

# O USO DA *Cimicifuga racemosa* NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS DO CLIMATÉRIO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## THE USE OF *Cimicifuga racemosa* IN THE TREATMENT OF CLIMACTERIC SYMPTOMS: LITERATURE REVIEW

Maiara Silva dos Santos<sup>1</sup>  
Carine Oliveira dos Santos<sup>2</sup>

A *Cimicifuga racemosa* é uma planta nativa da América do Norte que tem sido alvo de pesquisas quanto aos seus benefícios no tratamento dos sintomas do climatério, que afligem a vida de muitas mulheres após o fim da sua fase fértil e, em razão das oscilações hormonais, a mulher sofre de irritabilidade, suores noturnos, ondas de calor, secura vaginal, entre outros. O presente artigo analisou recentes publicações científicas com o objetivo de verificar a eficácia desta planta e sua aplicação terapêutica. A revisão bibliográfica mostrou a relevância da pesquisa sobre esse tema, a importância de tratamentos alternativos para a terapia de reposição hormonal, sendo que os estudos evidenciaram que a cimicífuga mostra-se como uma boa opção para o alívio dos sintomas, com maior uso por mulheres contra-indicadas para a Terapia de Reposição Hormonal. Apesar dos estudos clínicos e pré-clínicos realizados, não foi encontrado uma elucidação sobre o exato mecanismo de ação desta planta.

**Palavras-chave:** *Cimicifuga racemosa*. Climatério. *Black cohosh*. Terapia de Reposição Hormonal.

*Cimicifuga racemosa* is a North American native plant that has been under investigation as to its benefits in the treatment of climacteric symptoms that afflict the lives of many women after the end of their fertile phase, when hormonal fluctuations might cause irritability, night sweats, hot flashes, and vaginal dryness, among others. This article analyzed recent scientific publications in order to verify the effectiveness of this plant and its therapeutic application. The literature review led us to conclude that research on this subject is relevant due to the importance of alternative treatments for hormone replacement therapy. Studies showed that black cohosh is a good choice for the relief of symptoms, and might be used by women contraindicated for Hormone Replacement Therapy. Notwithstanding, clinical and preclinical studies have still not elucidated the exact mechanism of action of this plant.

**Keywords:** *Cimicifuga racemosa*. Climacterium. *Black cohosh*. Hormone Replacement Therapy. Women.

<sup>1</sup>Graduada do Curso de Bacharelado Interdisciplinar em Saúde pela Universidade Federal do Recôncavo da Bahia. Santo Antônio de Jesus, BA. Email: [mai\\_san@hotmail.com](mailto:mai_san@hotmail.com). Link do Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6796956220177201>.

<sup>2</sup>Graduada em Nutrição. Doutorado em Biotecnologia com Ênfase em Química de Produtos Naturais pela Universidade Estadual de Feira de Santana. Professora Adjunta da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia. Salvador, BA. Email: [carineufrb@gmail.com](mailto:carineufrb@gmail.com). Link do Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0398348442577356>.

## INTRODUÇÃO

O climatério é um fenômeno biológico da vida da mulher caracterizado pela redução progressiva da função ovariana e da produção de hormônios estrogênicos ocasionando uma série de sintomas, entre eles distúrbios vasomotores, cefaleia e distúrbios psicológicos, sendo usada para tratamento a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) (PARDINI, 2014). Contudo, no contexto atual, os fitohormônios, substâncias naturais que apresentam semelhança com a ação dos hormônios, são amplamente usados como terapia complementar (BORRELLI; ERNS, 2010).

A TRH é comumente utilizada no tratamento de sintomas associados ao climatério e na prevenção de osteoporose (WUTTKE et al., 2014). No entanto, em decorrência dos efeitos adversos da TRH, como doenças vasculares, aumento do risco de câncer de mama e de endométrio, tratamentos alternativos têm sido difundidos. Existe uma acentuada adesão a esses tratamentos por parte das mulheres menopausadas contra indicadas para o TRH (DREWE et al., 2015). Dentre os tratamentos alternativos para o climatério, o uso da *Cimicifuga racemosa* tem se apresentado como uma alternativa apropriada na terapêutica climatérica (WUTTKE et al., 2014).

A *Cimicifuga racemosa* é uma espécie pertencente à família Ranunculacea e ao gênero *Actae*, nativa dos Estados Unidos, onde é conhecida como *black cohosh* (HUI et al., 2012; JOHNSON; FAHEY, 2012; KAPUR et al., 2010). Essa espécie possui algumas sinonímias científicas: *Actaea racemosa*, *Cimicifuga serpentaria*, *Botrophys racemosa*, *rattlesnakeroot* (raiz de cascavel) (LOPES et al., 2009) e *C. racemosa* (L) Nutt além de nomes populares como erva de São Cristovão, cimicífuga e actéia (JOHNSON; FAHEY, 2012).

Figura 1. *Cimicifuga racemosa* Nuttall



(Fonte: SILVA et al., 2009).

Segundo alguns artigos científicos, esta planta é um fitoterápico que apresenta relevância no tratamento dos sintomas do climatério (JOHNSON; FAHEY, 2012; DREWE et al., 2015). Dessa forma, estudos têm sido desenvolvidos na tentativa de avaliar a eficácia, reações adversas e interações relacionadas ao uso da cimicífuga (BRASIL, 2008).

Em sua lista de registro dos fitoterápicos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) indica a *C. racemosa* para o tratamento dos sintomas do climatério, bem como estipula a dosagem diária de 1 a 8 mg dessa planta (BRASIL, 2008).

Neste contexto, o objetivo do presente estudo é realizar um levantamento bibliográfico do uso da *Cimicifuga racemosa* no tratamento do climatério.

## METODOLOGIA

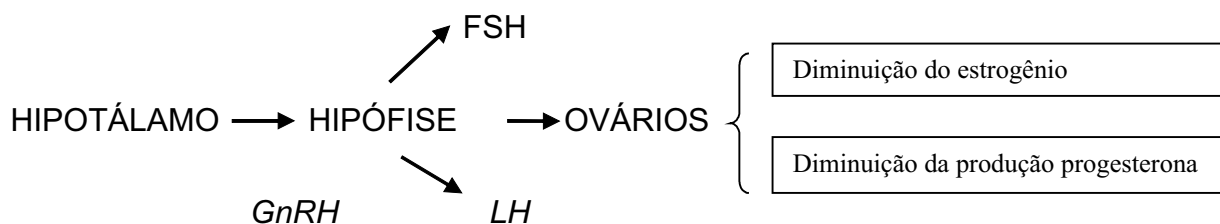
O método utilizado foi qualitativo através de revisão bibliográfica. Foram pesquisados os descritores *Cimicifuga racemosa*, *black cohosh*, sintomas climatéricos e fitohormônio, na língua portuguesa e inglesa nas bases BVS, CAPES, LILACS, PUBMED, SCIENT DIRECT, MEDLINE e SCIELO. Como resultado, foram selecionados 28 artigos dos 57 pesquisados, compreendendo publicações entre 2009 a 2016, de estudos pré-clínicos, clínicos e revisões de literatura.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Climatério

Segundo a Sociedade Brasileira de Climatério (SOBRAC), o climatério é uma endocrinopatia caracterizada por alterações funcionais, morfológicas e hormonais. Ocorre em virtude dos ovários não responderem à estimulação da hipófise, devido a um decréscimo na produção de estrogênio e aumento da secreção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), bem como perda da regeneração e inibição do nível hipotálamo-pituitário (WENDER et al., 2014; GUYTON; HALL, 2011). Essas mudanças hormonais resultam no hipoestrogenismo responsável pelo aparecimento de sintomas e alterações metabólicas no corpo da mulher, como mostra a Figura 2. Essas alterações decorrem do declínio da secreção estrogênica que provoca uma retroalimentação negativa que sinaliza à hipófise inibir a secreção de LH e FSH, elevando os níveis de gonadotrofinas nas mulheres climatéricas (GUYTON; HALL, 2011).

**Figura 2.** Esquema sobre as alterações hormonais durante o climatério.



Esse período é uma transição entre o período fértil e não fértil da mulher, dividido em pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa (POLONINI et al., 2011). Os sintomas são diversos e incluem fogachos, problemas derivados da atrofia urogenital, problemas neurovegetativos (afrontamentos, suores noturnos, perturbações do sono), sintomas psicológicos (ansiedade, alterações de humor, cansaço físico e mental), distúrbios do ciclo menstrual e dos sintomas urogenitais (dispareunia, secura vaginal e comichão) (WUTTKE et al., 2014; SHAHNAZI et al., 2013; ROSTOCK et al., 2011; KAPUR et al., 2010).

### **Terapia de Reposição Hormonal x Fitoterápico *Cimicifuga racemosa***

Em razão das disfunções e declínio das taxas hormonais nas mulheres climatéricas é necessário um tratamento que regule os níveis dos hormônios para manter a qualidade de vida (WENDER et al., 2014; POLONINI et al., 2011). Para esse controle, a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) age repondo ao organismo os estrogênios (estradiol e estrona), e por vezes, está associado à reposição de progestógenos (BRASIL, 2008; HUANG et al., 2010). Entretanto, publicações científicas norte-americanas (*Women's Health Initiative, Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial, Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study*) do início do século XXI (PARDINI, 2014) intensificaram as pesquisas sobre as controvérsias na relação risco/benefício do uso da TRH (STUDNITZ et al., 2013). Com o avanço das pesquisas, foi confirmada a associação entre o uso da TRH e o aumento do risco de câncer de mama, de doença tromboembólica e de doenças cardiovasculares para as mulheres climatéricas, existindo uma correlação com o tempo de uso (WUTTKE et al., 2014; PARDINI, 2014).

Frente aos efeitos colaterais da TRH, produtos naturais como a *Cimicifuga racemosa* e o trevo vermelho (*Trifolium pratense*) são indicados como

alternativas para esse tratamento (BRASIL, 2008). A análise da presente revisão mostrou publicações que validam a melhora dos sintomas climatéricos por meio do tratamento com a cimicífuga (FIRENZUOLI et al., 2011; WUTTKE et al., 2014; DREWE et al., 2013; SHAHNAZI et al., 2013; ROSTOCK et al., 2011; KAPUR et al., 2010).

O uso popular dessa planta ocorre nas modalidades *in natura* ou secas, podem ser utilizadas na forma de sucos, chás e emplastos, havendo o uso de fitoterápicos na forma de extratos isopropanólicos e etanólicos padronizados (KRONENBERG; KENNELLY, 2013; BAI et al., 2009; ROSTOCK et al., 2011; WUTTKE et al., 2014; SCHELLENBERG et al., 2012). As partes utilizadas para efeito terapêutico são raiz e rizoma (BRASIL, 2008).

O rizoma da *C. racemosa* com suas raízes é colhido no outono após o fruto amadurecido (KRONENBERG; KENNELLY, 2013). A extração do material botânico da cimicífuga acontece pela redução a pó das partes subterrâneas da planta através do uso de metanol, etanol e isopropanol (WHO, 2002). As condições de extração dessa planta têm um grande impacto sobre a qualidade da preparação (HARNLY et al., 2016).

A *C. racemosa* apresenta baixa incidência de efeitos adversos, sendo os principais eventos dor abdominal, diarreia, cefaléia, vertigens, náusea, vômito e dores articulares (BRASIL, 2008; FIRENZUOLI et al., 2011). Seus efeitos adversos são poucos, não muito significativos e reversíveis (BORRELLI; ERNS, 2010; FIRENZUOLI et al., 2011; BRASIL, 2008).

### **Composição química**

A *Cimicifuga racemosa* apresenta na sua composição química cimifugina, triterpenos glicosídeos, acteína (27- deoxiacteína), cimicifugósido, ácido ferúlico, ácido caféico, ácido isoferúlico, ácido fukínólico, ácidos cimicifúgicos A, B, E e F (Figura 3) (HUANG et al., 2010; EINBOND et

al., 2012; WHO, 2002; MASADA-ATSUMI et al., 2014). Estudos científicos apontam os seguintes compostos ativos com acentuados efeitos terapêuticos: a formonocetina que ajuda na regulação do equilíbrio de estrogênio e supressão da secreção excessiva do LH, e a 27-deoxiacteína que tem uma atividade estrogênica em adição à sua capacidade de reduzir a concentração sérica do LH (FIRENZUOLI et al., 2011; BORRELLI; ERNS, 2010; MOHAMMAD-ALIZADEH-CHARANDAB et al., 2013). A ANVISA registra o ácido isoferúlico ou 27-deoxiacteína como constituinte químico de padronização/ marcador da *C. racemosa* (BRASIL, 2008).

Jiang et al. (2013) em seu estudo revelam a alta capacidade de estabilidade dos glicosídeos triterpenos e os polifenóis da cimicífuga, mostrando que durante o armazenamento dessa erva, em ambiente controlado, por três anos, não ocorriam

mudanças relevantes em seus principais constituintes.

### Mecanismo de ação

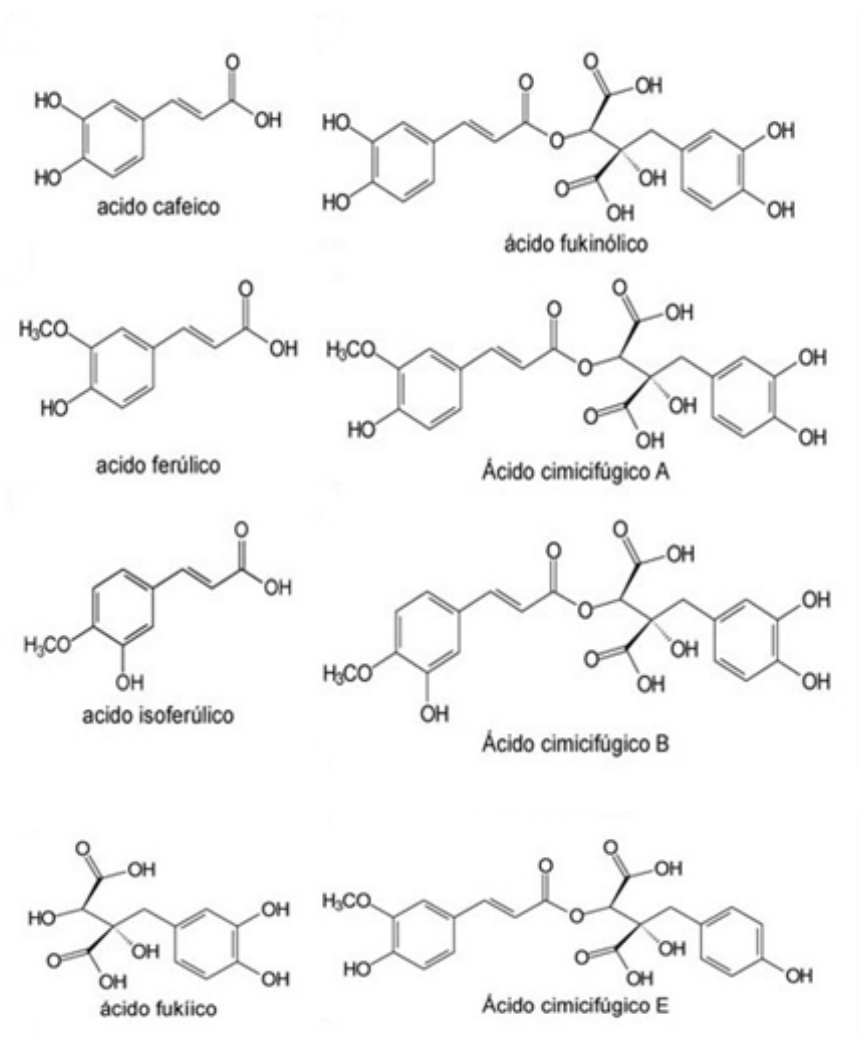
Os componentes ativos da cimicífuga parecem regular os níveis de estrogênio, o que faz com que ocorra a normalização do equilíbrio hormonal e moderação dos sintomas (DREWE et al., 2015).

Apesar de estudos serem realizados há algumas décadas, não é evidente uma consonância entre as pesquisas científicas avaliadas no presente artigo quanto ao mecanismo de ação da *C. racemosa*. No entanto, são propostas as hipóteses de atividade de modulação seletiva dos receptores de estrogênio, efeitos serotoninérgicos, antioxidantes e anti-inflamatórios (DREWE et al., 2015; BORRELLI; ERNS, 2010).

### Estudos pré-clínicos

Em seu ensaio, Kapur et al. (2010) analisaram

**Figura 3.** Estruturas químicas dos principais compostos da *C. racemosa*. (Fonte: SILVA et al., 2009).



o efeito do extrato de BNO 1055 de *C. racemosa* sobre o sintoma das ondas de calor. Foi realizado um experimento com 16 ratas ooforectomizadas (retirada dos ovários), divididas em dois grupos: as que receberam alimentos de controle (soja) e as que receberam alimentos suplementados com o extrato BNO 1055 de *C. racemosa* (solução aquosa/etanólica extraída do rizoma da cimicífuga) durante três semanas. Os resultados provaram que o extrato BNO 1055 tem efeitos que reduzem as ondas de calor.

No estudo de Hui et al. (2012), que objetivou investigar os mecanismos de *black cohosh* e do estrogênio sobre os núcleos hipotalâmicos de ratas ovariectomizadas em diferentes temperaturas, 50 ratas foram distribuídas em quatro grupos (grupo de operação simulada, grupo ovariectomizado, grupo ovariectomizado tratado com estrógeno e grupo ovariectomizado tratado com o extrato de isopropanol de *C. racemosa*). Inferiu-se que a planta e o hormônio podem agir sobre os núcleos hipotalâmicos e ter efeitos terapêuticos sobre os sintomas do climatério, independente da temperatura corpórea.

Drewe (2015), em sua pesquisa pré-clínica, investigou a ação da *Cimicifuga racemosa* nos receptores de E2 (estrógeno estradiol) em células MCF-7 (células de câncer de mama responsivas a estrógeno) de 50 ratas, com o objetivo de analisar possível ação estrogênica da erva. Como resultado, identificou uma ação anti-estrogênica da *C. racemosa*, quando comparada com a ação do estrógeno nos receptores de E2 das células MCF-7.

Em estudo promovido por Einbond et al. (2012) ao estudar os efeitos farmacológicos e possíveis efeitos toxicológicos do extrato da planta cimicífuga enriquecida com glicósídeos de triterpenos, em ratos do sexo feminino, por meio da análise de seus tecidos hepáticos, verificou um efeito de inibição da proliferação de células causadoras do câncer de fígado.

### Estudos clínicos

O ensaio clínico conduzido por Bai et al. (2009) em cinco centros de investigação, na China, entre setembro de 2004 e maio de 2005, realizado com uma população de 316 mulheres chinesas, com idade entre 40 e 60 anos, demonstrou o uso benéfico, em especial do extrato isopropanólico da *Cimicifuga racemosa*, para a melhora das queixas climatéricas, demonstrando a eficácia e segurança terapêutica desta planta.

Em outro ensaio clínico duplo-cego,

randomizado com placebo controlado realizado por Schellenberg et al. (2012) com 80 pacientes do sexo feminino, durante 12 semanas, foi ministrada a dosagem de extrato etanólico CR Ze 450 em 6,5 mg (dose baixa), 13,0 mg (dose alta) e placebo. As pacientes que receberam ambas as doses de CR Ze 450 apresentaram redução significativa dos sintomas do climatério.

Esse resultado da associação positiva entre cimicífuga e o tratamento dos sintomas climatéricos também foi evidenciado no estudo observacional realizado por Drewe et al. (2013). Neste estudo foi pesquisado o efeito dos extratos Ze 450 de *Cimicifuga racemosa* no tratamento do climatério, sendo estudadas 442 mulheres com distúrbios climatéricos, durante três meses, usando a dose de 13mg/dia ou 6,5mg/dia (a critério do médico) desse extrato; ao término, observou-se que as pacientes tratadas com 13mg/dia de CR apresentaram melhora significativa dos sintomas do climatério.

Com relação à eficácia do *black cohosh*, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, realizado com 84 mulheres distribuídas em dois grupos: tratamento com 6,5 mg de extrato seco de cimicífuga/dia e grupo controle (placebo)/dia, analisadas durante 8 semanas, foi verificado que o tratamento com esta erva teve um resultado superior ao placebo quanto à redução das queixas climatéricas (MOHAMMAD-ALIZADEH-CHARANDABI et al., 2013).

Sobre os sintomas vasomotores em mulheres climatéricas, um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo objetivou determinar o impacto da cimicífuga sobre tais sintomas. Foram avaliadas 84 participantes, divididas aleatoriamente em dois grupos: intervenção e controle. Ao primeiro foi ministrado um comprimido de cimicífuga por dia, enquanto que o grupo controle recebeu um comprimido de placebo por dia, durante oito semanas. As conclusões mostraram que essa erva apresenta eficácia no alívio dos sintomas vasomotores (SHAHNAZI et al., 2013).

Segundo pesquisa realizada por Lagari e Levis (2014), a *Cimicifuga racemosa* possui as seguintes ações: diminuição dos fogachos por ligação de seus componentes aos receptores hipotalâmicos, com diminuição do fluxo de LH; melhora acentuada da atrofia vaginal; forte ação antiinflamatória; diminuição da ansiedade, depressão, cefaléia, distúrbios do sono e vertigens; ação antiespasmódica sobre a musculatura lisa; e discreta ação diurética, sendo uma planta indicada para o tratamento de sintomas climatéricos, principalmente em mulheres com contra indicação para terapia de reposição

hormonal.

Em 2006, a Agência Europeia de Medicamentos lançou o alerta para relação de hepatotoxicidade relacionada ao uso do extrato da *C. racemosa*. Neste sentido, Firenzuoli et al. (2011), em seu estudo com 107 mulheres sobre possíveis reações hepatotóxicas decorrentes da administração de extrato seco herbal de cimicífuga, na dosagem 500-1000 mg por dia, por 12 meses, obteve resultado negativo para essa associação. Resultado semelhante foi obtido no estudo de Adnan (2014) com fraca ou insuficiente evidência do uso da cimicífuga causando hepatotoxicidade.

Por outro lado, o estudo de Enbom et al. (2014), realizado a partir do diagnóstico da biópsia do fígado de duas pacientes, apontou lesões patológicas de células hepáticas após o consumo de *C. racemosa*, sendo demonstrado que provoca uma hepatite idiossincrática.

A erva *C. racemosa* tem também seus efeitos terapêuticos estudados no tratamento de mulheres com queixas climatéricas advindas, ou acentuadas, pelo tratamento do câncer de mama com tamoxifeno (remédio anti-estrogênico). Esse foi o objetivo do estudo observacional, prospectivo de Rostock et al. (2011) que avaliou a eficácia e a tolerabilidade da cimicífuga no tratamento dos sintomas climatéricos de 50 mulheres tratadas com tamoxifeno contra o câncer de mama, avaliadas durante 6 meses, com a ingestão diária de 1 a 4 comprimidos de 2,5mg de extrato isopropanólico de *black cohosh*, obtendo como resultados uma significativa melhora dos sintomas, poucos casos de efeitos adversos e boa tolerabilidade. Os autores concluíram que o extrato é uma opção terapêutica razoável para mulheres que não podem ser tratadas com reposição hormonal em razão do tratamento com tamoxifeno.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O climatério é um fenômeno marcante da fase final do ciclo reprodutivo da mulher, representando um tema relevante no campo da saúde feminina. Durante muitos anos, a Terapia de Reposição Hormonal foi a principal escolha médica para o alívio dos sintomas climatéricos; porém, em razão de pesquisas científicas de revistas americanas renomadas que concluíram pela forte associação entre a TRH e câncer de mama e endométrio, tratamentos alternativos são difundidos.

Nas últimas décadas, a cimicífuga tornou-se conhecida como uma terapia à base de plantas para

os sintomas do climatério, principalmente para ondas de calor (fogachos). As evidências dos estudos clínicos e pré-clínicos apontaram a eficácia e tolerabilidade desta planta para o alívio dos sintomas climatéricos, uma alternativa eficaz para as mulheres climatéricas contra indicadas para o tratamento da terapia de reposição hormonal. Quanto à associação da cimicífuga com a hepatotoxicidade, existe a necessidade de mais estudos que evidenciem a segurança do uso da *C. racemosa*, em razão da gravidade desse possível efeito adverso, pois ainda é incipiente a quantidade de pesquisas sobre o mecanismo de ação da cimicífuga.

Este trabalho teve como propósito apresentar, de forma objetiva, o que as recentes publicações científicas descobriram sobre o uso da *Cimicifuga racemosa* no tratamento das mulheres climatéricas. Desta forma, concluiu-se que a planta é relevante e eficaz no tratamento do climatério para manutenção da qualidade de vida da mulher ao aliviar seus sintomas.

## REFERÊNCIAS:

ADNAN, M. M. et al. Black Cohosh and Liver Toxicity: Is There a Relationship? **Hindawi Publishing Corporation: Case Reports in Gastrointestinal Medicine**, v. 2014, article ID 860614, 3 pages, 2014. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/crigm/2014/860614>>. Acesso em: 23 mar. 2016.

BAI, W. P. et al. Efficacy and safety of remifemin compared to tibolone for controlling of perimenopausal symptoms. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.*, v. 44, n. 8, p. 597 - 600, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20003788>>. Acesso em: 13 nov. 2015.

BORRELLI, F., ERNS, E. Alternative and complementary therapies for the menopause. **Maturitas**, v. 66, n. 4, p. 333-343, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20580501>>. Acesso: 22 out. 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução normativa n. 89, de 11 de dezembro de 2008. **Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/index.htm>>. Acesso em: 20 mai. 2016.

DREWE, J.; [BUCHER, K.A.](#); [ZAHNER, C.](#) A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor

symptoms in climacteric and cancer patients. [SpringerPlus](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713759), v. 65, n.4, p. 1-29, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713759>>. Acesso em: 13 fev. 2016.

[DREWE, J.](#); [ZIMMERMANN, C.](#); [ZAHNER, C.](#) The effect of a *Cimicifuga racemosa* extracts Ze 450 in the treatment of climacteric complaints--an observational study. **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v.20, n.8-9, p. 659-666, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23537746>>. Acesso em: 27 mai. 2016.

[EINBOND, L. S.](#) et al. Pharmacological mechanisms of black cohosh in Sprague-Dawley rats. **Fitoterapia**, v. 83, n. 3, p. 461-468, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198559>>. Acesso em: 23 mar. 2016.

ENBOM, E. T. et al. Mechanism of hepatotoxicity due to black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): histological, immunohistochemical and electron microscopy analysis of two liver biopsies with clinical correlation. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 96, n. 3, p. 279-283, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24657312>>. Acesso em: 27 mai. 2016.

[FIRENZUOLI, F.](#); [GORI, L.](#); [SARSINA, P.R.](#) Black Cohosh Hepatic Safety: Follow-Up of 107 Patients Consuming a Special *Cimicifuga racemosa* rhizome Herbal Extract and Review of Literature. **Evidence-Based Complementary Alternative Medicine**, v. 2011, article ID 821392, 7 pages, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21660145>>. Acesso em: 14 nov. 2015.

GUYTON, A.; HALL, J. **Tratado de Fisiologia Médica**, 12ª ed. Rio de Janeiro. Editora Elsevier. 2011.

HARNLY, J. et. al. Comparison of Flow Injection MS, NMR, and DNA Sequencing: Methods for Identification and Authentication of Black Cohosh (*Actaea racemosa*). **Planta Medical**, v. 82, n. 3, p. 250-62, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26692457>>. Acesso em: 15 out. 2015.

HUANG, Y. et. al. Fukinolic acid derivatives and triterpene glycosides from black cohosh inhibit CYP isozymes, but are not cytotoxic to Hep-G2 cells in vitro. **Current drug safety**, v. 5, n. 2, p. 118-24, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406160>>. Acesso em: 13 abr. 2016.

HUI, Z. et al. Effects of black cohosh and estrogen on the hypothalamic nuclei of ovariectomized rats at different temperatures. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 142, n. 3, p. 769-775, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22683907>>. Acesso em: 14 fev. 2016.

[JOHNSON, T.L.](#); [FAHEY, J.W.](#) Black cohosh: coming full circle? **Journal of Ethnopharmacology**, v.141, n. 3, p.775-779, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22504147>>. Acesso em: 30 abr. 2016.

JIANG, B. et al. Stability of black cohosh triterpene glycosides and polyphenols: potential clinical relevance. **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v. 20, n. 6, p.564-569, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415548>>. Acesso em 15 mar. 2016.

LAGARI, V.S.; LEVIS, S. Phytoestrogens for menopausal bone loss and climacteric symptoms. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 139, p. 294-301, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23246986>>. Acesso em 09 out. 2015.

LOPES, C. M. C. et al. A função hepática em mulheres menopausadas tratadas com extrato seco padronizado de rizomas e raízes de *Cimicifuga racemosa*. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 66, n.8, 2009. Disponível em: <[http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003id\\_materia=4007](http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003id_materia=4007)>. Acesso em: 27 mai. 2016.

KAPUR, P.; WUTTKE, W.; SEIDLOVA-WUTTKE, D. The *Cimicifuga racemosa* special extract BNO 1055 prevents hot flashes in ovariectomized rats. **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v. 17, n. 11, p. 890-894, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696560>>. Acesso em 22 nov. 2015.

[KRONENBERG, F.](#); [KENNELLY, E.J.](#) Phytochemical identity and stability of herbal products: challenges for clinical research. **Maturitas**, v. 76, n. 4, p. 291-293, 2013. Disponível em: <<http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp>>. Acesso em 18 nov. 2015.

MASADA-ATSUMI et al. Evaluation of the botanical origin of black cohosh products by genetic and chemical analyses. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 37, n. 3, p. 454-60, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583864>>.

Acesso em 04 dez. 2015.

MOHAMMAD-ALIZADEH-CHARANDAB, et al. Efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.) in treating early symptoms of menopause: a randomized clinical trial. **Chinese Medicine**, v. 8, n. 1, p. 8-20, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24499633>>. Acesso em 17 dez. 2015.

PARDINI, D. Terapia de Reposição Hormonal na Menopausa. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabologia**, v. 58, n. 2, p. 172-181, 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v58n2/0004-2730-abem-58-2-0172.pdf>>. Acesso em 24 jan. 2016.

POLONINI, H. C.; RAPOSO, N. R. B.; BRANDÃO, M. A. F. A Terapia De Reposição Hormonal E A Saúde Da Mulher No Climatério: Riscos E Benefícios. **Revista de APS**, v. 14, n. 3, p. 354-361, 2011. Disponível em: <<https://aps.ujf.br/emnuvens.com.br/aps/article/view/1129/514>>. Acesso em: 13 nov. 2015.

PENGW, A. J. et al. Critical review of complementary and alternative medicine use in menopause: focus on prevalence, motivation, decisionmaking, and communication. **Menopause**, v. 21, n. 5, p. 536-548, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24104604>>. Acesso em 24 fev. 2016.

ROSTOCK, M. et al. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints - a prospective observational study. **Gynecological endocrinology: the oficial jornal of the Internationl Society of Gynecological Endocrinology**, v. 27, n. 10, p. 844-848, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21231853>>. Acesso em 22 mar. 2016.

SHELLENBERG, R. et al. Dose-Dependent Effects of the *Cimicifuga racemosa* Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. **Evidence-Based Complementary Alternative Medicine**, v. 2012, n. 16, p. 1 - 8 , 2012. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23346194>>. Acesso em 22 mar. 2016.

SHAHNAZI, M. et al. Effect of black cohosh (*cimicifuga racemosa*) on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized clinical trial. **Journal of caring sciences**, v. 2, n. 2, p.105-113, 2013. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25276716>>. Acesso em 23 abr. 2016.

SILVA, A.G. et al. Avanços na elucidação dos mecanismos de ação de *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. nos sintomas do climatério. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 11, n. 4, 2009. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-05722009000400015](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722009000400015). Acesso em 13/03/16.

STUDNITZ, F. S. et. al. The value of complementary and alternative medicine in the treatment of climacteric symptoms: results of a survey among German gynecologists. **Complementary therapies in medicine**, v. 21, n. 5, p. 492-495, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050585>>. Acesso em 12 jan. 2016.

WENDER, M. C. O; POMPEI, L. M.; FERNANDES, C. E. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa- Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) – São Paulo: Leitura Médica, 2014. Disponível em: <<http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2014/12/SOBRAC.pdf>>. Acesso em: 04 dez. 2015.

World Health Organization- WHO. *Rhizoma cimifugae racemosae*. In: **WHO monographs on selected medicinal plants**, Geneve, v.2, p-55-65, 2002.

WUTTKE, W. et al. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*). **Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 139, n.p.302-310, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459142>>. Acesso em 12 jan. 2016.