenção e dois grupos formados randomicamente: o grupo *Dichrostachys glomerata* (DG) e o grupo placebo (PL). Para o grupo DG foram fornecidas cápsulas contendo, em cada, 200mg do extrato de *Dichrostachys glomerata*, padronizado à 10% de polifenóis; para o grupo PL as cápsulas continham 200mg de amido, constituinte inerte em formulações de medicamentos. A recomendação de uso foi a ingestão de 2 cápsulas ao dia, 1 de manhã e outra ao final da tarde para todos os grupos, longe do horário da ingestão de outros fármacos, caso se aplicasse, totalizando uma dose diária de 400mg de DG ou de amido. Ao todo, as participantes receberam 3 frascos contendo 60 cápsulas cada.

Para que os manipulados ficassem parecidos e escondesse o constituinte interno, foram aviadas cápsulas coloridas verde e branca para ambos os grupos. Ao longo das avaliações foi solicitado às participantes que levassem os frascos com as cápsulas remanescentes a fim de avaliar o seguimento correto da intervenção. O extrato padronizado de DG e o placebo foram fornecidos pela empresa farmacêutica

Florien Fitoativos (CNPJ: 00.602.210/0001-50), localizada em Piracicaba – SP.

Informações técnicas sobre DG foram fornecidas pela empresa farmacêutica responsável pela importação. A matéria-prima é originária da China, da empresa Qingdao Vital Nutraceutical Ingredients Bioscience Co., Ltd, cujo número do lote é VNIDG230725. A parte utilizada na produção do fitoterápico foi a fruta inteira, sendo etanol e água os agentes de extração que foram utilizados como solvente. Nas cápsulas, 5-10% de maltodextrina foi utilizada como excipiente.

O certificado de análise consta avaliação e os métodos dos seguintes pontos: ingredientes ativos pelo método ultravioleta; cor e aparência por método visual; ensaio de peneiramento por peneira de teste de malha n. 80; odor e sabor por método organoléptico; além de testes de perda por secagem, controle químico e microbiológico.

Ao final do estudo e da análise dos dados, fornecemos às voluntárias que foram sorteadas para o grupo placebo as cápsulas com o extrato de DG, de maneira que todas as participantes envolvidas receberam o tratamento por 12 semanas. Ainda, as participantes que concluíram o estudo receberam orientação nutricional em relação à saúde na pós-menopausa, bem como orientações individualizadas para a adequação dos exames bioquímicos, exame físico e/ou outras questões pertinentes, identificadas durante a pesquisa.

É válido ressaltar que a presente pesquisadora, responsável pela administração da intervenção, é uma profissional licenciada na prescrição de medicamentos fitoterápicos, possuindo dois cursos de especialização em fitoterapia clínica.

3.7.2 Randomização e alocação da intervenção

Para o processo de randomização, utilizou-se uma tabela no programa Excel, onde inserimos o nome de cada participante e foi dado o comando de números aleatórios, e por randomização simples distribuiu-se as participantes em dois grupos: A ou B. Os frascos contendo os produtos fitoterápicos ou o placebo eram brancos e lisos, rotulados de acordo com a alocação “A ou B”. A fim de garantir o cegamento do estudo, apenas o farmacêutico responsável pela manipulação teve o

conhecimento da alocação dos produtos até o final da pesquisa.

3.8 ANÁLISE DE DADOS

A estatística descritiva foi utilizada para explorar e resumir os dados coletados. As variáveis quantitativas foram apresentadas em média e desvio padrão (DP). Já as variáveis qualitativas foram resumidas em frequências absolutas e relativas.

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para analisar a normalidade dos dados. A comparação das frequências entre as variáveis qualitativas foi realizada a partir do teste de Qui-Quadrado. As relações apresentadas foram realizadas usando uma análise de correlação de Spearman.

Para analisar os efeitos das diferentes situações (experimental e controle) ao longo do tempo (semana 0, semana 6, semana 12) foram realizadas estatísticas inferenciais de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE). O GEE foi ajustado com distribuição normal, sendo a idade das participantes a covariável utilizada no modelo. As comparações *post hoc* foram realizadas com o teste de Bonferroni. Para interpretar a magnitude de efeito dos resultados encontrados, comparando a primeira e última avaliação, considerou-se valores de 0,20, 0,50 e 0,80 como efeito pequeno, moderado e grande, respectivamente (SULLIVAN; FEINN, 2012). O nível de significância de 0,05 foi adotado. As análises das variáveis qualitativas foram realizadas no programa IBM SPSS Statistics 20.0. A correlação de Spearman e GEE foram analisadas no software Jamovi versão 2.3.

4 RESULTADOS

Da divulgação, 274 mulheres receberam informação sobre a pesquisa via panfleto ou via aplicativo de mensagem instantânea. Destas, 44 manifestaram interesse no estudo e foram direcionadas à entrevista para verificação dos critérios de participação. Na entrevista, 10 mulheres não atenderam aos critérios de inclusão: 9 encontrava-se fora do período de pós-menopausa e 1 não assinou o TCLE. Trinta e quatro mulheres foram incluídas e randomizadas no estudo, distribuídas e alocadas igualmente em ambos os grupos (DG e PL). Após o momento da semana 0, foram excluídas 8 mulheres por não participarem da coleta dos exames bioquímicos. Apenas 1 mulher desistiu por se queixar de efeitos colaterais da intervenção (insônia e enxaqueca). Assim, restaram 25 mulheres (71,4%) que completaram o estudo até a semana 12 (**Figura 2**).

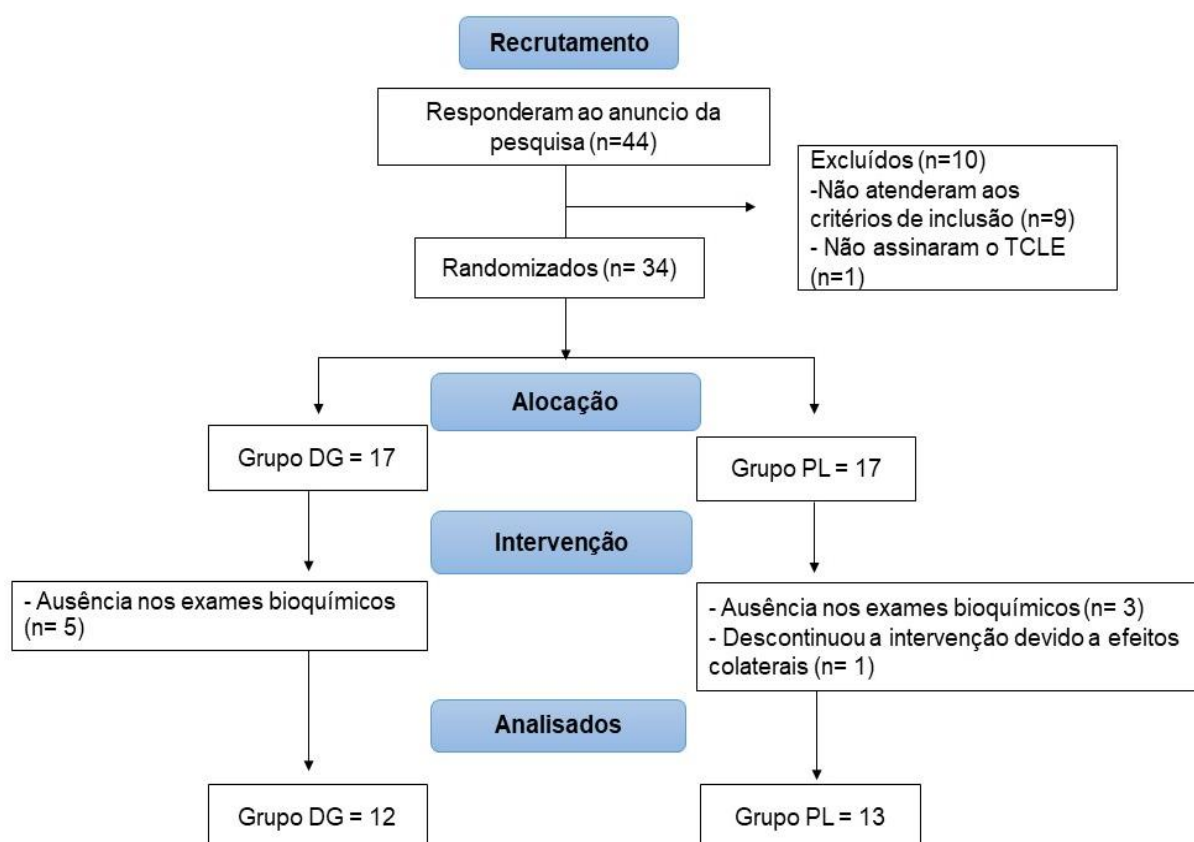


Figura 1 - Diagrama Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)

4.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E CLÍNICA DAS VOLUNTÁRIAS

A idade média das mulheres do estudo foi de 55,9 (4,02) anos, sendo 56,0 (3,7) anos a média para o grupo DG e 55,8 (4,3) anos a média para o grupo PL ($p=0,926$). As 25 mulheres foram divididas em grupo DG ($n=12$, 48%) e PL ($n=13$, 52%). As características das participantes no início do estudo são apresentadas na **Tabela 1**. Não encontramos diferenças significativas entre os grupos nas variáveis analisadas.

Tabela 1 - Características demográficas e socioeconômica das participantes do estudo

Variável	Grupo			Qui-Quadrado
	DG (n=12)	PL (n=13)		
Estado civil	Casada	7 (58%)	12 (92%)	$x^2=4,283$
	Divorciada	3 (25%)	1 (8%)	$p\text{-valor}=0,117$
	Solteira	2 (17%)	0 (0%)	
Raça	Branca	8 (67%)	7 (54%)	$x^2=3,699$
	Negra	3 (25%)	1 (8%)	$p\text{-valor}=0,157$
	Parda	1 (8%)	5 (38%)	
Renda	1 a 3 salários	8 (67%)	8 (61%)	$x^2=0,071$
	4 a 6 salários	4 (33%)	5 (39%)	$p\text{-valor}=0,790$
Nº de Pessoas em casa	1	0 (0%)	1 (8%)	$x^2=5,899$
	2	7 (58%)	4 (31%)	$p\text{-valor}=0,316$
	3	4 (34%)	5 (38%)	
	4	0 (0%)	2 (15%)	
	5	1 (8%)	0 (0%)	
	6	0 (0%)	1 (8%)	
Escolaridade	Ens. Primário	3 (25%)	2 (15%)	$x^2=0,561$
	Ens. Médio	4 (33%)	6 (46%)	$p\text{-valor}=0,755$
	Ens. Superior	5 (42%)	5 (39%)	

A **Tabela 2** descreve a distribuição do uso de tabaco e álcool pelas participantes. A maior parte da amostra em ambos os grupos não eram fumantes. Para o consumo de álcool observamos que 42% das mulheres no grupo DG e 31% no grupo PL consumiam álcool em quantidade tolerável, ou seja, “socialmente”, segundo as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, isso representa menos de 15g de etanol/dia (BRANDÃO et al., 2010). Nenhuma participante apresentou distúrbios de dependência ao álcool.

Tabela 2 - Uso de tabaco e álcool da amostra

Variável		Grupo		
		DG (n=12)	PL (n=13)	Qui-Quadrado
Fuma	Não	11 (92%)	10 (77%)	$\chi^2=1,009$
	Sim	1 (8%)	3 (23%)	p-valor=0,315
Álcool	Não	7 (58%)	9 (69%)	$\chi^2=0,322$
	Socialmente	5 (42%)	4 (31%)	p-valor=0,571

Em relação à idade da menarca, observamos na **Tabela 3** que metade das participantes do grupo DG apresentaram a menarca antes dos 11 anos de idade e no grupo PL foram 23% das mulheres. Nota-se ainda que 46% das mulheres do grupo PL não tiveram nenhuma gestação.

Tabela 3 - Idade da menarca e número de gestações

Variável		Grupo		
		DG (n=12)	PL (n=13)	Qui-Quadrado
Idade Menarca	Menor que 11	6 (50%)	3 (23%)	$\chi^2=2,564$
	12 a 13 anos	3 (25%)	7 (54%)	p-valor=0,277
	Maior que 14	3 (25%)	3 (23%)	
Nº Gestações	0	0 (%)	6 (46%)	$\chi^2=9,475$
	1	2 (17%)	0 (%)	p-valor=0,050
	2	5 (42%)	4 (23%)	
	3	4 (33%)	4 (31%)	
	4	1 (8%)	0 (%)	

A **Tabela 4** refere-se ao nível de atividade física das participantes no início do estudo. A maioria das participantes de ambos os grupos foram classificadas como sedentárias. Nota-se que apenas 1 participante do grupo DG praticava atividade física acima de 150 minutos semanais.

Tabela 4 - Nível de atividade física da amostra no início do estudo

Variável	Grupo		Qui-Quadrado	
	DG (n=12)	PL (n=13)		
Nível de Atividade Física	Sedentária	10 (83%)	8 (61%)	$\chi^2=3,855$ p-valor=0,146
	<150 minutos semanais	1 (8%)	0 (%)	
	>150 minutos semanais	1 (8%)	5 (39%)	

Para a classificação do IMC na amostra, de acordo com o **Gráfico 1**, 67% das mulheres no grupo DG e 23% no grupo PL foram classificadas em obesidade. Em relação ao diagnóstico para a síndrome metabólica, encontramos no início do estudo no grupo DG, 58% das mulheres em SM e no grupo PL a incidência foi menor, de 23%, como mostra o **Gráfico 2**. Ao final do estudo, uma participante do grupo DG e uma do grupo PL deixaram de responder ao diagnóstico de SM.

Gráfico 1 - Classificação do IMC das mulheres no início do estudo

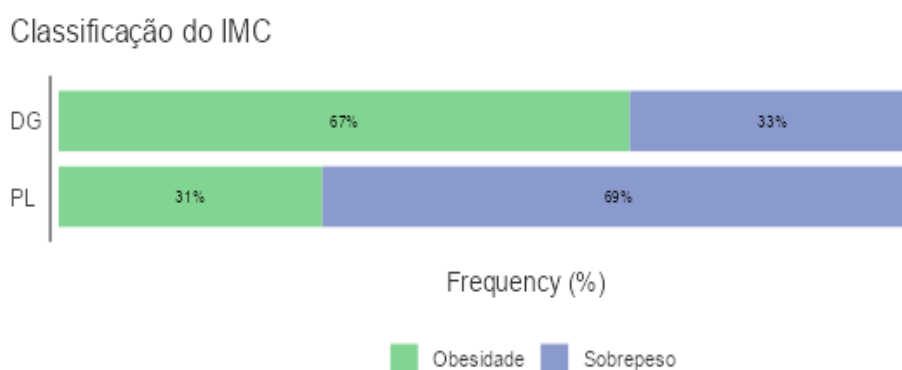
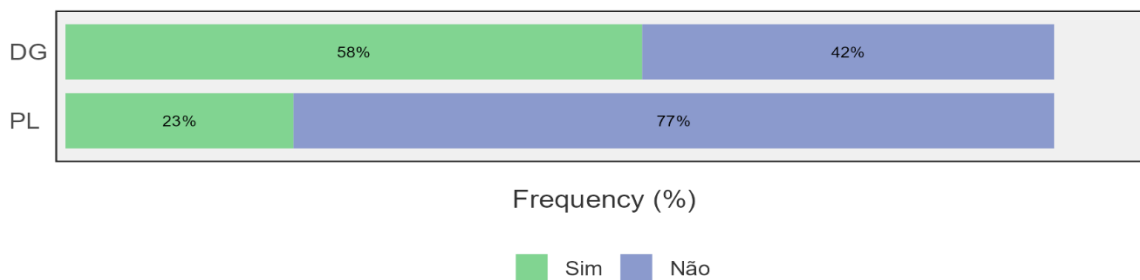
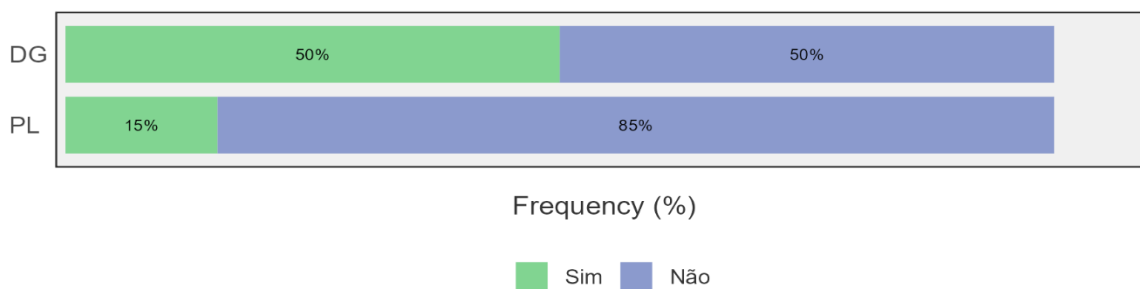


Gráfico 2 - Diagnóstico para a síndrome metabólica no início e final do estudo

Diagnóstico síndrome metabólica início



Diagnóstico síndrome metabólica final



Observando as características clínicas das participantes no início do estudo, identificamos que no geral, 68% das participantes apresentavam algum tipo de doença, sendo as mais frequentes a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e o hipotireoidismo (**Tabela 5**). Tais doenças foram identificadas por autorreferência, por uso de medicamentos ou valores inadequados percebidos ao exame/avaliação. Outras doenças citadas com menor frequência foram a dislipidemia, reumatismo e doenças inflamatórias. Ao final do estudo não houve mudanças no tipo e frequência das doenças observadas no início do estudo.

Tabela 5 - Frequência da presença e tipo de doenças apresentadas pelas participantes no início do estudo

Tipo de Doença	Grupo	
	DG (n=12)	PL (n=13)
HAS	7 (50%)	5 (20%)
DM2	4 (33,33%)	4 (30,7%)
Hipotireoidismo	2 (16,66%)	3 (23,07%)
Outras doenças	2 (16,66%)	3 (23,07%)
Sem doença	3 (25%)	5 (38,46%)

A **Tabela 6** apresenta a frequência de utilização de medicamentos de uso contínuo pelas mulheres no início do estudo. Verificou-se que 72% das mulheres utilizavam de maneira contínua algum tipo de medicamento. No grupo DG a maior frequência foi do uso de anti-hipertensivos (66,66%), seguido por hipoglicemiantes orais (33,33%), hormônio tireoidiano (16,66%) e estatinas (8,33%). No grupo PL a frequência de anti-hipertensivos foi de 38,46%, seguido pelas estatinas (38,46%), hipoglicemiantes orais (30,7%) e hormônio tireoidiano (15,38%). Outros medicamentos citados no início do estudo com baixa frequência de utilização foram os ansiolíticos, cardioprotetores e a insulina. Ao final do estudo 1 paciente do grupo PL iniciou o uso de estatina, as demais participantes não apresentaram mudanças para esta categoria.

Em relação ao controle da PA, notamos pela avaliação inicial que 24% (n=6) das mulheres, mesmo em uso de anti-hipertensivos, mantiveram alguma alteração. Ainda, identificamos que 20% (n=5) estavam com alteração na PA, mas sem a prescrição devida de medicação anti-hipertensiva.

Tabela 6 - Frequência do uso de medicamentos pelas participantes no início do estudo

Tipo de Medicamento	Grupo	
	DG (n=12)	PL (n=13)
Anti-hipertensivo	8 (66,66%)	5 (38,46%)
Hipoglicemiante oral	4 (33,33%)	4 (30,7%)
Estatina	1 (8,33%)	5 (38,46%)
Hormônio tireoidiano	2 (16,66%)	2 (15,38%)
Outros medicamentos	3 (25%)	4 (30,7%)
Sem uso	3 (25%)	4 (30,7%)

Foram testadas as correlações entre os fatores reprodutivos: idade da menarca e número de gestações com as variáveis de critérios para a SM (circunferência abdominal, PAS, PAD, glicemia, HDL e TGL). Exportamos para a tabela apenas os resultados estatisticamente significativos. A **tabela 7** nos mostra a matriz de correlação das variáveis glicemia, circunferência abdominal e número de gestações. Observa-se que o número de gestações se correlacionou diretamente com ambas as variáveis glicemia e circunferência abdominal. Tais coeficientes de correlação foram classificados como moderados, de acordo com Kazuo et al. (2014).

Tabela 7 - Correlação para número de gestações, circunferência abdominal e glicemia

		C.abd	Glicemia	N. gestações
C.abd	Rho de Spearman	—		
	gl	—		
	p-valor	—		
Glicemia	Rho de Spearman	0.469 *	—	
	gl	23	—	
	p-valor	0.018	—	
N. gestações	Rho de Spearman	0.477 *	0.554 **	—
	gl	23	23	—
	p-valor	0.016	0.004	—

Nota. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$; gl= grau de liberdade; C.abd= circunferência abdominal

4.2 EFEITO DA INTERVENÇÃO

As características antropométricas de ambos os grupos ao longo das três avaliações são apresentadas na **Tabela 8**. Os grupos não apresentaram mudanças significativas na composição corporal ao longo das avaliações. Verificamos uma diferença significativa entre os grupos, onde PL apresentou valores basais (semana 0) menores para as variáveis peso ($p < 0,001$), IMC ($p < 0,001$) e Cabd ($p = 0,026$). O GEE não demonstrou efeitos significativos de tempo nem de interação para nenhuma variável antropométrica.

Tabela 8 - Características antropométricas de ambos os grupos ao longo das três

Variável	Avaliação	Média (DP)			GEE	
		DG (n=12)	PL (n=13)		Wald	p-valor
Peso (kg)	Semana 0	86,4 (10,6)	72,7 (6,5)	Grupo	15,728	<0,001
	Semana 6	87,9 (12,1)	72,4 (6,9)	Tempo	1,080	0,348
	Semana 12	87,4 (11,3)	72,1 (6,5)	Interação	2,902	0,065
Tamanho de Efeito	Cohen d	0,12	0,09			
IMC (kg/m ²)	Semana 0	33,3 (5,4)	29,4 (2,3)	Grupo	7,316	<0,001
	Semana 6	33,9 (5,9)	29,3 (2,5)	Tempo	0,989	0,380
	Semana 12	33,8 (5,9)	29,2 (2,4)	Interação	2,902	0,065
Tamanho de Efeito	Cohen d	0,08	0,08			
C.abd(cm)	Semana 0	97,3 (8,8)	88,1 (6,4)	Grupo	5,71	0,026
	Semana 6	97,1 (9,5)	89,8 (8,5)	Tempo	2,06	0,139
	Semana 12	95,7 (10,4)	88,8 (7,4)	Interação	1,48	0,239
Tamanho de Efeito	Cohen d	0,16	0,10			

avaliações.

Nota. C.abd= circunferência abdominal

O **gráfico 4** nos mostra a variação do peso e da circunferência abdominal de ambos os grupos após a intervenção. Especificamente para o grupo DG, houve em 75% das participantes (n=9) discretas reduções nas medidas de circunferência abdominal (**gráfico 3**), porém sem significância estatística. O peso, no entanto, não acompanhou essa tendência.

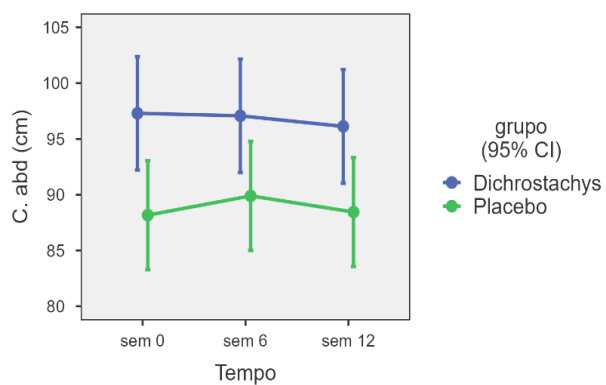
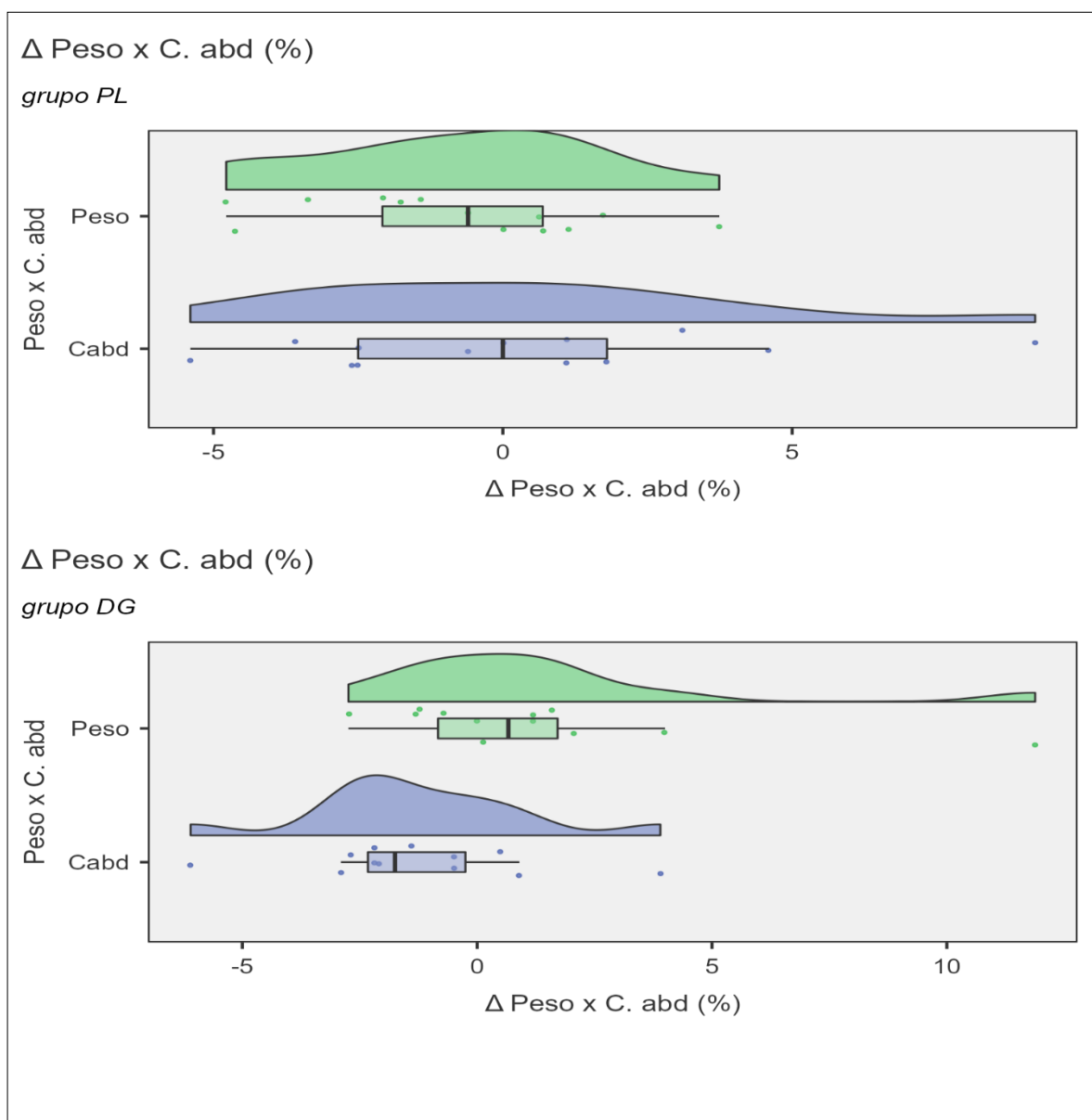


Gráfico 3 - Mudanças na circunferência abdominal

Gráfico 4 - Variação do peso e circunferência abdominal pós-intervenção



As características de pressão arterial de ambos os grupos ao longo das três avaliações são apresentadas na **Tabela 9**. Não foram observadas diferenças significantes entre os grupos, ao longo do tempo e nem de interação. A PAS e PAD demonstraram um tamanho de efeito pequeno no aumento das médias no grupo DG ($d= 0,39$ e $d=0,31$, respectivamente). Já no grupo PL observou-se um tamanho de efeito moderado para o aumento na PAD ($d= 0,73$).

Tabela 9 - Características de pressão arterial de ambos os grupos ao longo das três avaliações

Variável	Avaliação	Média (DP)		GEE	Wald	p-valor
		DG (n=12)	PL (n=13)			
PAS (mmhg)	Semana 0	123,7 (20,0)	124,1 (14,5)	Grupo	0,295	0,592
	Semana 6	129,7 (27,3)	126,3 (14,6)	Tempo	1,251	0,296
	Semana 12	132,8 (25,3)	124,8 (25,8)	Interação	0,948	0,395
Tamanho de Efeito	Cohen d	0,39	0,03			
PAD (mmhg)	Semana 0	83,2 (14,3)	77,8 (11,8)	Grupo	1,242	0,516
	Semana 6	84,9 (13,3)	85,9 (8,0)	Tempo	0,437	0,084
	Semana 12	87,2 (11,1)	86,8 (12,6)	Interação	0,590	0,559
Tamanho de Efeito	Cohen d	0,31	0,73			

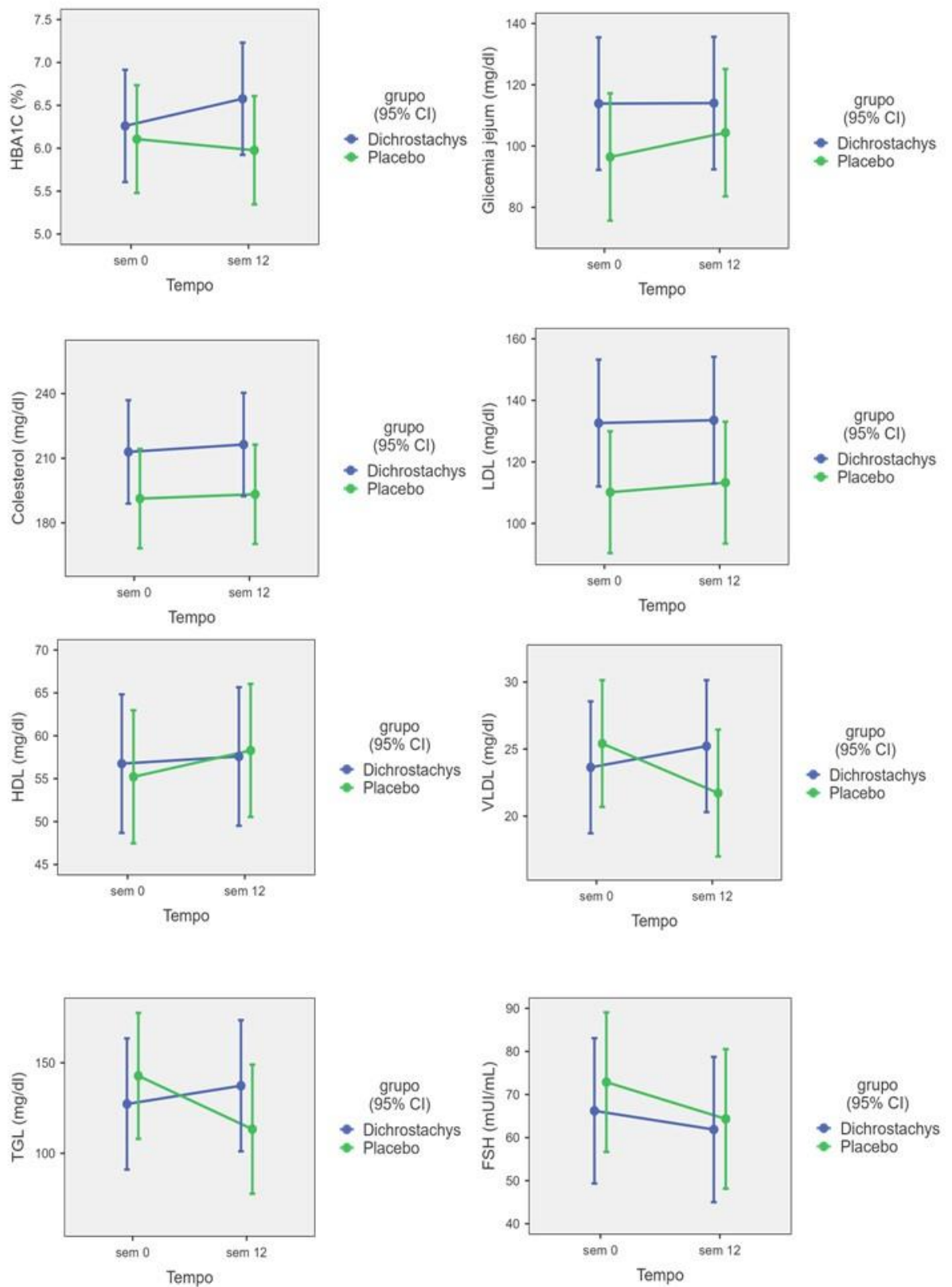
Os marcadores bioquímicos de ambos os grupos no início (semana 0) e final (semana 12) do estudo são apresentados na **Tabela 10** e no **gráfico 5**. No geral, as análises do modelo GEE não apresentaram diferenças significativas ao longo do tempo, entre os grupos e nem da interação tempo*grupo. Para os níveis de FSH, o GEE apontou diferenças significativas do tempo [Wald (1.23) = 6,27; $p = 0,020$], mas não foi possível confirmar tais resultados pelas análises *post hoc* (Anexo E). Não houve diferenças entre os grupos e de interação.

Tabela 10 - Marcadores bioquímicos de ambos os grupos ao longo das avaliações

Variável	Avaliação	Média (DP)		GEE		
		DG (n=12)	PL (n=13)		Wald	p-valor
HBA c1%	Semana 0	6,3 (1,5)	6,1 (1,0)	Grupo	0,767	0,390
	Semana 12	6,6 (1,4)	6,0 (1,1)	Tempo	1,033	0,321
				Interação	5,922	0,023
Tamanho de Efeito	Cohen d	0,20	0,09			
Glicemia Jejum (mg/dl)	Semana 0	114,2 (42,7)	96,1 (18,5)	Grupo	1,038	0,319
	Semana 12	114,4 (52,8)	104,0 (44,9)	Tempo	0,406	0,530
				Interação	0,373	0,547
Tamanho de Efeito	Cohen d	0,004	0,23			
CT (mg/dl)	Semana 0	212,6 (33,0)	191,5 (48,8)	Grupo	2,1794	0,154
	Semana 12	216,0 (38,6)	193,5 (46,2)	Tempo	0,2133	0,080
				Interação	0,0142	0,906
Tamanho de Efeito	Cohen d	0,09	0,04			
LDL (mg/dl)	Semana 0	132,4 (10,3)	110,3 (9,6)	Grupo	2,6975	0,115
	Semana 12	133,3 (10,3)	113,4 (9,6)	Tempo	0,1610	0,692
				Interação	0,0480	0,828
Tamanho de Efeito	Cohen d	0,08	0,32			
HDL (mg/dl)	Semana 0	56,6 (11,7)	55,3 (14,7)	Grupo	0,00608	0,939
	Semana 12	57,5 (12,1)	58,4 (16,7)	Tempo	2,93205	0,101
				Interação	1,24004	0,277
Tamanho de Efeito	Cohen d	0,07	0,19			
VLDL (mg/dl)	Semana 0	23,6 (7,3)	25,4 (9,8)	Grupo	0,0794	0,781
	Semana 12	25,2 (7,8)	21,7 (7,9)	Tempo	0,6175	0,440
				Interação	3,8643	0,062

Tamanho de Efeito	Cohen d	0,21	0,41			
TGL (mg/dl)	Semana 0	127,7 (60,1)	142,6 (71,2)	Grupo	0,0366	0,850
	Semana 12	137,7 (59,8)	115,0 (58,4)	Tempo	0,7315	0,401
				Interação	3,0459	0,095
Tamanho de Efeito	Cohen d	0,16	0,42			
TGO (U/L)	Semana 0	19,7 (3,8)	18,5 (4,4)	Grupo	0,251	0,621
	Semana 12	21,0 (5,3)	19,2 (4,8)	Tempo	0,970	0,335
				Interação	0,244	0,626
Tamanho de Efeito	Cohen d	0,28	0,15			
TGP (U/L)	Semana 0	23,1 (9,4)	20,7 (14,6)	Grupo	0,0602	0,808
	Semana 12	25,7 (12,4)	19,9 (8,0)	Tempo	0,0363	0,851
				Interação	0,7405	0,398
Tamanho de Efeito	Cohen d	0,23	0,06			
PCR (mg/L)	Semana 0	5,7 (3,9)	6,2 (7,4)	Grupo	0,103	0,751
	Semana 12	5,9 (4,3)	4,1 (6,7)	Tempo	0,592	0,450
				Interação	0,748	0,396
Tamanho de Efeito	Cohen d	0,04	0,29			
FSH (mUI/mL)	Semana 0	66,1 (27,9)	72,9 (35,7)	Grupo	0,171	0,684
	Semana 12	61,8 (18,2)	64,4 (26,6)	Tempo	6,273	0,020
				Interação	0,665	0,423
Tamanho de Efeito	Cohen d	0,18	0,27			

Gráfico 5 - Mudanças nos marcadores bioquímicos no início e final do estudo



As quantidades de calorias ingeridas ao longo das avaliações são apresentadas na **Tabela 11**. O GEE revelou diferença significativa entre os grupos [Wald (2.45,4) = 2,19; p=0,024], onde o grupo PL demonstrou ingerir uma quantidade de calorias inferior ao grupo DG. Não houveram diferenças significativas ao longo do tempo e de interação para as calorias ingeridas.

Tabela 11 - Ingestão calórica de ambos os grupos ao longo das avaliações

Variável	Avaliação	Média (DP)			GEE	
		DG (n=12)	PL (n=13)		Wald	p-valor
Calorias (kcal)	Sem 0	1266,3 (547,6)	1186,0 (467,2)	Grupo	5,90	0,024
	Sem 6	1402,5 (541,5)	970,6 (329,6)	Tempo	2,19	0,124
	Sem 12	1091,9 (318,5)	897,0 (267,4)	Interação	1,13	0,333
Efeito	Cohen d	0,38	0,75			

Em relação à pontuação do IK, as comparações *post hoc* (Anexo E) revelaram que no grupo placebo houve redução significativa das pontuações ao longo do tempo (p <0,001) (**tabela 12**). Não encontramos diferenças significativas entre os grupos e de interação.

Tabela 12 - Índice de Kupperman de ambos os grupos ao longo das avaliações

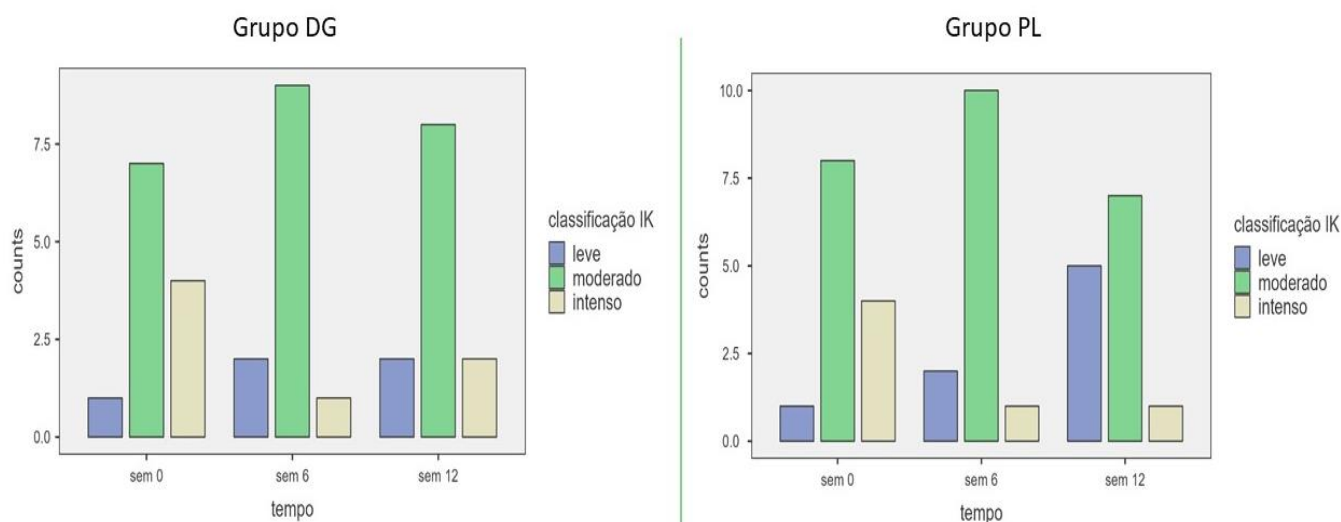
Variável	Avaliação	Média (DP)			GEE	
		DG (n=12)	PL (n=13)		Wald	p-valor
IK	Sem 0	33,8 (8,1)	32,4 (8,8)	Grupo	1,76	0,198
	Sem 6	28,1 (6,6)	25,5 (6,7)	Tempo	12,80	<0,001
	Sem 12	30,4 (9,2)	24,0 (6,5)	Interação	1,77	0,182
Efeito	Cohen d	0,39	1,08			

As classificações de ambos os grupos no IK ao longo das avaliações estão apresentadas na **Tabela 13** e no **Gráfico 6**. No início do estudo, a maioria das mulheres foram classificadas com sintomas moderados. Ao final do estudo, para o grupo DG, a classificação predominante continuou sendo de mulheres com sintomas moderados. O grupo PL, no entanto, aumentou as mulheres com os sintomas leves e apenas 1 ficou classificada como grave. Contudo tais mudanças não foram significativas em nenhum dos grupos.

Tabela 13 - Classificações de ambos os grupos no IK ao longo das avaliações

Grupo	Avaliação	Leve	Moderada	Grave	Qui-Quadrado
DG	Sem 0	1 (8%)	7 (58%)	4 (33%)	$x^2=2,650$
	Sem 6	2 (17%)	9 (75%)	1 (8%)	p-valor=0,618
	Sem 12	2 (17%)	8 (67%)	2 (17%)	
PL	Sem 0	1 (8%)	8 (62%)	4 (31%)	$x^2=6,810$
	Sem 6	2 (15%)	10 (77%)	1 (8%)	p-valor=0,146
	Sem 12	5 (38%)	7 (54%)	1 (8%)	

Gráfico 6 - Classificação do IK de ambos os grupos ao longo das avaliações



5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O principal objetivo desta pesquisa foi avaliar os efeitos de *Dichrostachys glomerata* sobre o peso e sobre os principais marcadores cardiometabólicos em mulheres com sobrepeso ou obesidade na pós-menopausa, sem a intervenção dietética ou exercício físico. Em suma, observamos que este tratamento fitoterápico em nossa amostra não apresentou nenhum efeito significativo sobre o peso e os demais parâmetros que foram avaliados. DG também não demonstrou ser melhor que o placebo em reduzir a sintomatologia climatérica.

Este estudo com *Dichrostachys glomerata* é o primeiro a incluir apenas mulheres e o primeiro a incluir a condição da menopausa. Estudos anteriores, no entanto, já incluíam pacientes em sobrepeso ou obesidade, visto que este fitoterápico foi destacado em pesquisas iniciais como promissor para perdas de peso significativas (**Quadro 2**). (AZANTSA et al., 2015; KUATE et al., 2011, 2013).

Quadro 2 - Estudos clínicos anteriores que utilizaram *Dichrostachys glomerata*

Autor; ano.	Amostra	Intervenção	Tempo; dosagem	Efeitos de DG
(KUATE et al., 2011);	92 indivíduos em obesidade, normoglicêmicas ou DM2; homens e mulheres; idade: 25-65 anos; país: Camarões	G1 com DM: DG G2 sem DM: DG G3 com DM: Placebo G4 sem DM: Placebo	8 semanas; 800mg/dia	Perda de peso, redução da PAD e PAS, redução de medidas (cintura, quadril, % gordura); redução do colesterol e frações, aumento do HDL e redução da glicemia.
(KUATE et al., 2013)	202 mulheres e 116 homens; em obesidade; idade: 24-58 anos; país: Camarões	G1: DG G2: Placebo	8 semanas; 400mg/dia	Perda de peso, redução da PAD e PAS, redução de medidas (cintura, quadril, % gordura); redução do colesterol e frações, aumento do HDL; redução da glicemia, do HOMA-IR, PCR e PAI-1; aumento de adiponectina.

(AZANTS A et al., 2015)	27 homens e 19 mulheres, em sobrepeso; idade: 23-55 anos; país: Camarões	G1: Extrato de <i>Irvingia gabonensis</i> G2: DG G3: Placebo	8 semanas; 300mg/dia	Perda de peso, redução de medidas (cintura, quadril, % gordura); redução do colesterol e frações, aumento do HDL.
(SOWINSKI et al., 2020)	31 homens e 37 mulheres; em sobrepeso ou obesidade; idade: 30-45 anos; país: EUA	G1: DG + outros ingredientes G2: DG + cafeína + outros ingredientes; G3: Placebo	12 semanas; 300mg/dia	Sem efeitos significativos.
(YOUOV OP et al., 2023)	49 homens e 51 mulheres, em sobrepeso ou obesidade; idade: 19-65 anos; país: Índia	G1: DG G2: Placebo	12 semanas; 400mg/dia	Perda de peso, redução de medidas (cintura, quadril, % gordura); redução do colesterol e frações, aumento do HDL; redução da glicemia, insulina, leptina, PCR; aumento de adiponectina; redução de AST e ALT.
Presente estudo	25 mulheres na pós-menopausa; em sobrepeso ou obesidade; idade: 40-65 anos; país: Brasil	G1: DG G2: Placebo	12 semanas; 400mg/dia	Sem efeitos significativos.

DM2: Diabetes Mellitus 2

5.1 ANÁLISES DOS MÉTODOS DE ESTUDOS ANTERIORES

Conforme o **quadro 2**, exceto o ensaio realizado por SOWINSKI et al. (2020), os outros quatro estudos com DG são originários de um grupo ligado à Universidade de Yaoundé, Camarões, um país africano. Também considerando a etnia e demais aspectos epidemiológicos, é natural que esses estudos demonstrem similaridade quanto às metodologias adotadas e seus resultados, que apontaram para efeitos importantes no uso de DG sobre as variáveis antropométricas e bioquímicas.

Contudo, notamos nos estudos em questão, alguns pontos obscuros relativos à metodologia aplicada. As tabelas descritivas com as variáveis analisadas trazem os três tempos de avaliação com suas médias, desvio-padrão e o percentual de mudança da variável em relação à linha de base, porém sem apontar junto ao p-valor o valor da estatística para o teste *t-Student* ou o valor de F para a Análise de Variância/Modelo Misto, não garantindo, neste caso, a transparência quanto a realização destes testes.

Observando o **quadro 3**, temos os testes estatísticos escolhidos pelos autores, sabendo que se trata de ensaios clínicos, com grupos controlados, todos avaliados em três momentos diferentes ao longo do tempo. Questiona-se então a utilização do teste *t-Student*, aderido por dois dos autores, já que por este método anula-se uma das três avaliações do ensaio, pois é um teste paramétrico cujo objetivo é comparar duas médias quando os dados assumem uma distribuição normal (GADDIS; GADDIS, 1990). Quando o teste *t-Student* é utilizado para comparação de duplas de várias médias aumenta-se as chances de encontrar resultados clinicamente importantes ao acaso e cometer o erro do tipo I (rejeitar uma hipótese nula verdadeira) (TIMBÓ BARBOSA; AGRA DE SOUZA, 2010). Optamos em nossa pesquisa analisar os dados utilizando GEE, que é uma ferramenta de análise mais ampla e com algumas vantagens quando comparada à Análise de Variância, fornecendo modelos mais robustos e resilientes que reduzem as taxas de erros do tipo I e II (DE MELO et al., 2022).

Quadro 3 - Comparação dos testes estatísticos utilizados nos estudos com DG

Autor; ano	Número de avaliações observadas	Teste estatístico utilizado
(KUATE et al., 2011)	3	Modelo Misto
(KUATE et al., 2013)	3	Modelo Misto
(AZANTSA et al., 2015)	3	Teste <i>t-Student</i> , pareado
(SOWINSKI et al., 2020)	3	Modelo Linear Geral
(YOUOVOP et al., 2023)	3	Teste <i>t-Student</i> e Análise de Variância.
Presente estudo	3	GEE

As dosagens empregadas pela maior parte dos autores variaram de 300mg/dia a 400mg/dia, exceto Kuate et. al. (2011) que empregou 800mg/dia. As dosagens e as formas farmacêuticas estão descritas no **quadro 4**. Sowinski et. al. (2020) em sua formulação adicionou junto ao DG suplementos termogênicos entre outras plantas e fitoativos, o que pode mascarar, reduzir ou exacerbar um possível efeito devido às interações farmacológicas, mas semelhante à presente pesquisa, o estudo não demonstrou nenhum efeito significativo em relação ao peso e às variáveis analisadas (DÉCIGA-CAMPOS et al., 2022). Ressaltamos ainda que, embora o tipo de extração vegetal tenha variado entre os autores, a maioria adotou a padronização do extrato de DG à 10% de polifenóis.

Quadro 4 - Caracterização das formulações contendo *Dichrostachys glomerata* dos estudos anteriores.

Autor; ano	Intervenção detalhada
(KUATE et al., 2011)	Cápsulas contendo 400mg do extrato seco de <i>Dichrostachys glomerata</i> . Posologia: 1 cápsula, duas vezes ao dia, 30 a 60 min antes do almoço e jantar.
(KUATE et al., 2013)	Cápsulas contendo 200mg de Dyglomera® (extrato aquoso de <i>Dichrostachys glomerata</i> , 10% de polifenóis) Posologia: 1 cápsula, duas vezes ao dia, 30 a 60 min antes do almoço e jantar.
(AZANTSA et al., 2015)	G1: 1 cápsula contendo 300 mg de extrato de <i>Irvingia gabonensis</i> (IGOB131, $\geq 7\%$ de albumina e $\geq 1\%$ de ácido elágico) G2: 1 cápsula contendo 300 mg de extrato hidroetanólico (90:10, água:etanol) de <i>Dichrostachys glomerata</i> , 10% polifenóis (Dyglomera™) Posologia: 1 cápsula ao dia, 30 minutos antes da refeição principal.
(SOWINSKI et al., 2020)	G1: dose total (2 cápsulas): 250mg Sensoril® (<i>Whitania somnifera</i>); 5mg Bioperine (<i>Piper nigrum</i>); 50mg Capsimax™ (<i>Capsicum</i> , 4% capsinoides); 60mg extrato de Rhodiola rósea; 300mg DygloFit™ (extrato de <i>Dichrostachys glomerata</i>); 100mg L-teanina; 5mg <i>Lycopodium clavatum</i> (1% Huperzina-A); 50mg extrato <i>Bacopa monneri</i> . G2: dose total (2 cápsulas): 150mg cafeína; 125mg Sensoril® (<i>Whitania</i>

	<p><i>somnifera</i>); 250mg cafeína anidra; 50mg Capsimax™ (<i>Capsicum</i>, 4% capsinoides); 300mg DygloFit™ (extrato de <i>Dichrostachys glomerata</i>); 10mg <i>Lycopodium clavatum</i> (1% Huperzina-A)</p> <p>Posologia: 1 cápsula de manhã (entre 7:00h e 9:00h) e 1 cápsula à tarde (entre 14:00h e 16:00h)</p>
(YOUOVOP et al., 2023)	<p>Cápsulas contendo 400mg de Dyglomera® (extrato hidroetanólico de <i>Dichrostachys glomerata</i>, 10% polifenóis)</p> <p>Posologia: 1 cápsula ao dia, antes do almoço ou jantar.</p>
Presente estudo	<p>Cápsulas contendo 200mg de Dyglothin® (extrato seco de <i>Dichostachys glomerata</i> padronizado a 10% de polifenóis)</p> <p>Posologia: 1 cápsula de manhã e cápsula à tarde.</p>

5.2 PESO E CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL

O tratamento com DG não demonstrou efeitos para as medidas de peso e circunferência abdominal. Foi notada diferenças significativas entre os grupos no início do estudo para as medidas antropométricas peso ($p > 0,001$), IMC ($p > 0,001$) e circunferência abdominal ($p > 0,026$), onde o grupo DG apresentou um contexto metabólico desfavorável, com 45% das mulheres preenchendo os critérios para o diagnóstico de SM, contra 23% no grupo placebo.

Sabe-se que a perda de 3 a 5% do peso inicial é capaz de reduzir fatores de risco para doenças crônicas e que perdas de 5 a 7% do peso corporal estão associadas a prevenção de DM2 em mulheres e homens (BENTLEY-LEWIS; KORUDA; SEELY, 2007; DONNELLY et al., 2009). Um estudo observacional conduzido em uma clínica hospitalar de obesidade concluiu que perdas maiores de 5% do peso, após tratamento com sibutramina correlacionou-se com um melhor perfil lipídico e aumento na sensibilidade à insulina (VALSAMAKIS et al., 2004).

Desta forma, visando a melhoria do perfil metabólico, o esperado para o nosso grupo experimental tratado com DG seria uma redução mínima de 2,5 Kg de peso em média. Em uma revisão realizada por Farhat et. al. (2017), dos 19 estudos com polifenóis utilizados para a perda de peso em indivíduos com excesso de peso, 9 relataram diferenças significativas com redução média de $1,47 \pm 0,58$ kg, o que

pode ser considerada um efeito muito discreto quando se trata de indivíduos com sobrepeso e obesidade. Especificamente com polifenóis advindos de DG, Sowinski et. al. (2020) também relata efeitos significativos, mas pequenos, de menos de 1kg em média, comparados aos estudos anteriores (**quadro 2**) que relataram perdas de 6 a 11kg em indivíduos acima do peso ou com síndrome metabólica e diabetes tipo 2.

Em uma recente revisão de 18 ensaios clínicos randomizados sobre o uso da suplementação com fitoestrógenos incluindo 1.692 mulheres na pós-menopausa revelou que, em comparação ao placebo, nenhuma suplementação foi capaz de reduzir significativamente o peso corporal nesta amostra [diferença média agrupada de alterações: -0,14 kg (IC 95%: -0,49 a 0,21)] (GLISIC et al., 2018). A análise de subgrupos mostrou que houve uma redução significativa do peso nas mulheres que eram saudáveis na pós-menopausa [diferença média agrupada de alterações: -0,28kg (IC95%: -0,52 a -0,04)] (GLISIC et al., 2018). Ainda, a suplementação foi associada ao aumento do peso corporal naquelas que apresentavam distúrbios metabólicos como DM2, pré-diabetes, pré-hipertensão e hiperlipidemia [diferença média agrupada de alterações: 0,78 kg (IC 95%: 0,53–1,03)] (GLISIC et al., 2018). Da mesma forma, percebemos em nosso estudo o aumento discreto da média de peso corporal no grupo DG (média de 0,70 kg; $d=0,12$), considerado o grupo mais desfavorável em relação à saúde metabólica.

A obesidade abdominal é determinada pela circunferência abdominal que é medida no meio da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, outros autores conhecem essa medida como circunferência da cintura, entretanto refere-se à mesma técnica de aferição (CATELLI DE CARVALHO, 2005; GONÇALVES DE LIMA et al., 2011). Essa medida, simples e barata, foi recentemente associada como um marcador de risco de DCV independente do IMC e ainda foi relacionada ao dano vascular atribuído à rigidez arterial. (CAMPANA; BRANDÃO, 2022; POWELL-WILEY et al., 2021).

É um marcador chave para o desenvolvimento da SM, já o IMC, embora amplamente utilizado não é capaz de prover informações sobre a distribuição do tecido adiposo no organismo e não considera as proporções entre os tecidos muscular, adiposo e ósseo (GIERACH et al., 2014). Em estudo experimental, o uso

de DG inibiu a adipogênese e a lipogênese pela regulação e fosforilação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) em tecidos adiposos brancos e adipócitos 3T3-L1, onde foi observado a supressão de SREBP-1c (proteína 1 de ligação ao elemento regulador de esterol) e PPAR γ (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama); ainda, DG promoveu a lipólise aumentando a expressão de proteínas relacionadas à lipólise, como lipase triglicéridica do tecido adiposo, lipase sensível ao fosfo-hormônio e a proteína perilipina (KIM et al., 2022).

De quatorze estudos que utilizaram variadas fontes de polifenóis, 9 encontraram efeito redutor significativo para a medida de circunferência abdominal, de cerca de $2,58 \pm 1,33$ cm (FARHAT; DRUMMOND; AL-DUJAILI, 2017). Ao contrário do grupo placebo que manteve após a intervenção os mesmos valores do início do estudo para a circunferência abdominal, o grupo DG sofreu uma discreta redução de 1,6 cm em média ($d= 0,16$), ainda que o peso e o IMC não tenham acompanhado. Apesar de ser um efeito estatisticamente insignificante, este fato nos faz pensar na hipótese de que DG seja capaz de proteger contra o acúmulo de gordura abdominal.

5.3 PRESSÃO ARTERIAL

Sabendo que nesta pesquisa 70% das mulheres foram diagnosticadas com hipertensão arterial, a intervenção com DG não demonstrou capacidade em reduzir os valores da PA. Uma revisão sistemática de ensaios clínicos investigou o uso dos polifenóis e seus efeitos no perfil da microbiota intestinal e na pressão arterial sistólica e diastólica em humanos; os autores não encontraram evidências que justifiquem a ingestão desses compostos como estratégia de melhorar os níveis pressóricos (SWEENEY et al., 2022). Especificamente em mulheres na pós-menopausa, uma revisão de estudos observacionais não associou o uso de fitoestrógenos com a redução nas pressões sistólicas ou diastólicas (GODOS et al., 2019).

Não observamos alterações significativas na pressão arterial, apenas uma tendência de elevação, em ambos os grupos. Clinicamente, estes resultados significam uma propensão ao descontrole da pressão arterial, porém, como tal

ocorrência deu-se nos dois grupos e com maior aumento médio para a PAD no grupo placebo ($d=0,73$), acreditamos que este fato se deve ao difícil manejo da doença, como sugerido pelas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2020) quanto à adesão ao tratamento, já que se trata de uma doença assintomática (BARROSO et al., 2021). Ademais, foi observado que 4 mulheres no grupo DG e 1 mulher do grupo PL, exibindo valores elevados de PA, estavam sem uso de medicação apropriada, prescrita pelo médico especialista. Assim, parte desses efeitos podem ser atribuídos à falta de adesão ao tratamento farmacológico com anti-hipertensivo, observado com maior frequência para o grupo DG. Tais participantes foram encaminhadas ao cardiologista da clínica.

5.4 MARCADORES BIOQUÍMICOS

A intervenção com DG não demonstrou efeito sobre nenhum dos marcadores bioquímicos investigados. E, apesar do modelo GEE apontar efeito na interação para a variável HBA c1%, as comparações *post hoc* e as análises descritivas (**Gráfico 5**) não assumiram as diferenças.

Uma revisão de ensaios clínicos que utilizaram polifenóis a fim de tratar as distúrbios metabólicos em mulheres na pós menopausa questionou a grande variabilidade nos resultados. No geral, os autores relataram que não há evidências suficientes que indiquem a presença de efeitos reguladores dos polifenóis sobre a glicemia, perfil lipídico e em outros marcadores (SÁNCHEZ-MARTÍNEZ et al., 2021).

Em nosso estudo, cerca de 30% das mulheres de cada grupo receberam o diagnóstico para DM2. Uma revisão sistemática de 36 estudos clínicos concluiu que a suplementação com polifenóis não teve efeito significativo em indivíduos não diabéticos ($p > 0,21$) (PALMA-DURAN et al., 2017). Especificamente com polifenóis proveniente de uvas, uma revisão sistemática de 39 ensaios clínicos incluindo indivíduos sem e com síndrome metabólica não gerou evidências dos benefícios destes bioativos sobre a glicemia, pressão arterial e perfil lipídico (WOERDEMAN et al., 2017).

Apesar dos polifenóis não gerarem evidências suficientes para serem recomendados nas dislipidemias associadas à menopausa, a subclasse das

isoflavonas parecem demonstrar efeitos potenciais. Uma meta-análise demonstrou que a ingestão de proteína de soja contendo isoflavonas e extrato de isoflavona de soja associou-se com a redução significativa do CT sérico (-0,12 mmol/L, $p = 0,01$) e com o aumento de HDL-c (0,03 mmol /L, $p = 0,05$) (BARAŃSKA et al., 2021). Não sendo estes resultados significantes na redução do LDL-c (-0,05 mmol/L, $p = 0,081$) e de TG (-0,07 mmol/L, $p = 0,06$) (BARAŃSKA et al., 2021). As isoflavonas advindas da planta *Trifolium pratense* também demonstraram eficácia em reduzir os níveis de CT (KANADYS et al., 2020).

A atividade hipocolesterolêmica dos flavonoides deve-se ao efeito inibitório da biossíntese de colesterol e ácidos graxos pela inibição da enzima HMG-CoA redutase (REIS; ROCHA; DE FREITAS, 2021). Sendo assim, o grupo das isoflavonas torna-se uma boa opção dentre os polifenóis para tratar as desordens do metabolismo lipídico. As evidências de que os polifenóis gerais atuem diretamente nos critérios que compõe os riscos para a SM em mulheres na pós-menopausa ainda permanecem limitadas.

5.5 CALORIAS INGERIDAS

Observamos que DG não foi capaz de reduzir significativamente a ingestão calórica das participantes ao longo das avaliações, embora tenha reduzido as médias na ingestão com tamanho de efeito pequeno ($d = 0,38$).

Nota-se que o grupo PL, tido como o grupo mais saudável metabolicamente, manteve um consumo calórico menor que o grupo DG desde o início do estudo ($p = 0,024$), exibindo uma redução de tamanho de efeito moderado nas médias de ingestão calórica ($d = 0,75$). Mas apesar disso, o menor consumo não foi acompanhado por reduções no peso e na circunferência abdominal.

É unânime que uma restrição calórica é capaz de, não só produzir perda de peso, mas também de beneficiar os aspectos metabólicos gerais, porém a maioria dos indivíduos não conseguem manter o déficit calórico e o peso perdido de maneira prolongada (ANTON et al., 2009). Alguns estudos sugerem o uso potencial dos polifenóis na regulação e modulação do apetite (HARIRI et al., 2023). Porém, em um contexto obesogênico, nota-se uma resistência fisiológica central e periférica

dos hormônios reguladores do apetite, como a leptina e a grelina, dentre outros, cujo desfecho é um maior consumo de energia (MCLAUGHLIN et al., 2004; ZOUHAL et al., 2019). Mais uma vez, vemos que tratar um metabolismo não saudável é uma tarefa complexa que demanda o conhecimento de vários processos fisiológicos e patológicos do organismo.

5.6 SINTOMAS DO CLIMATÉRIO

Houve diferenças significativas sobre as pontuações no IK ao longo do tempo no grupo PL ($p < 0,001$). A redução nas médias de pontuações do IK no grupo DG apresentou um tamanho de efeito pequeno ($d = 0,39$) comparadas às do grupo PL, que apresentou um tamanho de efeito grande ($d = 1,08$). A magnitude desses efeitos, principalmente no grupo placebo, devem ser devidamente consideradas. Isto porque o placebo não se trata apenas de um componente inerte, pois envolve o sujeito em todos os processos terapêuticos para a cura, o que desencadeia uma expectativa cognitiva, ou seja, existem fatores que influencia o placebo em relação à eficácia, tais como a marca do medicamento, a dose aparente, o modo de administração, a condição a ser tratada e a cor do placebo (SOBOW; TSIRIGOTIS; ELKINS, 2023).

Levando em consideração os aspectos referidos anteriormente sobre qualidade de vida, autopercepção e ainda, o efeito que o tempo exerceu sobre as pontuações do IK ($p < 0,001$) no grupo placebo, acreditamos que esses resultados foram decorrentes da expectativa do tratamento recebido, não somente pelas cápsulas, como pelo acompanhamento, exames coletados e o contato com o profissional nas 12 semanas da intervenção.

Nossa hipótese para um maior tamanho de efeito observado no grupo PL é de que, como suas participantes estavam mais saudáveis, elas se beneficiaram mais ainda de suas expectativas. Porém para comprovar esta hipótese seria necessário adentrar as áreas da psicologia e comportamento, bem como aplicar questionários que avaliassem a qualidade de vida percebida dessas mulheres.

Vimos que, a própria intervenção com DG não foi capaz de produzir respostas na melhoria dos sintomas da menopausa. Porém, os produtos fitoterápicos contendo isoflavonas se mostram propícios para o controle deles. Uma recente meta-análise relatou efeitos significativos desses produtos quando

comparados ao placebo, melhorando as pontuações no IK e em outras escalas avaliativas da sintomatologia climatérica (OH et al., 2024). Os autores atribuíram os efeitos ao potencial estrogênico das plantas (OH et al., 2024).

5.7 FATORES REPRODUTIVOS

É descrito que certos fatores reprodutivos podem estar ligados à prevalência da SM em mulheres na pós-menopausa, tais como idade na menarca, idade ao nascimento do primeiro filho, número de gestações e o tipo de ocorrência da menopausa (induzida ou natural) (PU et al., 2017; STEFANSKA; BERGMANN; SYPNIEWSKA, 2015).

A identificação de uma história de menarca pode ser útil na identificação de mulheres em risco de síndrome metabólica. De acordo com inquéritos anteriores, mulheres adultas que relataram a idade de menarca abaixo dos 12 anos demonstraram altos índices de IMC e de circunferência abdominal, níveis elevados de TGL e glicemia, HDL-c em níveis baixos, mais sedentárias, mais fumantes e propensas à DM2 (STÖCKL et al., 2011). Um estudo com 527 brasileiras constatou que as mulheres que tiveram menarca antes de 11 anos de idade, demonstraram alta prevalência de SM comparado as que tiveram a menarca após os 14 anos (RODRIGUES, 2013). Em nosso estudo foi identificado que 62,5% das mulheres com o diagnóstico para SM experimentaram a menarca antes dos 11 anos de idade (n=5). A idade da menarca, no entanto, não demonstrou correlação com as variáveis de critério para a SM.

A idade da mulher ao ganhar o primeiro filho e o número de gestações também se associam à ocorrência de desordens metabólicas (STEFANSKA; BERGMANN; SYPNIEWSKA, 2015). Mulheres que conceberam seus primogênitos em idade mais avançada tiveram menor risco para a SM (CHO et al., 2009). Em nossa análise os critérios para SM não demonstraram correlação com a idade ao primeiro filho.

Finalmente, observamos neste estudo o potencial de correlação da variável “número de gestações” com dois dos critérios que fecham o diagnóstico de SM. Uma meta-análise envolvendo 62.095 mulheres reportou que a cada criança

adicional aumenta-se 12% o risco para a SM (SUN et al., 2022). Em nossa pesquisa, o número de gestações correlacionou-se diretamente com a circunferência abdominal e glicemia em jejum, ou seja, quanto mais filhos, maiores foram os valores para a circunferência abdominal e glicemia (**tabela 7**). Para justificar essas correlações, entende-se que a própria gestação é marcada por alterações fisiológicas importantes no metabolismo da mulher; acredita-se ainda que o declínio do estrogênio em uma gravidez implica em distúrbios no metabolismo lipídico, hipertensão, hiperglicemia, entre outros fatores discutidos anteriormente em nossa introdução (SUN et al., 2022).

5.8 LIMITAÇÕES DA PESQUISA

Um ponto importante a ser considerado neste tópico diz respeito à heterogeneidade amostral em relação à saúde metabólica. Infelizmente o grupo tratado com DG foi sorteado com mais mulheres sofrendo de obesidade e SM. Para resolver esta questão seria ideal ter um conhecimento prévio do estado de saúde da amostra e adotar o método de randomização estratificada, que é empregada quando se deseja equilibrar os fatores de risco chave ao início do estudo (FERREIRA; PATINO, 2016). Desta forma, conseguiríamos distribuir igualmente nos grupos o número de pacientes com e sem SM. Uma outra opção seria restringir o estudo apenas com mulheres na pós menopausa diagnosticadas com SM, porém seria necessário um maior tempo de captação e recrutamento de voluntárias, o que poderia prejudicar o cronograma e o número amostral. Ainda, para observar a diferença dos efeitos de DG entre mulheres saudáveis e não saudáveis, sugerimos estudos que avaliassem o tratamento em mulheres com e sem SM.

Também há de se considerar a falta de consistência e resultados significativos dos polifenóis nas intervenções em mulheres na pós-menopausa. Para Sánchez-martínez et al. (2021) é necessário criar um número amostral maior com um estado de saúde cardiometabólico bem definido, além de pensar em análises de farmacodinâmica e farmacocinética destes compostos a fim de elucidar seus reais benefícios.

Por fim, encontramos a necessidade de justificar os resultados obtidos à luz dos aspectos psicológicos e subjetivos. Seria interessante neste contexto a

aplicação de questionários válidos que caracterizem tais aspectos, como escalas subjetivas que avaliem a autopercepção e questionário sobre qualidade de vida e estado de saúde mental, próprios para mulheres no climatério.

6 CONCLUSÕES

O tratamento de 12 semanas com *Dichrostachys glomerata* não demonstrou efeitos significativos na redução do peso e na melhora dos marcadores cardiometabólicos em mulheres não-saudáveis na pós-menopausa. No entanto, o uso de DG mostrou-se promissor no controle da obesidade abdominal, porém mais estudos são necessários para determinar esse efeito, incluindo um maior número amostral.

Ambos os grupos demonstraram alguma magnitude de efeito na redução dos sintomas da menopausa, porém esses resultados não foram estatisticamente relevantes. O tempo exerceu um efeito significativo na redução das pontuações do IK ($p < 0,001$) no grupo placebo, o que nos levou a considerar que o próprio acompanhamento e os processos que envolveram as 12 semanas do estudo foram capazes de gerar tais resultados, bem como o nível de saúde das participantes. Portanto, acreditamos ser importante o levantamento de pesquisas que abordem as vias psicológicas e fisiológicas pelos quais as expectativas são traduzidas em resultados de saúde.

7 REFERÊNCIAS

ALLEN, J. T. et al. Needs assessment of menopause education in United States obstetrics and gynecology residency training programs. **Menopause**, v. 30, n. 10, p. 1002–1005, 1 out. 2023.

ALSHAHRANI, S. H. et al. Dietary polyphenol intake, body composition and components of metabolic syndrome in a sample overweight and obese adults: a cross-sectional study. **BMC Endocrine Disorders**, v. 23, n. 1, p. 261, 27 nov. 2023.

AMBIKAI RAJAH, A.; WALSH, E.; CHERBUIN, N. A review of menopause nomenclature. **Reproductive Health**, v. 19, n. 1, 1 dez. 2022.

ANAGNOSTIS, P. et al. Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. **Maturitas**, v. 135, n. November 2019, p. 74–79, 2020.

ANTON, S. D. et al. Effect of calorie restriction on subjective ratings of appetite. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 22, n. 2, p. 141–147, 11 abr. 2009.

APOVIAN, C. M. Obesity: Definition, Comorbidities, Causes, and Burden. **The American journal of managed care**, v. 22, n. 7, 2016.

AUSTAD, S. N. Menopause: an evolutionary perspective. **Experimental gerontology** v. 29, n. 3-4, p. 255-63, 1994.

AZANTSA, B. et al. The effect of extracts of *Irvingia gabonensis* (IGOB131) and *Dichrostachys glomerata* (Dyglomera™) on body weight and lipid parameters of healthy overweight participants. **Functional Foods in Health and Disease**, v. 5, n. 6, p. 200–208, 2015.

BARAŃSKA, A. et al. Effects of Soy Protein Containing of Isoflavones and Isoflavones Extract on Plasma Lipid Profile in Postmenopausal Women as a Potential Prevention Factor in Cardiovascular Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2531, 24

jul. 2021.

BARBIERI, R. L. The endocrinology of the menstrual cycle. **Methods in Molecular Biology**, v. 1154, p. 169–180, 2014.

BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 3 mar. 2021.

BENTLEY-LEWIS, R.; KORUDA, K.; SEELY, E. W. The metabolic syndrome in women. **Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism**, v. 3, n. 10, p. 696–704, 2007.

BIGLIA, N. et al. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? **Climacteric**, v. 20, n. 4, p. 306–312, 4 jul. 2017.

BRANDÃO, A. A. et al. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 1 Suppl, p. I–III, jul. 2010.

BRASIL. **BRASIL, RDC nº 26, de 13 de maio de 2014**. Regulamenta o registro de Medicamentos Fitoterápicos (MF) e o registro e a notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF). Diário oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 14 mai. 2014.

BRZOZOWSKA, M.; LEWIŃSKI, A. Changes of androgens levels in menopausal women. **Przegląd Menopauzalny**, v. 19, n. 4, p. 151–154, 2021.

BURGER, H. G. Physiology and endocrinology of the menopause. **Medicine**, v. 34, n. 1, p. 27–30, 2006.

CABRAL, M. das M. C. Situando a menopausa: tempo, nomenclatura e tipologia. **Revista Interlocuções**, v. 1, n.1, p. 65-85, 2001.

CAMERON, D. R.; BRAUNSTEIN, G. D. Androgen replacement therapy in women. **Fertility and Sterility**, v. 82, n. 2, p. 273–289, 2004

CAMPANA, E. M. G.; BRANDÃO, A. A. Circunferência da Cintura: Um Parâmetro Desfavorável para a Saúde Vascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 119, n. 2, p. 265–266, 29 jul. 2022.

CATELLI DE CARVALHO, M. H. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, n. SUPPL. 1, p. 3–28, abr. 2005.

CHENG, C. C.; HSU, C. Y.; LIU, J. F. Effects of dietary and exercise intervention on weight loss and body composition in obese postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. **Menopause**, v. 25, n. 7, p. 772–782, 2018.

CHO, G. J. et al. The relationship between reproductive factors and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women: Korea National Health and Nutrition Survey 2005. **Menopause**, v. 16, n. 5, p. 998–1003, set. 2009.

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. **Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence.** www.thelancet.com, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/>>. Acesso em: 4 jan. 2024

DAVIS, S. R. et al. **Understanding weight gain at menopause.** **Climacteric**, out. 2012.

DE MELO, M. B. et al. Beyond ANOVA and MANOVA for repeated measures: Advantages of generalized estimated equations and generalized linear mixed models and its use in neuroscience research. **European Journal of Neuroscience**, v. 56, n. 12, p. 6089–6098, 1 dez. 2022.

DE SANTIAGO NOGUEIRA, C. M. C. et al. Clinical profile and quality of life in climacteric women. **BMC Nursing**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2022.

DÉCIGA-CAMPOS, M. et al. Editorial: Pharmacological interaction between drugs and medicinal plants. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 14 dez. 2022.

DELI, M. et al. Successive grinding and sieving as a new tool to fractionate

polyphenols and antioxidants of plants powders: Application to *Boscia senegalensis* seeds, *Dichrostachys glomerata* fruits, and *Hibiscus sabdariffa* calyx powders. **Food Science & Nutrition**, v. 7, n. 5, p. 1795–1806, 22 maio 2019a.

DELI, M. et al. Effect of sieved fractionation on the physical, flow and hydration properties of *Boscia senegalensis* Lam., *Dichostachys glomerata* Forssk. and *Hibiscus sabdariffa* L. powders. **Food Science and Biotechnology**, v. 28, n. 5, p. 1375, 1 out. 2019b.

DELI, M. et al. Micronutrients and in vivo antioxidant properties of powder fractions and ethanolic extract of *Dichrostachys glomerata* Forssk. fruits. **Food Science & Nutrition**, v. 8, n. 7, p. 3287–3297, 14 jul. 2020.

DONNELLY, J. E. et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 41, n. 2, p. 459–471, fev. 2009.

E, A.; EA, D. Landmark article Sept 8, 1923. An ovarian hormone. Preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. By Edgar Allen and Edward A. Doisy. **JAMA**, v. 250, n. 19, p. 2681–2683, 18 nov. 1983.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, n. 2 Supl 1, p. 1–76, 1 jul. 2017.

FARHAT, G.; DRUMMOND, S.; AL-DUJAILI, E. A. S. Polyphenols and Their Role in Obesity Management: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. **Phytotherapy Research** John Wiley and Sons Ltd, , 1 jul. 2017.

FERREIRA, J. C.; PATINO, C. M. Randomização: mais do que o lançamento de uma moeda. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 42, n. 5, p. 310–310, 1 set. 2016.

FRAGA, C. G. et al. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. **Food and Function**, v. 10, p. 514, 2019.

FRANKENFELD, C. L. Cardiometabolic risk and gut microbial phytoestrogen metabolite phenotypes. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 61, n. 1, p. 1500900, 1 jan. 2017.

GADDIS, G. M.; GADDIS, M. L. Introduction to Biostatistics: Part 4, Statistical Inference Techniques in Hypothesis Testing. **Annals of Emergency Medicine**, v. 19, n. 7, p. 820–825, 1990.

GIBSON RS. **Principles of nutritional assessment**. USA: Oxford University Press, 2005.

GIERACH, M. et al. Correlation between Body Mass Index and Waist Circumference in Patients with Metabolic Syndrome. **ISRN Endocrinology**, v. 2014, 2014.

GLISIC, M. et al. Phytoestrogen supplementation and body composition in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Maturitas**, v. 115, p. 74–83, 1 set. 2018.

GODOS, J. et al. Dietary Polyphenol Intake, Blood Pressure, and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Antioxidants**, v. 8, n. 6, 1 jun. 2019.

GONÇALVES DE LIMA, C. et al. CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA OU ABDOMINAL? UMA REVISÃO CRÍTICA DOS REFERENCIAIS METODOLÓGICOS. **Revista Simbio-Logias**, v. 4, n. 6, 2011.

GREENDALE, G. A. et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. **JCI Insight**, v. 4, n. 5, 2019.

GREENDALE, G A et al. The menopause. **Lancet** (London, England) v. 353, n. 9152, p. 571-80, 1999.

HARIRI, N. et al. Sumac (*Rhus coriaria* L.) powder supplementation has beneficial effects on appetite in overweight/obese women with depression: A randomized controlled trial. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 51, p. 101734, 1 maio 2023.

HARLOW, S. D. et al. Consensus Statement: Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 97, n. 4, p. 1159, abr. 2012.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019**. Rio de Janeiro: [s.n.].

International Menopause Society. Menopause Terminology. Disponível em: <<https://www.imsociety.org/education/menopause-terminology/>> Acesso em Setembro de 2022.

KANADYS, W. et al. Effects of red clover (*Trifolium pratense*) isoflavones on the lipid profile of perimenopausal and postmenopausal women—A systematic review and meta-analysis. **Maturitas**, v. 132, p. 7–16, fev. 2020.

KAZUO BABA, R.; SALETE MARCON GOMES VAZ, M.; COSTA, J. DA. CORREÇÃO DE DADOS AGROMETEOROLÓGICOS UTILIZANDO MÉTODOS ESTATÍSTICOS. **Revista Brasileira de Meteorologia**, v. 4, p. 515–526, 2014.

KIM, H. L. et al. Anti-Obesity Effect of Dyglomera® Is Associated with Activation of the AMPK Signaling Pathway in 3T3-L1 Adipocytes and Mice with High-Fat Diet-Induced Obesity. **Molecules**, v. 27, n. 10, 1 maio 2022.

KINGSBERG, S. A. et al. Global view of vasomotor symptoms and sleep disturbance in menopause: a systematic review. **Climacteric**, v. 26, n. 6, p. 537–549, 2023.

KO, S. H.; KIM, H. S. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. **Nutrients**, v. 12, n. 1, 1 jan. 2020.

KOHN, G. E.; RODRIGUEZ, K. M.; PASTUSZAK, A. W. The History of Estrogen Therapy. **Sexual Medicine Reviews**, v. 7, n. 3, p. 416–421, 2019.

KOTHARI, S. C. et al. Toxicologic evaluation of *Dichrostachys glomerata* extract: Subchronic study in rats and genotoxicity tests. **Food and Chemical Toxicology**, v. 69, p. 120–131, 1 jul. 2014.

KUATE, D. et al. Antioxidant characteristics of *Dichrostachys glomerata* spice extracts Características antioxidantes de los extractos de la especie *Dichrostachys glomerata*. **CYTA - Journal of Food**, v. 8, n. 1, p. 23–37, 2010.

KUATE, D. et al. Effects of *Dichrostachys glomerata* spice on cardiovascular diseases risk factors in normoglycemic and type 2 diabetic obese volunteers. **Food Research International**, v. 44, n. 5, p. 1197–1202, 1 jun. 2011.

KUATE, D. et al. Anti-inflammatory, anthropometric and lipomodulatory effects Dyglomera® (aqueous extract of *Dichrostachys glomerata*) in obese patients with metabolic syndrome. **Functional Foods in Health and Disease**, v. 3, n. 11, p. 416–427, 2013.

KUPPERMAN, H. S. et al. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 13, n. 6, p. 688–703, jun. 1953.

LORENZI DINO ROBERTO SOARES et al. reben. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 62, n. 2, p. 287–293, 2009.

LORENZO, C. et al. The National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. **Diabetes Care**, v. 30, n. 1, p. 8–13, 1 jan. 2007.

LUI FILHO J. F. et al. Epidemiologia da menopausa e dos sintomas climatéricos em mulheres de uma região metropolitana no sudeste do Brasil: inquérito populacional domiciliar. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.37, n. 4, p. 152–8 2015.

LUMSDEN, M. A., AND J SASSARINI. “The evolution of the human menopause.” **Climacteric: the journal of the International Menopause Society** v. 22, n. 2, p. 111-116, 2019.

MALACHIAS, M. V. B. et al. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 2 - Diagnosis and Classification. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3,

p. 07–13, 1 set. 2016.

MANN, J. I. Nutrition recommendations for the treatment and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome: An evidenced-based review. **Nutrition Reviews**, v. 64, n. 9, p. 422–427, 2006.

MARKOPOULOS, M. C. et al. Hyperandrogenism after menopause. **European journal of endocrinology**, v. 172, n. 2, p. R79–R91, 1 fev. 2015.

MCLAUGHLIN, T. et al. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 89, n. 4, p. 1630–1635, abr. 2004.

MINKIN, M. J. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 46, n. 3, p. 501–514, 2019.

MONTELEONE, P. et al. Symptoms of menopause - Global prevalence, physiology and implications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 4, p. 199–215, 2018.

MOSCA, L. et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 49, n. 11 2007.

NELSON, Heidi D. Menopause. **Lancet** (London, England) vol. 371, n. 9614, p. 760-70, 2008.

NWAKIBAN, A. P. A. et al. Hydroethanolic plant extracts from Cameroon positively modulate enzymes relevant to carbohydrate/lipid digestion and cardio-metabolic diseases. **Food and Function**, v. 10, n. 10, p. 6533–6542, 1 out. 2019.

OH, M. R. et al. Efficacy of plant-derived dietary supplements in improving overall menopausal symptoms in women: An updated systematic review and meta-analysis. **Phytotherapy Research**, 2024.

PALMA-DURAN, S. A. et al. Nutritional intervention and impact of polyphenol on

glycohemoglobin (HbA1c) in non-diabetic and type 2 diabetic subjects: Systematic review and meta-analysis. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 57, n. 5, p. 975–986, 24 mar. 2017.

PIZOT, C. et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. **European Journal of Cancer**, v. 52, p. 138–154, 2016.

PEDRO, A. O. et al. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 1. P. 7-25, 2003.

PU, D. et al. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. **Climacteric**, v. 20, n. 6, p. 583–591, 2 nov. 2017.

RAHMAN, S. A. S. A.; ZAINUDIN, S. R.; MUN, V. L. K. Assessment of menopausal symptoms using modified Menopause Rating Scale (MRS) among middle age women in Kuching, Sarawak, Malaysia. **Asia Pacific Family Medicine**, v. 9, n. 1, p. 5, 2010.

RANA, A. et al. **Health benefits of polyphenols: A concise review**. **Journal of Food Biochemistry** John Wiley and Sons Inc, , 1 out. 2022.

REIS, A.; ROCHA, S.; DE FREITAS, V. Going “Green” in the Prevention and Management of Atherothrombotic Diseases: The Role of Dietary Polyphenols. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 7, p. 1490, 3 abr. 2021.

RODACKI, M. et al. Classificação do diabetes. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2021.

RODRIGUES, A. D. Factors associated with metabolic syndrome in climacteric women of southern Brazil. **CLIMACTERIC**, v. 16, p. 96–103, 2013.

ROSA, João Guimarães. Primeiras estórias. 5.ed. Rio de Janeiro: José Olympio Editora, 1969.

RUGGIERO, R. J. Estrogen: Physiology , Pharmacology , and Formulations for

Replacement Therapy. **Journal of Midwifery & Women's Health**, v. 47, n. 3, 2002.

SAMPAIO, L. R. et al. Inquérito alimentar. Em: **Avaliação nutricional**. [s.l.] EDUFBA, 2012. p. 103–112.

SANCHES-SILVA, A. et al. Therapeutic potential of polyphenols in cardiovascular diseases: Regulation of mTOR signaling pathway. **Pharmacological Research**, v. 152, p. 104626, 1 fev. 2020.

SÁNCHEZ-MARTÍNEZ, L. et al. A systematic review of the cardiometabolic benefits of plant products containing mixed phenolics and polyphenols in postmenopausal women: Insufficient evidence for recommendations to this specific population. **Nutrients**, v. 13, n. 12, 1 dez. 2021.

SANTEN, R. J. et al. Competency in Menopause Management: Whither Goest the Internist? <https://home.liebertpub.com/jwh>, v. 23, n. 4, p. 281–285, 7 abr. 2014.

SINGH, AMARJEET et al. “A historical perspective on menopause and menopausal age.” **Bulletin of the Indian Institute of History of Medicine (Hyderabad)**, v. 32, n. 2, p.121-35, 2002.

SLOPIEN R, WENDER-OZEGOWSKA E, ROGOWICZ-FRONTCZAK A, MECZEKALSKI B, ZOZULINSKA-ZIOLKIEWICZ D, JAREMEK JD, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. **Maturitas**. 2018; 117:6-10

SOBOW, T.; TSIRIGOTIS, K.; ELKINS, G. R. Magnitude of placebo response in clinical trials of paroxetine for vasomotor symptoms: a meta-analysis. **Frontiers in psychiatry**, v. 14, 2023.

SOWINSKI, R. J. et al. An Examination of a Novel Weight Loss Supplement on Anthropometry and Indices of Cardiovascular Disease Risk. **Journal of Dietary Supplements**, v. 0, n. 0, p. 1–29, 2020.

SPEROFF, L. The perimenopause: Definitions, demography, and physiology. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 29, n. 3, p. 397–410, 2002.

STEFANSKA, A.; BERGMANN, K.; SYPNIEWSKA, G. **Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance**. 1. ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2015. v. 72

STÖCKL, D. et al. Age at Menarche and Its Association with the Metabolic Syndrome and Its Components: Results from the KORA F4 Study. **PLOS ONE**, v. 6, n. 10, p. e26076, 18 out. 2011.

STRANGE, Julie-Marie. Menstrual fictions: languages of medicine and menstruation, c. 1850–1930, **Women's History Review**, v.9, n.3, p. 607-628, 2000.

SULLIVAN, G. M.; FEINN, R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. **Journal of graduate medical education**, v. 4, n. 3, p. 279–82, set. 2012.

SUN, M. H. et al. Parity and Metabolic Syndrome Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of 15 Observational Studies With 62,095 Women. *Frontiers in Medicine*. **Frontiers Media S.A.**, 12 jul. 2022.

SWEENEY, M. et al. The Effects of Berry Polyphenols on the Gut Microbiota and Blood Pressure: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials in Humans. **Nutrients** MDPI, 1 jun. 2022.

TALAULIKAR, VIKRAM. Menopause transition: Physiology and symptoms. Best practice & research. **Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 81, p. 3-7, 2022.

TAKAHASHI M, SINGH RS, STONE J. A Theory for the Origin of Human Menopause. **Frontiers in Genetics**. v. 6, n. 7, p.222, 2017.

TIMBÓ BARBOSA, F.; AGRA DE SOUZA, D. Frequência do Uso Adequado dos Testes Estatísticos nos Artigos Originais Publicados na Revista Brasileira de Anestesiologia entre janeiro de 2008 e dezembro de 2009. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v. 60, n. 5, 2010.

TSEROTAS, K.; BLÜMEL, J. E. Menopause research in Latin America. **Climacteric** Taylor and Francis Ltd, ,2 jan. 2019.

UTIAN, W. H. The International Menopause Society menopause-related terminology

definitions. **Climacteric : the journal of the International Menopause Society**, v. 2, n. 4, p. 284–286, 1999.

VALSAMAKIS, G. et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 53, n. 4, p. 430–4, abr. 2004.

WANG, S. et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. **Journal of Nutritional Biochemistry**, jan. 2014.

WALKER ML, HERNDON JG. Menopause in nonhuman primates? *Biology of Reproduction*, v. 79, n. 3. p. 398-406, 2008.

WANG, S. et al. Natural polyphenols: a potential prevention and treatment strategy for metabolic syndrome. **Food and Function** Royal Society of Chemistry, , 1 set. 2022.

WOERDEMAN, J. et al. Do grape polyphenols improve metabolic syndrome components? A systematic review. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 12, p. 1381–1392, 1 fev. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva **WHO Technical Report Series**,

1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Research on the menopause, **Maturitas**, 1996.

YAMATANI, H. et al. Differences in the fatty acid metabolism of visceral adipose tissue in postmenopausal women. **Menopause**, v. 21, n. 2, p. 170–176, fev. 2014.

YOUOVOP, J. et al. The effects of Dyglomera® (Dichrostachys glomerata extract) on body fat percentage and body weight: a randomized, double-blind, placebo-

controlled clinical trial. **Functional Foods in Health and Disease**, v. 13, n. 6, p. 334–346, 1 jun. 2023.

ZHU, XIAOSHU et al. Chinese herbal medicine for menopausal symptoms. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 3, n. 3 CD009023, 2016.

ZOUHAL, H. et al. Effect of physical exercise and training on gastrointestinal hormones in populations with different weight statuses. **Nutrition reviews**, v. 77, n. 7, p. 455–477, 1 jul. 2019.

APÊNDICE A – Questionário Epidemiológico

I. Dados Pessoais			
Nome:			Código:
Endereço:			
CEP:	Telefone:	e-mail:	
Data de nascimento:		Idade:	Cor de pele:
RG:	Estado civil: ()Solteira ()Casada ()Viúva ()Divorciada		
Naturalidade:	Renda familiar:	Nº de pessoas em casa:	
Escolaridade: ()analfabeto (a)			
Ensino primário ()completo ()incompleto Ensino médio ()completo ()incompleto Ensino superior ()completo ()incompleto			
II. Doença atual:			
III. História Familiar: (citando grau de parentesco)			
()Obesidade_____ ()Hipertensão_____			
()Dislipidemia_____ ()Diabetes Mellitus 2_____			
()Doenças cardiovasculares_____ () Sem doença () Outras			
IV. História Social:			
()fuma ()não fuma ()ex-fumante ()bebe. Quanto?_____ ()não bebe			
V. Idade da menarca: ≥ 14; 12-13; ≤ 11 anos de idade Número de gestações: Idade 1º filho:			
VI. Nível de atividade física: () sedentárias () > 150min/semana () < 150 min/semana			
VII. Medicções atuais e nos últimos 3 meses: (dose, modo de tomar, horário			

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Resolução CNS 466/2012)

EFEITO DO EXTRATO DE *DICHRSTACHYS GLOMERATA* NO PESO CORPORAL E MARCADORES CARDIOMETABÓLICOS, EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA.

A senhora está sendo convidada para participar da pesquisa “Efeito do extrato de *Dichrostachys glomerata* no peso corporal e marcadores cardiometabólicos, em mulheres na pós-menopausa.”

Esta pesquisa pretende avaliar os efeitos de dois medicamentos fitoterápicos sobre o peso corporal e marcadores cardiometabólicos (como circunferência da cintura, glicemia, pressão arterial, lipídios no sangue, entre outros) em mulheres na pós-menopausa. Fitoterápicos são medicamentos naturais cuja matéria-prima é obtida de plantas medicinais ou outras fontes vegetais, e nesta pesquisa serão utilizadas cápsulas contendo: 1) 400mg do extrato padronizado de *Dichrostachys glomerata* e 2) cápsulas placebo contendo 300mg de amido.

O motivo que nos leva a fazer este estudo é a escassez de tratamento utilizando plantas medicinais e produtos naturais que tenha efeito sobre os sintomas e complicações relacionadas à menopausa e metabolismo. Também consideramos as controvérsias que existem sobre os medicamentos de terapia de reposição hormonal, como o aumento do risco de câncer de mama, não podendo ser indicado para todas as mulheres em menopausa.

Caso decida participar, realizaremos os seguintes procedimentos: aplicação de 4 questionários para compreender sua condição social, de saúde, de sintomas e de alimentação, sendo o tempo médio para realização de 2 minutos cada; avaliação física com medidas de peso, altura, circunferência abdominal, percentual de gordura corporal; medição da pressão arterial e da frequência cardíaca; e coleta de exames de sangue por punção periférica da veia do antebraço, devendo ser realizada em jejum de 8 horas, sendo o local da coleta na própria clínica na qual será realizado todo o estudo, feita pela equipe de enfermagem responsável, em sala apropriada, dentro das normas de segurança e higiene, onde o armazenamento e o descarte serão realizados conforme a Legislação Sanitária. A realização da pesquisa e de todos os procedimentos serão feitos em ambiente adequado e reservado para garantir a devida privacidade.

Os procedimentos serão realizados três vezes: no início, após 6 semanas e no final do estudo (12^a semana). A pesquisa terá duração total de 12 semanas.

Serão sorteados os participantes para divisão de dois grupos: 1 grupo a receber as cápsulas com o fitoterápico e 1 grupo recebendo cápsulas placebo. Ressaltamos que após o período da pesquisa, caso seja identificado que o tratamento fitoterápico tenha demonstrado eficácia para as avaliações realizadas, este será oferecido às voluntárias que não fizeram seu uso no estudo, de maneira que todas as participantes receberão a quantidade para 12 semanas de tratamento. Este tratamento será oferecido após 15 dias do término da pesquisa, para que

não ocorra sobrecarga do fígado no grupo que utilizou um dos fitoterápicos.

O projeto de pesquisa com a metodologia e objetivos detalhados e o Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, encontra-se disponível e de livre acesso para os voluntários da pesquisa.

Durante a realização de qualquer pesquisa (Resoluções 466/2012 e 510/2016) poderão ocorrer eventuais desconfortos e possíveis riscos, no entanto esta pesquisa apresenta riscos mínimos de ordem física, social, psicológica e/ou espiritual aos voluntários. Como todo medicamento fitoterápico, pode haver reações adversas, porém para estes as reações são leves (como dor de cabeça, náuseas, desconfortos gástricos, etc.) e/ou inexistentes, não sendo necessárias nenhuma medida para amenizar. Os riscos associados com a coleta de sangue incluem: dor, hematoma ou outro desconforto no local da coleta, raramente desmaio ou infecções no local da punção podem ocorrer.

Como benefícios da pesquisa a senhora terá todo o tratamento com os fitoterápicos de forma gratuita, podendo contribuir para redução dos sintomas e alterações relacionadas à menopausa. Os resultados dos exames e demais procedimentos também serão fornecidos gratuitamente ao final do estudo. Ainda, ao final da pesquisa a senhora receberá orientação nutricional, feita pela pesquisadora responsável por esta pesquisa (Vanessa de Souza Castro, CRN-3: 46109).

Sua participação é voluntária, isto é, a qualquer momento a senhora pode desistir de participar e retirar seu consentimento. A sua recusa não trará nenhum prejuízo na sua relação com o pesquisador ou com a instituição que forneceu os dados.

Seus dados serão tratados de forma anônima e confidencial, ou seja, em nenhum momento será divulgado seu nome em qualquer fase do estudo. Os dados coletados poderão ter seus resultados divulgados em eventos, revistas e/ou trabalhos científicos.

A senhora não terá nenhum custo ou compensação financeira ao participar do estudo. Entretanto, todas as despesas com o transporte e a alimentação decorrentes da sua participação na pesquisa, quando for o caso, serão ressarcidas no dia da coleta.

Em caso de complicações ou danos à saúde que a senhora possa ter relacionado com a pesquisa, compete ao pesquisador responsável garantir o direito à assistência integral e gratuita, que será prestada por um profissional habilitado, desde que você siga corretamente todas as recomendações no período de tratamento.

A senhora receberá uma via deste termo, rubricada em todas as páginas por você e pelo pesquisador, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal. Os voluntários terão acesso a todas as informações do projeto, quanto aos procedimentos que serão realizados e serão fornecidos os telefones, e-mail de contato dos pesquisadores responsáveis para sanarem qualquer dúvida e/ou intercorrências que surgir ao longo do tempo de pesquisa.

Este projeto de pesquisa foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) que é um órgão que protege o bem-estar dos participantes de pesquisas. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisas. Caso você tenha dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo, entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP)** da UFSCar que está vinculado à Pró-Reitoria de Pesquisa da universidade,

localizado no prédio da reitoria (área sul do campus São Carlos). Endereço: Rodovia Washington Luís km 235 - CEP: 13.565-905 - São Carlos-SP. Telefone: (16) 3351-9685. E-mail: cephumanos@ufscar.br. Horário de atendimento: das 08:30 às 11:30.

O CEP está vinculado à **Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)** do Conselho Nacional de Saúde (CNS), e o seu funcionamento e atuação são regidos pelas normativas do CNS/Conep. A CONEP tem a função de implementar as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, aprovadas pelo CNS, também atuando conjuntamente com uma rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) organizados nas instituições onde as pesquisas se realizam. Endereço: SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar - Asa Norte - CEP: 70719-040 - Brasília-DF. Telefone: (61) 3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br.

Dados para contato (24 horas por dia e sete dias por semana):

Pesquisador Responsável: Vanessa de Souza Castro

E-mail: souvanessa.castro@gmail.com

Prof. Dr. Gerson Jhonatan Rodrigues

E-mail: gerson@ufscar.com.br

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Local e data:

Nome do Pesquisador

Nome do Participante

ANEXO B – Recordatório de 24 horas

Refeição	Hora Local	Alimentos ingeridos	Quantidades (medidas caseiras)	Observações

ANEXO C – Índice de Kupperman

Sintomas	Leve	Moderada	Acentuada
1. Vasomotor	4	8	12
2. Parestesia	2	4	6
3. Insônia	2	4	6
4. Nervosismo	2	4	6
5. Melancolia	1	2	3
6. Vertigem	1	2	3
7. Fadiga	1	2	3
8. Artralgia e mialgia	1	2	3
9. Cefaleia	1	2	3
10. Palpitação	1	2	3
11. Formigamento	1	2	3
	Índice Menopausa = ____		

ANEXO D – Certificado



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
SECRETARIA GERAL DE EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA

CERTIFICADO

Certificamos que **Vanessa de Souza Castro** concluiu o curso **Medida da pressão arterial: um guia prático**, oferecido pela Secretaria Geral de Educação a Distância da Universidade Federal de São Carlos, num total de 15 horas, no período de 11 de abril de 2022 a 11 de abril de 2022.

São Carlos, 11 de abril de 2022

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'C. Tomazzetti'.

Profª Drª Cleonice Maria Tomazzetti
Secretária Geral de Educação a Distância
SEaD-UFSCar



ANEXO E – Comparações post hoc

Pontuações do IK

Post Hoc Comparisons - grupo * Tempo

Comparison				Differen ce	SE	t	df	P bonferroni	
grupo	Tempo	grupo	Tempo						
Dichrostachys	sem 0	-	Dichrostachys	sem 12	3.42	2.02	1.689	46.0	1.000
Dichrostachys	sem 0	-	Dichrostachys	sem 6	5.75	2.02	2.842	46.0	0.100
Dichrostachys	sem 0	-	Placebo	sem 0	1.43	3.10	0.462	39.0	1.000
Dichrostachys	sem 0	-	Placebo	sem 12	9.89	3.10	3.194	39.0	0.042
Dichrostachys	sem 0	-	Placebo	sem 6	8.35	3.10	2.697	39.0	0.154
Dichrostachys	sem 12	-	Placebo	sem 12	6.47	3.10	2.091	39.0	0.647
Dichrostachys	sem 6	-	Dichrostachys	sem 12	-2.33	2.02	1.153	46.0	1.000
Dichrostachys	sem 6	-	Placebo	sem 12	4.14	3.10	1.337	39.0	1.000
Dichrostachys	sem 6	-	Placebo	sem 6	2.60	3.10	0.840	39.0	1.000
Placebo	sem 0	-	Dichrostachys	sem 12	1.99	3.10	0.642	39.0	1.000
Placebo	sem 0	-	Dichrostachys	sem 6	4.32	3.10	1.395	39.0	1.000
Placebo	sem 0	-	Placebo	sem 12	8.46	1.94	4.353	46.0	0.001
Placebo	sem 0	-	Placebo	sem 6	6.92	1.94	3.562	46.0	0.013
Placebo	sem 6	-	Dichrostachys	sem 12	-4.94	3.10	1.594	39.0	1.000
Placebo	sem 6	-	Placebo	sem 12	1.54	1.94	0.791	46.0	1.000

Nota: SE: Desvio padrão;

Níveis de FSH

Post Hoc Comparisons - grupo * Tempo

Comparison									
grupo	Tempo		grupo	Tempo	Difference	SE	t	df	P bonferroni
Dichrostachys	sem 0	-	Dichrostachys	sem 12	4.34	3.70	1.171	23.0	1.000
Dichrostachys	sem 0	-	Placebo	sem 0	-6.66	11.34	-0.587	24.4	1.000
Dichrostachys	sem 0	-	Placebo	sem 12	1.87	11.34	0.165	24.4	1.000
Dichrostachys	sem 12	-	Placebo	sem 12	-2.47	11.34	-0.218	24.4	1.000
Placebo	sem 0	-	Dichrostachys	sem 12	11.00	11.34	0.970	24.4	1.000
Placebo	sem 0	-	Placebo	sem 12	8.53	3.56	2.396	23.0	0.151

Níveis de HB1Ac (%)

Post Hoc Comparisons - grupo * Tempo

Comparison									
grupo	Tempo		grupo	Tempo	Difference	SE	t	df	P bonferroni
Dichrostachys	sem 0	-	Dichrostachys	sem 12	-0.317	0.130	2.437	22.0	0.140
Dichrostachys	sem 0	-	Placebo	sem 0	0.154	0.439	0.350	23.8	1.000
Dichrostachys	sem 0	-	Placebo	sem 12	0.284	0.441	0.644	24.1	1.000
Dichrostachys	sem 12	-	Placebo	sem 12	0.600	0.441	1.362	24.1	1.000
Placebo	sem 0	-	Dichrostachys	sem 12	-0.470	0.439	1.070	23.8	1.000
Placebo	sem 0	-	Placebo	sem 12	0.130	0.130	1.002	22.1	1.000