



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**CLÁUDIA GOMES SAMPAIO
JÉSSICA PAIVA BIZARRIA**

**ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS PARA MELHORIA DE ALTERAÇÕES
DECORRENTES DA PRE, MENOPAUSA E PÓS-MENOPAUSA: Uma revisão
integrativa da literatura**

**FORTALEZA
2023**

CLÁUDIA GOMES SAMPAIO
JÉSSICA PAIVA BIZARRIA

ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS PARA MELHORIA DE ALTERAÇÕES
DECORRENTES DA PERI, MENOPAUSA E PÓS-MENOPAUSA: Uma revisão
integrativa da literatura

Artigo TCC apresentado ao curso de Bacharel de Nutrição do Centro Universitário Fametro - UNIFAMETRO – como requisito para a obtenção do grau de bacharel, sob a orientação da prof.^a Dra. Raquel Teixeira Terceiro Paim.

FORTALEZA

2023

CLÁUDIA GOMES SAMPAIO
JÉSSICA PAIVA BIZARRIA

ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS PARA MELHORIA DE ALTERAÇÕES
DECORRENTES DA PERI, MENOPAUSA E PÓS-MENOPAUSA: Uma revisão
integrativa da literatura

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Raquel Teixeira Terceiro Paim
Orientador (a) – Centro Universitário Fametro

M.a Natália Cavalcante Carvalho Campos
Membro - Centro Universitário Fametro

Dra. Natália do Vale Canabrava
Membro - Centro Universitário Fametro

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida, pela ajuda e proteção, pela sua força e presença constante, e por me guiar à conclusão de mais uma preciosa etapa de minha vida. Aos meus filhos, irmãos e amigos que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava a realização deste trabalho. Aos professores pelas correções e ensinamento que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de informação profissional.

RESUMO

O climatério é uma condição fisiológica que ocorre na transição do período reprodutor para não reprodutor da mulher, por volta dos 40 aos 65 anos de idade devido a perda gradativa da produção dos hormônios sexuais, apresentando sintomas como ondas de calor, suores noturnos, insônia, irritabilidade, depressão, diminuição de atenção, alteração do humor e de memória, além do aumento do risco de doenças crônicas. Em vista disso, torna-se importante a promoção de bons hábitos de vida, incluindo uma alimentação saudável e equilibrada como promotores de qualidade de vida da mulher que está mais susceptível aos diversos sintomas inerentes a essa fase. Diante do exposto, o objetivo geral deste estudo é revisar na literatura as estratégias nutricionais para o tratamento adjuvante dos sintomas no período de menopausa. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, apresentando os seguintes critérios de inclusão: artigos em português e inglês, publicados nos últimos 5 anos, que apresentem em sua discussão considerações sobre as estratégias dietéticas que auxiliam na redução dos sintomas da menopausa e climatério, assim como dos desfechos decorrentes desse acometimento. Tal pesquisa foi desenvolvida nas bases eletrônicas PubMed, Scielo, Periódicos Capes. Foram utilizadas combinações entre as seguintes palavras-chave, consideradas descritores no DeCS (Descritores em Ciências de Saúde): climatério; menopausa; pós-menopausa; dieta, alimentação e nutrição; suplementos dietéticos; alimentos funcionais; terapia nutricional; dietoterapia, intercaladas pelos operadores booleanos AND e OR. Em um primeiro momento, os estudos foram analisados por seus títulos, seguido de leitura e análise dos resumos, a fim de checar se cada um se enquadra nos critérios de inclusão deste trabalho, e posterior leitura na íntegra. Finalmente, foram excluídas as duplicatas de artigos encontrados, revisões, trabalhos com animais, teses e dissertações, obtendo-se os que foram para o levantamento final de dados. Apenas 12 foram escolhidos como objeto de estudo por apresentarem aspectos que respondiam à questão norteadora desta revisão. De modo geral, os trabalhos possuem perfil metodológico de ensaio clínico, distribuídos na América do Norte e Sul. Diversas intervenções nutricionais são examinadas em termos de seu impacto global na qualidade de vida das mulheres em climatério/menopausa. A adoção de uma dieta equilibrada, rica em nutrientes essenciais, fitoestrógenos, vitaminas como a D e B12, minerais como cálcio, magnésio, Selênio, além do ômega-3 é identificada como abordagens que promovem o controle de peso, melhora dos sintomas do climatério, densidade óssea, carências nutricionais, saúde cardiovascular, bem-estar físico e psicológico durante a menopausa. Conclui-se que, esse conhecimento pode auxiliar condutas nutricionais coerentes e eficazes norteando práticas profissionais sensíveis às questões inerentes a essa fase da mulher, porém necessita-se de mais estudos, com abordagens metodológicas mais padronizadas e amostragens maiores para compreendermos a real eficácia dessas estratégias.

Palavras-chave: Climatério; Menopausa; Dieta, Alimentos, Dieta e Nutrição; Terapia Nutricional.

ABSTRACT

Climacteric is a physiological condition that occurs during the transition from a woman's reproductive to non-reproductive period, around 40 to 65 years of age, due to the gradual loss of production of sexual hormones, presenting symptoms such as hot flashes, night sweats, insomnia, irritability, depression, decreased attention, changes in mood and memory, in addition to an increased risk of chronic diseases. In view of this, it is important to promote good lifestyle habits, including a healthy and balanced diet as promoters of quality of life for women who are more susceptible to the various symptoms inherent to this phase. In view of the above, the general objective of this study is to review in the literature nutritional strategies for the adjuvant treatment of symptoms during the period of menopause. An integrative review of the literature was carried out, presenting the following inclusion criteria: articles in Portuguese and English, published in the last 5 years, who present in their discussion considerations about the strategies diets that help reduce the symptoms of menopause and menopause, as well as the outcomes resulting from this condition. This research was developed in the electronic databases PubMed, Scielo, Periódicos Capes. Combinations were used between the following keywords, considered descriptors in DeCS (Health Sciences Descriptors): climacteric; menopause; post-menopause; diet, food and nutrition; dietary supplements; functional foods; nutritional therapy; diet therapy, interspersed by the Boolean operators AND and OR. Initially, the studies were analyzed by their titles, followed by reading and analyzing the abstracts, in order to check whether each one met the inclusion criteria of this work, and subsequently read them in full. Finally, duplicates of articles found, reviews, work with animals, theses and dissertations were excluded, obtaining those that were used for the final data collection. Only 12 were chosen as study objects because they presented aspects that answered the guiding question of this review. In general, the works have the methodological profile of a clinical trial, distributed in North and South America. Various nutritional interventions are examined in terms of their global impact on the quality of life of climacteric/menopausal women. The adoption of a balanced diet, rich in essential nutrients, phytoestrogens, vitamins such as D and B12, minerals such as calcium, magnesium, selenium, in addition to omega-3, is identified as approaches that promote weight control and improve climacteric symptoms. , bone density, nutritional deficiencies, cardiovascular health, physical and psychological well-being during menopause. It is concluded that this knowledge can help coherent and effective nutritional behaviors guiding professional practices sensitive to the issues inherent to this phase of women, but more studies are needed, with more standardized methodological approaches and larger samples to understand the real effectiveness of these strategies .

Keywords: Climacteric; Menopause; diet, Food, Diet and Nutrition; Nutritional Therapy.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 METODOLOGIA.....	8
3 RESULTADOS	10
4 DISCUSSÃO.....	18
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
REFERÊNCIAS	23

1 INTRODUÇÃO

O climatério é uma condição fisiológica que ocorre na transição do período reprodutor para não reprodutor da mulher. Esse fenômeno acontece por volta dos 35 aos 65 anos de idade devido a perda gradativa da produção dos hormônios responsáveis pelas características sexuais secundárias femininas (Raphaelli *et al.*, 2021).

O processo de climatério acontece em três fases, as quais são conhecidas como pré-menopausa, menopausa e pós-menopausa, estas por sua vez, trazendo grandes e importantes prejuízos à saúde da mulher (Conte *et al.*, 2017; Soares *et al.*, 2022).

Em decorrência das alterações hormonais que acometem a mulher nessa fase, observa-se concomitantemente, alterações na ordem emocional e psicológica relacionada a mudanças de comportamentos (Pereira *et al.*, 2022).

Diversos são os sintomas associados as alterações hormonais em indivíduos que passam por essa condição, destacando-se as ondas de calor, suores noturnos, insônia, irritabilidade, depressão, diminuição de atenção, alteração do humor e de memória (Costa *et al.*, 2022).

Tal fenômeno pode ser explicado devido a redução da produção estrogênica, conferindo questões de ordem emocional e cultural, devido ao processo de envelhecimento (Carneiro *et al.*, 2020).

Hoefel (2022) mostrou que baixos níveis de cortisol contribuem para que esses sintomas aumentem. Por outro lado, os sintomas neuropsíquicos estão relacionados aos aspectos emocionais, que associada ao climatério podem desencadear ansiedade, estresse, baixa autoestima e depressão (Sousa, 2019).

Segundo Sampaio (2021), identifica-se que na fase do climatério, alterações emocionais e psicológico estão relacionadas as tocantes mudanças de comportamentos, redução da libido, problema cardíacos e osteoporose, que sofre importante repercussão conforme perfil de hábitos alimentares e estilo de vida.

Em vista disso, torna-se importante a promoção de bons hábitos de vida, incluindo uma alimentação saudável e equilibrada como promotores de qualidade de vida da mulher que está mais susceptível aos diversos sintomas inerentes a essa fase,

pois diante das importantes comorbidades possivelmente enfrentadas por esse público, estratégias nutricionais assertivas e pertinentes podem corroborar com a diminuição de acometimentos como diabetes, hipertensão arterial, osteoporose, constipação, perda de apetite e desidratação, ou seja, de doenças crônicas tem seu risco aumentado durante o climatério (Soares *et al.*, 2022).

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo reunir e analisar diversas intervenções nutricionais e seu impacto nos sintomas mais prevalentes, como distúrbios do sono, alterações de humor, fogachos, dados antropométricos, parâmetros hemodinâmicos, biomarcadores bioquímicos, densidade óssea e qualidade de vida de mulheres na peri, climatério e pós-menopausa.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura a qual tem-se como questão norteadora: qual o papel da nutrição no tratamento adjuvante dos sintomas no período da menopausa/climatério?

A pesquisa foi realizada entre os meses de setembro e outubro do ano de 2023, nas bases de dados PubMed e Periódicos Capes.

Para tanto, os seguintes passos foram adotados: busca de artigos com delimitações de palavras-chaves; busca em duas bases de dados (Periódicos Capes e Pubmed - National Library of Medicine); seleção de artigos com aplicação de critérios de inclusão e exclusão e, por fim, análise de todos os dados que foram obtidos.

Nesse intuito, utilizou-se como critérios de inclusão os estudos publicados em periódicos nacionais e internacionais, na língua portuguesa, inglesa. Os estudos apresentam-se como ensaios clínicos, utilizando pacientes do sexo feminino que estivesse em período de menopausa/climatério. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave como descritores que constam no Decs (descritores de saúde): Menopausa; Climatério; Menopausa; Pós-menopausa; Dieta, Alimentação AND Nutrição; Alimentos Funcionais; Dietoterapia; Terapia Nutricional.

Foram levados em consideração estudos com até 5 anos de publicação e foram excluídos duplicadas de artigos, estudos que não se enquadrem no perfil do estudo e revisões de literatura.

Em primeiro momento, após o cruzamento das palavras-chave foram selecionados 44 artigos de acordo com os seus títulos e resumos, em seguida foi realizada a leitura e análise do conteúdo presente nos periódicos, e sua concordância com o tema abordado. Foram excluídos artigos que não seguiram os critérios, restando apenas 11 estudos que foram considerados produto para levantamento de dados da pesquisa.

Após a coleta de dados, foram reunidas as informações principais. Logo após, foi realizada uma interpretação descritiva destas principais informações, formando uma ampla compreensão do conhecimento sobre o tema discutido e elaboração de um quadro com os dados de autor, ano, local de publicação, sujeitos da pesquisa, método, resultados e principais conclusões.

Quadro 1 – Distribuição das referências obtidas nas bases de dados PUBMED e Scielo, segundo palavras-chave selecionadas

Base de Dados	Palavras chaves cruzadas concomitantemente (como palavras de resumo e como descritores)	Nº de referências obtidas	Resumos analisados	Referências selecionadas para análise	Selecionados para revisão
Periódicos Capes	((Climatério OR menopausa OR Pós-menopausa) AND (Dieta, Alimentação e Nutrição OR Suplementos Dietéticos OR Alimentos Funcionais OR Terapia Nutricional OR Dietoterapia))	4	3	2	2
PUBMED	((Climacteric OR menopause OR postmenopause) AND (Diet, Food, and Nutrition OR Dietary Supplements OR Functional food OR nutritional therapy OR diet therapy))	40	35	31	9

3 RESULTADOS

Os trabalhos selecionados tiveram seus resumos lidos mais de uma vez e analisados em ampla minuciosidade através de uma leitura crítica baseada em fundamentação teórica atualizada.

Acerca das publicações, houve uma heterogeneidade de estudos publicados em relação ao delineamento metodológico, as quais as pesquisas mostram-se prevalentemente de intervenção. De acordo com a relevância do estudo para os tópicos abordados, foram selecionados 11 estudos sendo eles, de coorte observacional (1), ensaio clínico duplo-cego (1), estudo randomizado (9) aleatório controlado (1) com período de publicação variando entre os anos 2018 a 2023, que avaliaram um ou mais dos seguintes fatores: perfil nutricional e hábitos alimentares de mulheres no climatério, pré e pós-menopausa.

Sobre a caracterização dos estudos, em relação às localidades dos artigos, os mesmos foram realizados em diversos países do mundo, sendo 3 deles nos EUA, 1 na Itália, 1 na Tailândia, 1 no Brasil, 1 no Egito, 1 na China, 1 no Reino Unido, 1 Malásia e 1 no Canadá.

Quanto ao tamanho amostral, observou-se que o contingente dos estudos teve uma grande variação, com no mínimo de 16 e máximo de 2.699 participantes, todos apropriados ao desenho da pesquisa.

Quanto aos estudos relativos às estratégias nutricionais em mulheres com menopausa, peri ou pós-menopausadas, estes foram utilizados na discussão do estudo, com o intuito de agregar-se informações relacionada à pergunta norteadora desta revisão.

A seguir, o Quadro 1 apresentam os achados da pesquisa.

Quadro 2 – Distribuição das referências incluídas na revisão literária, organizada por ano de autor, ano de publicação, localidade, Características da amostra, métodos, principais resultados e conclusão, Brasil, 2023

Autor (ano)/local	Objetivos	Método	Principais resultados
Wahab <i>et al.</i> (2018)/ Malásia	Avaliar se o Coquetel de Mel é mais benéfico do que o Mel Tualang sozinho para melhorar os parâmetros cardiovasculares e medidas antropométricas em mulheres na pós-menopausa.	<p>Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego realizada no Ambulatório do Hospital Universitário Sains Malaysia.</p> <p>Protocolo: comparou-se 20 g/dia de mel Tualang versus 20 g/dia de coquetel de mel entre mulheres na pós-menopausa com idade entre 45–65 anos.</p> <p>Marcadores: parâmetros cardiovasculares e medidas antropométricas foram avaliados no início do estudo, 6 meses e 12 meses da intervenção.</p>	Os indivíduos que receberam Coquetel de Mel mostraram efeitos notáveis no índice de massa corporal. No entanto, a suplementação com Mel Tualang mostrou efeito superior na redução da pressão arterial diastólica e do açúcar no sangue em jejum em comparação com o Coquetel de Mel em mulheres pós-menopausa. Mais estudos são necessários para determinar o(s) mecanismo(s) subjacente(s) do Mel Tualang e do Coquetel de Mel em cada parâmetro observado.
Rattanatantikul <i>et al.</i> (2020) Bangcok, Tailândia.	Avaliar a eficácia clínica e a segurança de um nutracêutico em mulheres pós-menopáusicas.	<p>Tipo de estudo: ensaio clínico aleatório, duplamente cego e controlado por placebo.</p> <p>Protocolo: 101 mulheres pós-menopáusicas (45 e os 60 anos) foram inscritas e distribuídas aleatoriamente pelo grupo de tratamento (n = 50) ou pelo grupo placebo (n = 51). A intervenção, uma combinação patenteada de isoflavona de soja, cohosh preto, chasteberry e extractos de óleo de onagra, e o placebo, foram administrados a cada grupo durante um total de 12 semanas.</p>	A suplementação com nutracêuticos demonstrou uma redução estatisticamente significativa dos afrontamentos e da transpiração ($p < 0,0001$), dos problemas de sono ($p < 0,0005$), do humor deprimido ($p = 0,0004$) e dos sintomas de irritabilidade ($p < 0,0003$) em comparação com o grupo placebo. Não se verificaram diferenças significativas nos níveis hormonais entre os grupos teste e placebo, mas os níveis de proteína C-reativa diminuíram significativamente. Além disso, os níveis séricos de LDL-C e de triglicédeos foram significativamente mais baixos do que os

		<p>Marcadores: Os sintomas da menopausa, os perfis endócrinos e a química do sangue foram avaliados na linha de base, 6 semanas e 12 semanas do estudo.</p> <p>afrontamentos e sudorese, humor deprimido, irritabilidade.</p>	níveis de base no grupo de tratamento às 6 e 12 semanas.
Gaira, Wichmann e Poll (2020). Santa Cruz, Brasil.	Avaliar o impacto de uma intervenção nutricional baseada em estratégias de educação alimentar e nutricional.	<p>Tipo de estudo: randomizado experimental.</p> <p>Protocolo: 16 Mulheres com idade média de 54 ±5,24 anos e IMC 28,98±5,2 receberam por 2 meses reeducação alimentar e ingestão de fibras e proteínas.</p> <p>Marcadores: Estado nutricional (CC, IMC), risco cardiovascular, sintomas do climatério, consumo alimentar e no estilo de vida de mulheres adultas.</p>	Houve redução significativa da CC (p=0,006) e da classificação do IMC (p=0,046), do pré para o pós-intervenção. Verificou-se aumento na frequência de ingestão de produtos lácteos, ovos, feijão, grãos, e redução do pão branco.
Ablon e Kogan (2021), New York, EUA.	Avaliar a segurança e eficácia de um suplemento nutracêutico NUTRAFOL® (extratos padronizados de curcumina, ashwagandha, Saw Palmetto, maca, astaxantina, complexo de tocotrienol/tocoferol rico em tocotrienol, capsaicina e piperina, bem como colágeno marinho hidrolisado e algas orgânicas) oral para promover o crescimento do cabelo em	<p>Tipo de estudo: ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.</p> <p>Protocolo: 70 indivíduos foram randomizados para receber o suplemento do estudo (n=40) ou placebo (n=30) por um período de 6 meses.</p> <p>Marcadores: Fototricogramas foram obtidos da área alvo durante cada visita por meio de macrofotografia para análise de contagem de cabelos terminais, velos e totais.</p>	A ingestão diária do suplemento nutracêutico resultou em aumento progressivo e significativo na contagem terminal e total de cabelos nos dias 90 (P<0,01) e 180 (P<0,01) em comparação com o placebo, assim como a contagem de pelos no dia 180 (P<0,05). A queda de pêlos diminuiu progressiva e significativamente no grupo ativo em comparação com o placebo, culminando numa redução de 32,41% no dia 180 (P<0,01).

	mulheres na perimenopausa, menopausa e pós-menopausa com autopercepção de afinamento.		
Quattrin <i>et al.</i> (2021) Florença, Itália.	Avaliar a eficiência da ingestão de cálcio em mulheres na peri e pós-menopausa.	<p>Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado.</p> <p>Protocolo: 200 pacientes foram submetidas a uma ingestão diária de 100 mg/dia, de cálcio, a partir de uma dieta mediterrânea que envolve frutos, vegetais e proteínas, previamente diagnosticadas com osteoporose.</p> <p>Marcadores: osteoporose, osteopenia, obesidade IMC (>30 kg/m²).</p>	<p>O valor médio da ingestão diária de cálcio foi de 866,2 ± 301,9 mg em T0 e 907,8 ± 304,8 mg. O consumo de água mineral rica em cálcio aumentou significativamente (p < 0,001) de T0 para T1.</p> <p>A pontuação aumentou significativamente (6,98 ± 1,74 vs. 7,53 ± 1,68, p < 0,001) e pode sugerir uma melhora nos hábitos alimentares mostram que uma maior ingestão diária de cálcio é registrada em níveis mais altos de adesão a DM. O estudo mostrou ainda que uma ingestão ideal de cálcio, de acordo com a dose diária recomendada, e um padrão alimentar no estilo mediterrâneo comprovaram sua eficácia na prevenção da osteoporose e na manutenção da boa saúde óssea.</p>
Foster-Schubert <i>et al.</i> (2021). Washington, EUA.	Avaliar a eficácia clínica de uma dieta mediterrânea combinada com exercício em pacientes obesas pós-menopáusicas.	<p>Tipo de estudo: ensaio aleatório, randomizado e controlado.</p> <p>Protocolo: 439 pacientes com obesidade (IMC (<30kg/m² ou ≥30kg/m²) foram submetidos a uma dieta mediterrânea combinada com exercícios por 12 meses.</p> <p>Marcadores: Obesidade. Tipo 1</p>	<p>Os participantes do grupo de dieta isolada perderam uma média de 7,2 kg (-8,5%, P < 0,0001), os do grupo só de exercício perderam uma 2,0 kg em média (-2,4%, P = 0,034), enquanto os do grupo dieta + exercício perderam uma média de 8,9 kg (-10,8%, P < 0,0001), cada em comparação com uma diminuição de 0,7 kg nos controles.</p>

<p>Elsayed <i>et al.</i> (2022), Cairo, Egito.</p>	<p>Investigar o efeito de uma combinação de uma dieta balanceada de baixa caloria (LCD) <i>versus</i> uma LCD isolada sobre a resistência à insulina (RI), biomarcadores inflamatórios e escore de depressão em mulheres obesas na pós-menopausa.</p>	<p>Tipo de estudo: randomizado, controlado. Protocolo: 66 indivíduos; O grupo experimental recebeu LB e LCD (incluindo 50-60% de carboidratos, 15-20% de proteína, 20-35% de gordura e 25 g de fibra/dia mais uma restrição de 500-1000 kcal/d), enquanto o grupo de controle seguiu o mesmo programa de dieta apenas por 12 semanas. Marcadores: IMC, RI, os marcadores inflamatórios e os níveis de depressão.</p>	<p>Usando uma análise de intenção de tratamento para 60 mulheres que concluíram o estudo, a redução média do peso corporal foi de -13,14% para o grupo experimental ($p < 0,001$) vs. -6,36% para o grupo de controle ($p < 0,001$). O IMC, a RI, os marcadores inflamatórios e os níveis de depressão também foram alterados de forma semelhante.</p>
<p>Simpson <i>et al.</i> (2022). Pensilvânia, EUA.</p>	<p>Caracterizar o efeito da suplementação de ameixa seca no microbioma intestinal de mulheres na pós-menopausa.</p>	<p>Tipo de estudo: controlado e randomizado. Protocolo: 153 mulheres na pós-menopausa; intervenção dietética de 12 meses em um dos três grupos de tratamento - sem ameixas secas ($n = 52$), 50 g de ameixas secas por dia ($n = 54$) ou 100 g de ameixas secas por dia ($n = 37$) - foi caracterizado na linha de base e no ponto final de 12 meses usando o sequenciamento do gene 16S rRNA e o QIIME2. Marcadores: dor abdominal e mudanças nos hábitos intestinais.</p>	<p>Após 12 meses, os microbiomas de mulheres que consumiram 50 g de ameixas secas apresentaram uma diminuição na uniformidade dos táxons de bactérias (uniformidade de Pielou, Kruskal-Wallis $p = 0,026$). As comparações de diversidade beta indicaram diferenças significativas nos microbiomas entre os tratamentos com ameixa seca (Bray-Curtis PERMANOVA, $p = 0,005$), e o efeito foi diferente em cada dose de ameixa seca ($p = 0,057$). As ameixas enriqueceram alguns táxons bacterianos, como a família Lachnospiraceae (LEfSe LDA = 4,5). Alguns taxa se correlacionaram com metabólitos fenólicos urinários e marcadores inflamatórios. Blautia correlacionou-se negativamente com fenólicos urinários totais ($r = -0,25$, $p = 0,035$) e <i>Lachnospiraceae</i> UCG-001 correlacionou-se</p>

			negativamente com concentrações plasmáticas de IL-1 β (r = -0,29, p = 0,002).
Zou <i>et al.</i> (2023), Sichuan, China.	Avaliar a associação da ingestão de probióticos com os hormônios sexuais em mulheres na pré e pós-menopausa.	<p>Tipo de estudo: coorte observacional</p> <p>Protocolo: 2.699 mulheres na pré e pós-menopausa ingeriram diariamente iogurte e/ou suplementos dietéticos contendo probióticos, durante 30 dias.</p> <p>Marcadores: Estradiol (E2), testosterona total (TT).</p>	Os resultados indicaram que houve associações entre o consumo de probióticos e os níveis de hormônios sexuais em mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa. Nas mulheres na pré-menopausa, a ingestão de probióticos foi associada positivamente aos níveis de E2. Por outro lado, em mulheres na pós-menopausa, a ingestão de probióticos foi inversamente associada aos níveis de TT.
Larsen <i>et al.</i> (2023), Londres, UK.	Determinar a dose-resposta da proteína de soro de leite (MPS) ingerida após restrição energética induzida por dieta de curto prazo em mulheres com excesso de peso, pós-menopausa, em repouso e pós-exercício.	<p>Tipo de estudo: randomizado, duplo cego.</p> <p>Protocolo: 50 mulheres com excesso de peso, pós-menopausa; Grupo 1,2,3 - (n=30) foi submetido a uma restrição energética (~800 kcal/d) e uma ingestão de um bolus de 15g (ERW15, n = 10), 35g (ERW35, n = 10) ou 60g (ERW60, n = 10) de proteína de soro de leite. Grupo 4 - (n = 10) ingeriu um bolus de 35 g de proteína de soro de leite após 5 dias de uma dieta equilibrada em termos energéticos (EBW35, n = 10).</p> <p>Marcadores: obesidade tipo 1 .</p>	A FSR miofibrilar foi maior em ERW35 (0,043 \pm 0,003%/h, P = 0,013) e ERW60 (0,042 \pm 0,003%/h, P = 0,026) do que em ERW15 (0,032 \pm 0,003%/h), sem diferenças entre ERW35 e ERW60 (P = 1,000). A FSR miofibrilar foi maior nas condições FED (0,044 \pm 0,003%/h, P < 0,001) e FED-EX (0,048 \pm 0,003%/h, P < 0,001) do que na BASAL (0,027 \pm 0,003%/h), mas não foram detectadas diferenças entre as condições FED e FED-EX (P = 0,732). Não foram observadas diferenças na FSR miofibrilar entre EBW35 (0,042 \pm 0,003%/h) e ERW35 (0,043 \pm 0,003%/h, P = 0,744). Sendo assim, uma dose diária de 35 g de proteína de soro de leite, pode atenuar a perda muscular durante um programa de perda de peso.
Chilibeck <i>et al.</i> , (2023) Saskatchewan, Canadá.	Examinar os efeitos de 2 anos de suplementação com creatina monohidratada e exercício físico na saúde	Tipo de estudo: aleatório, em dupla ocultação, controlado por placebo. osteoporose/ostepenia.	Em comparação com o placebo, a suplementação de creatina não teve efeito sobre a DMO do colo do fêmur (creatina: 0,725 \pm 0,110 a 0,712 \pm 0,100 g-cm ⁻² ; placebo: 0,721

	<p>óssea de mulheres pós-menopáusicas.</p>	<p>Protocolo: 237 mulheres pós-menopáusicas; grupo 1 - suplementação de monohidrato de creatina (n = 120, 0,14 g/kg/d misturado com 0,14 g/kg/d de maltodextrina); grupo 2 - placebo (n = 117, 0,28 g/kg/d de maltodextrina) e treino de resistência supervisionado mais caminhada parcialmente supervisionada. Suplementação diária de 500 mg de cálcio e 10 µg (400 UI) de vitamina D por dia para garantir que a maioria dos participantes estava a cumprir as recomendações da <i>Osteoporosis Society of Canada</i> de 1200 mg/d para o cálcio e 20 µg/d para a vitamina D.</p> <p>Marcadores: osteopenia, osteoporose: (BMD 1.087 ± 0.095; 0.725 ± 0.110; 1.063 ± 0.119.</p>	<p>± 0,102 a 0,706 ± 0,097 g-cm⁻²), quadril total (creatina: 0,879 ± 0,118 a 0,872 ± 0,114 g-cm⁻²; placebo: 0,881 ± 0,111 a 0,873 ± 0,109 g-cm⁻²), ou coluna lombar (creatina: 0,932 ± 0,133 a 0,925 ± 0,131 g-cm⁻²; placebo: 0,923 ± 0,145 a 0,915 ± 0,143 g-cm⁻²). O estudo concluiu que a creatina aumentou a massa de tecido magro em comparação com o placebo (40,8 ± 5,7 a 43,1 ± 5,9 vs. 40,4 ± 5,3 a 42,0 ± 5,2 kg (placebo), P = 0,046).</p>
--	--	--	--

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Legenda: CMO, conteúdo mineral ósseo; CC, circunferência da cintura, DMO, densidade mineral óssea; DM, Dieta mediterrânea; E2, estradiol; IMC, índice de massa corporal; LCD-L, Lipoproteína de baixa densidade; LDL-C, sigla em inglês para lipoproteínas de baixa densidade; LEfSe, Lachnospiraceae MPS, síntese de proteína muscular; MPS, Sigla em inglês para proteína de soro de leite; N, Número de participantes; RI, resistência insulínica; RI, resistência à insulina; TT, testosterona total.

4 DISCUSSÃO

A menopausa é uma fase fisiológica na vida da mulher marcada por mudanças hormonais significativas que podem desencadear uma série de sintomas prejudiciais à qualidade de vida. Neste contexto, estratégias nutricionais têm sido amplamente exploradas como uma abordagem não farmacológica (Lins *et al.*, 2020). Assim sendo, os resultados desta revisão integrativa destacam a significativa contribuição das estratégias nutricionais na gestão dos sintomas peri, climatério e pós-menopausa, evidenciando uma abordagem promissora e multifacetada para melhorar a qualidade de vida das mulheres durante essa fase crítica.

Em especial, a literatura revisada destaca a influência positiva de certos nutrientes na melhoria da qualidade do sono em mulheres na menopausa.

Nessa perspectiva, a relação entre nutrição e saúde mental durante a menopausa é abordada frequentemente em pesquisas. Nutracêuticos com base de isoflavona de soja, cohosh preto, chasteberry e extractos de óleo de onagra demonstraram efeitos nos sintomas da menopausa e perfis endócrinos, os quais repercutiram no humor deprimido e dos sintomas de irritabilidade. Tais ações, podem ser justificadas pelos possíveis efeitos antidepressivos e ansiolíticos, sugerindo um papel potencial na regulação do humor em mulheres pós-menopáusicas (Rattanatantikul *et al.*, (2020).

Ressalta-se que um dos alimentos mais estudados na literatura com alto conteúdo de isoflavona é a soja. Esta, por sua vez, se destaca por sua riqueza proteínas, fibras e fitoesteroides, sendo reconhecida como um vegetal altamente recomendado para a prevenção de doenças cardiovasculares ateroscleróticas, câncer, osteoporose, doenças renais e sintomas associados ao climatério (Taku *et al.*, 2015).

Adicionalmente, a ingestão de fitoestrógenos, encontrados em alimentos como soja e linhaça, mostrou-se promissora na redução da frequência e intensidade de fogachos, possivelmente devido à sua atividade estrogênica moderada (Chen; Lin; Liu, 2015).

As isoflavonas, fitoestrógeno presente na soja, possuem estruturas químicas similares ao estradiol, e sua influência estrogênica ou antiestrogênica, depende dos níveis circulantes de estrogênio. Em outras palavras, esses compostos

manifestam um efeito antiestrogênico em situações de elevada circulação de estrogênio, enquanto seu efeito tende a ser mais estrogênico em contextos de baixos níveis de estrogênio (Bedell; Nachtigal; Naftolin, 2014).

No contexto de menopausa, além da diminuição nos níveis de estrogênio, outros fenômenos podem ser observados, tais como a redução do metabolismo basal e a distribuição de gordura. Isso pode resultar em mudanças na composição corporal, incluindo uma tendência ao aumento da gordura abdominal (Ko; Jung, 2021).

Dessa forma, estratégias nutricionais voltadas para a manutenção de um peso saudável durante a menopausa são discutidas. Dietas ricas em fibras, proteínas magras e controle moderado de calorias têm sido associadas a uma composição corporal mais favorável (Lima *et al.*, 2022).

A Dieta do Mediterrâneo é conhecida por ser uma abordagem alimentar saudável, caracterizada pelo consumo abundante de frutas, vegetais, cereais integrais, legumes, azeite de oliva, peixes, frutos do mar, nozes, sementes e uma ingestão moderada de vinho tinto durante as refeições. Essa dieta tem sido associada a diversos benefícios à saúde e pode ter impactos positivos durante a menopausa, pois é equilibrada em nutrientes, podendo auxiliar no controle de peso (Cano *et al.*, 2020).

Ressalta-se que durante a menopausa, as mulheres enfrentam um aumento do risco de doenças cardiovasculares devido às mudanças hormonais. Assim, mudanças no padrão dietético alicerçadas no aconselhamento e educação nutricional pode ajudar a reduzir fatores de risco, como pressão arterial e níveis de colesterol, contribuindo para a saúde do coração (Silva *et al.*, 2021).

Adicionalmente, em pesquisa, o Mel Tualang (mel produzido por abelhas a partir da árvore Tualang), conhecido por suas propriedades antioxidantes e potencial benefício para a saúde, tem sido mais estudado em contextos como atividade antimicrobiana (Mohamed *et al.*, 2010), cicatrização de feridas (Ahmed; Othman, 2017) e propriedades antioxidantes gerais (Erejuwa *et al.*, 2010). No entanto, a pesquisa específica sobre seu impacto na menopausa e no estado nutricional é limitada.

Contudo, constatou-se que este ingrediente trouxe efeitos notáveis no índice de massa corporal e parâmetros cardiovasculares, sem um claro reconhecimento do mecanismo de ação. Ahmed *et al.* (2018) aponta o mel como uma

estratégia terapêutica convencional, podendo ser um novo antioxidante para reduzir muitas das doenças direta ou indiretamente associadas ao estresse oxidativo, pois é capaz de atuar em uma via modulatória de múltiplas vias de sinalização e alvos moleculares. Este caminho contempla diversas vias como indução de caspases em apoptose; estimulação de TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IFNGR1 e p53; inibição da proliferação celular e interrupção do ciclo celular; inibição da oxidação da lipoproteína, IL-1, IL-10, COX-2 e LOX; e modulação de outros alvos diversos.

Para mais, o estrogênio desempenha um papel crucial na homeostase óssea, influenciando diretamente a remodelação e a densidade do tecido ósseo. A diminuição dos níveis de estrogênio durante a menopausa está associada a um aumento da atividade dos osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção óssea, sem um correspondente aumento na formação de osso pelos osteoblastos. Esta desregulação na homeostase óssea resulta em uma progressiva perda de densidade mineral óssea, aumentando a susceptibilidade a fraturas e comprometendo a integridade estrutural do esqueleto (Cherukuri *et al.*, 2022).

Essa interação intrincada entre os níveis hormonais e a saúde óssea destaca a importância de abordagens terapêuticas que visem mitigar os efeitos adversos da redução do estrogênio durante a menopausa, a fim de preservar a qualidade óssea e reduzir os riscos associados a condições osteoporóticas.

Estratégias nutricionais específicas, como a combinação de cálcio e vitamina D, são discutidas como medidas eficazes na prevenção da perda óssea. Embora apenas algumas mulheres após a menopausa evidenciem sinais bioquímicos de deficiência de vitamina D, a insuficiência dessa vitamina demonstrou ter efeitos prejudiciais no metabolismo ósseo, destacando-se como um relevante fator de risco para osteoporose e fraturas (Furkatovna, 2022).

Sendo assim, estabelece-se que a vitamina D e o cálcio são essenciais para a saúde óssea, e a suplementação pode ajudar a prevenir a osteoporose e reduzir o risco de fraturas (Furkatovna, 2022).

É importante destacar que a decisão de suplementar com vitamina D e cálcio deve ser individualizada e baseada nas necessidades específicas de cada pessoa. Ainda não há um consenso estabelecido quanto aos limites que definem a deficiência de vitamina D e seu estado ideal, assim como em relação à toxicidade, à ingestão ótima, ao uso isolado de suplementos de vitamina D como estratégia para

prevenir fraturas e quedas, às recomendações de exposição solar em distintas latitudes e para diferentes pigmentações da pele, e aos efeitos extra esqueléticos associados à vitamina D (Mendes; Botelho; Ribeiro, 2022).

Recomenda-se consultar um profissional de saúde antes de iniciar qualquer suplementação, pois o excesso de cálcio pode ter efeitos adversos, e a suplementação de vitamina D deve ser feita com cautela para evitar níveis tóxicos (REF).

Além disso, é sempre crucial adotar uma abordagem holística para a saúde durante a menopausa, incluindo uma dieta balanceada, prática regular de exercícios e outras estratégias de cuidados com a saúde mental e emocional (Agostini *et al.*, 2018).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão integrativa, observou-se uma clara necessidade de dados mais consistentes para estabelecer recomendações realistas e significativas sobre estratégias nutricionais na menopausa que considerem diferentes estágios dessa condição.

Contudo, o aconselhamento dietético e a educação nutricional desempenham um papel crucial na promoção da saúde e na melhoria da qualidade de vida durante a menopausa. Durante esse período, as mudanças hormonais podem influenciar o metabolismo, a composição corporal e a saúde óssea, tornando essencial uma abordagem nutricional adequada.

Associado a esses expedientes, algumas estratégias personalizadas com nutrientes específicos, tais como a suplementação de cálcio e vitamina D, fitoestrógenos, dieta do mediterrâneo e reduções calóricas parece ajudar nos desafios inerentes dessa fase, como a redução da densidade óssea e o aumento do risco cardiovascular e gestão dos sintomas associado às alterações hormonais, contribuindo assim para uma transição mais saudável e uma melhor qualidade de vida nessa fase.

REFERÊNCIAS

- ABDULNOUR, J. *et al.* The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. **Menopause**, v. 19, n. 7, p. 760-7, 2012.
- ABERNETHY, K. Menopause. **Nursig standard**, v.17 p.45-53, 2003.
- ABLON, G.; KOGAN, S. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of a Nutraceutical Supplement for Promoting Hair Growth in Perimenopausal, Menopausal, and Postmenopausal Women With Thinning Hair. **J. Drugs Dermatol.**, v. 20, n. 1, p. 55-61, Jan. 2021
- ABSHIRINI, M. *et al.* Higher intake of dietary n-3 PUFA and lower MUFA are associated with fewer menopausal symptoms. **Climacteric**, v. 22, n. 2, p. 195-201, Apr. 2019.
- AGOSTINI, D. *et al.* Saúde muscular e óssea em mulheres na pós-menopausa: papel da suplementação de proteínas e vitamina D combinada com treinamento físico. **Nutrientes**, v. 10, n. 8, 1103, 2018.
- AHMED, S. *et al.* Honey as a Potential Natural Antioxidant Medicine: An Insight into Its Molecular Mechanisms o <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/8367846/> f Action. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2018. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/8367846/>. Acesso em: 01 dez. 2023.
- AHMED, S.; OTHMAN, N. H. The anti-inflammatory effects of Tualang honey on obese asthmatic rats. **Int. J. Inflamm.**, v. 2017, 8371593, 2017.
- AQUINO, K. S. J. *et al.* Fatores associados a disfunções sexuais no climatério. **Revista brasileira de sexualidade humana RBSH**, v. 29, n. 2, p. 36-46, 2018.
- Anais do IX Seminário Regional de Extensão Universitária da Região Centro Oeste - ISBN:978-85-99880-66-1, **Estado Nutricional em Mulheres no climatério e Menopausa**: Projeto de extensão “Bem-estar mulher”. Disponível em: <https://www.unirv.edu.br/conteudos/fckfiles/files/SA%C3%9ADE%20SEXUAL%20NO%20CLIMAT%C3%89RIO%20E%20MENOPAUSA%20PROJETO%20>. Acesso em: 24 nov. 2023.
- BEDELL, S.; NACHTIGAL, M.; NAFTOLIN, F. Os prós e contras dos estrogênios vegetais para a menopausa. **J. Esteróide Biochem. Mol. Biol.**, v. 139, p. 225-36, 2014.
- BRASIL. Ministério Da Saúde. **Menopausa e Climatério**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/menopausae-climaterio/>. A
- CANO, A. *et al.* The Mediterranean diet and menopausal health: An EMAS position statement, **Maturitas**, v. 139, p. 90-97, 2020.

CARNEIRO, M. E. S. J., *et al.* Assistência de enfermagem a mulher climatérica: estratégias de inclusão narotina das unidades básicas de saúde. *Revista Extensão*, v. 4, n. 2, p.115-126, 2020.

CHEN, M. N.; LIN, C. C.; LIU, C. F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*, v. 18, n. 2, p. 260-269, 2015.

CHERUKURI, L. *et al.* Coronary artery calcium and bone mineral density by serial CTA: Does menopausal hormone therapy modify the association? *Clin. Imaging.*, v. 90, p.26-31. Oct. 2022.

CHILIBECK, P. D. *et al.* A 2-yr Randomized Controlled Trial on Creatine Supplementation during Exercise for Postmenopausal Bone Health. *Medicine & Science In Sports & Exercise*, Saskatoon, Canada, v. 55, n. 10, p. 1750-1760, 5 maio 2023. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1249/mss.0000000000003202>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37144634/>. Acesso em: 20 nov. 2023.

ELSAYED, M. M.; RAKHA, M.; ELSHEIMY, H. A.; ABDELAZIZ, N. E.; NAGY, E. N. Effect of laser biostimulation and a low-calorie diet vs. a low-calorie diet alone on insulin resistance, inflammatory biomarkers, and depression among obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. *European Review For Medical And Pharmacological Sciences*, Cairo, Egito., v. 26, n. 9, p. 3269-3277, maio 2022. Verduci Editore s.r.l.. http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202205_28745. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35587078/>. Acesso em: 12 nov. 2023.

EREJUWA, O. O.; SULAIMAN, S. A.; AB WAHAB, M. S.; SIRAJUDEEN, K. N.; SALLEH, M. S.; GURTU, S. Antioxidant protection of Malaysian Tualang honey in pancreas of normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. v. 71, n. 4, p. 291-296, 2010.

FOSTER-SCHUBERT, K. E.; ALFANO, C. M.; DUGGAN, C. R.; XIAO, L.; CAMPBELL, K. L.; KONG, A.; BAIN, C. E.; WANG, C. Y.; BLACKBURN, G. L.; MCTIERNAN, A.. Effect of Diet and Exercise, Alone or Combined, on Weight and Body Composition in Overweight-to-Obese Postmenopausal Women. *Obesity*, Washington, Eua. v. 20, n. 8, p. 1628-1646, ago. 2012. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.76>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21494229/>. Acesso em: 15 nov. 2023.

GAIRA, H. M. G.; WICHMANN, F. M., POLL, F. A. Impacto de uma intervenção de educação alimentar no perfil nutricional e padrão de consumo alimentar em mulheres no climatério. *RBCEH*, Passo Fundo, v. 17, n. 1, p. 127-142, jan./abr. 2020. Disponível em:
https://www.researchgate.net/publication/350128990_Impacto_de_uma_intervencao_de_educacao_alimentar_no_perfil_nutricional_e_padrao_de_consumo_alimentar_em_mulheres_no_climaterio. Acesso em: 21 de nov. 2023.

KO, S. H.; JUNG, Y. Energy Metabolism Changes and Dysregulated Lipid Metabolism in Postmenopausal Women. *Nutrients* v. 13, n. 12, 4556, 2021.

LARSEN, M. S. *et al.* Dose-Response of Myofibrillar Protein Synthesis To Ingested Whey Protein During Energy Restriction in Overweight Postmenopausal Women: a randomized, controlled trial. **The Journal Of Nutrition**, Londres, Reino Unido, v. 153, n. 11, p. 3173-3184, nov. 2023. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.08.011>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37598750/>. Acesso em: 14 nov. 2023.

LIMA, C. O. M. F. *et al.* Efeitos de duas estratégias nutricionais associadas ao treinamento de força sobre parâmetros antropométricos, composição corporal e consumo alimentar em idosas: estudo randomizado controlado. **Revista Brasileira De Prescrição e Fisiologia Do Exercício**, v. 15, n. 98, p. 399-407, 2022.

LINS, L. M. R. *et al.* Impactos da menopausa na saúde da mulher. **Brazilian Journal of health Review**, Curitiba, v. 3, n. 5, p. 12018-12031, set/out. 2020.

MENDES, M. M.; BOTELHO, P. B.; RIBEIRO, H. Vitamin D and musculoskeletal health: outstanding aspects to be considered in the light of current evidence. *Endocr. Connect.*, v. 26, n. 11, n. 10, e210596, Sep. 2022.

MOHAMED, M.; SIRAJUDEEN, K. N.; SWAMY, M.; YAACOB, N. S.; SULAIMAN, S. A. Studies on the antioxidant properties of Tualang honey of Malaysia. **Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.**, v. 7, n. 1, p. 59-63, 2010.

QUATTRINI, S.; PAMPALONI, B.; GRONCHI, G.; GIUSTI, F.; BRANDI, M. L. The Mediterranean Diet in Osteoporosis Prevention: an insight in a peri- and post-menopausal population. **Nutrients**, Florença, Itália. v. 13, n. 2, 531, 2021.

RATTANATANTIKUL, T. *et al.* Efficacy and Safety of Nutraceutical on Menopausal Symptoms in Post-Menopausal Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. **J. Diet Suppl.**, v. 19, n. 2, p. 168-183, 2022.

SILVA, T. R. *et al.* Nutrição em mulheres na menopausa: uma revisão narrativa. **Nutrientes**, v. 13, n. 7, p. 2149, 2021.

SIMPSON, A. M. R. *et al.* Prune supplementation for 12 months alters the gut microbiome in postmenopausal women. **Food and Function**, n. 23, 2022.

TAKU, K. *et al.* Soy isoflavones for osteoporosis: an evidence-based approach. **Maturitas**, v. 80, n. 4, p. 400-406, 2015. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378512214003373>. Acesso em: 01 dez. 2023.

WAHAB, S. Z. A. *et al.* Long-term effects of honey on cardiovascular parameters and anthropometric measurements of postmenopausal women. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 41, p. 154-160, Dec. 2018.

ZOU, S. *et al.* Association of probiotic ingestion with serum sex steroid hormones among pre- and postmenopausal women from the NHANES, 2013–2016. **Plos One**, Sichuan, China., v. 18, n. 11, p. 29-37, 16 nov. 2023. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0294436>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37972004/>. Acesso em: 22 nov. 2023.