

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

LUANA STANGHERLIN

**EFEITOS DA GELEIA REAL EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

CRICIÚMA

2024

LUANA STANGHERLIN

**EFEITOS DA GELEIA REAL EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientador (a): Prof^a Dr^a Maria Inês da Rosa

CRICIÚMA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

S758e Stangherlin, Luana.

Efeitos da geleia real em mulheres pós-menopausa : revisão sistemática e meta-análise / Luana Stangherlin. - 2024.

68 p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2024.

Orientação: Maria Inês da Rosa.

1. Geleia real - Uso terapêutico. 2. Geleia real - Efeito fisiológico. 3. Menopausa. 4. Pós-menopausa. I. Título.

CDD 23. ed. 615.36


Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC




UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, INOVAÇÃO E EXTENSÃO
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 609 de 14.03.2019

ATA DA 204ª DEFESA DE TESE


Ata da Defesa Pública da Tese de Doutorado de Luana Stangherlin. No dia 10 (dez) do mês de dezembro do ano de dois mil e vinte e quatro às 13 (treze) horas e 30 (trinta) minutos, reuniram-se na Sala 105/Bloco R2 os membros da Banca Examinadora, composta pelos(as) senhores(as) professores(as): **Dra. Tamy Colonetti** (Membro Relator – UNESC), **Dr. Eduardo Pacheco Rico** (Membro Interno – UNESC), **Dra. Vanessa Iribarrem Avena Miranda** (Membro Externo – UNESC) e **Dr. Antonio José Grande** (Membro Externo – UEMS), designados pelo Colegiado de Coordenação, a fim de arguirm a tese de doutorado de **Luana Stangherlin**, subordinada ao título: **“EFEITOS DA GELEIA REAL EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE”**. Aberta a sessão pelo Presidente da mesma, coube à candidata, de forma regimental, expor o tema de sua tese, findo o que, dentro do tempo regulamentar, foi questionada pelos membros da Banca Examinadora e, em seguida, procedeu às explicações que se faziam necessárias. Após esse procedimento, a Banca Examinadora reuniu-se individualmente para avaliação final da candidata. Retornando à sessão, o Presidente, lendo o Parecer, declarou **Luana Stangherlin** aprovada.

Documento assinado digitalmente
 **TAMY COLONETTI**
Data: 10/12/2024 16:21:57-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Profa. Dra. TAMY COLONETTI
Membro Relator – UNESC

Documento assinado digitalmente
 **EDUARDO PACHECO RICO**
Data: 10/12/2024 16:13:29-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Prof. Dr. EDUARDO PACHECO RICO
Membro Interno – UNESC

Documento assinado digitalmente
 **VANESSA IRIBARREM AVENA MIRANDA**
Data: 10/12/2024 15:31:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Profa. Dra. VANESSA IRIBARREM AVENA MIRANDA
Membro Externo – UNESC

Documento assinado digitalmente
 **ANTONIO JOSE GRANDE**
Data: 10/12/2024 14:42:44-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Prof. Dr. ANTONIO JOSÉ GRANDE
Membro Externo – UEMS

Documento assinado digitalmente
 **MARIA INES DA ROSA**
Data: 10/12/2024 14:45:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. MARIA INÊS DA ROSA
Orientador(a)

Documento assinado digitalmente
 **JOSIANE BUDNI**
Data: 10/12/2024 16:57:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. JOSIANE BUDNI
Coordenadora Titular do PPGCS

Documento assinado digitalmente
 **LUANA STANGHERLIN**
Data: 10/12/2024 16:53:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

LUANA STANGHERLIN
Candidato(a)



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, INOVAÇÃO E EXTENSÃO
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 609 de 14.03.2019

PARECER

No dia 10 (dez) do mês de dezembro de 2024, às 13 (treze) horas e 30 (trinta) minutos, na Sala 105/Bloco R2, após o cumprimento legal de conclusão das disciplinas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado), realizaram-se a apresentação e a conseqüente defesa da tese intitulada: “EFEITOS DA GELEIA REAL EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE”, da candidata **Luana Stangherlin**. A Banca examinadora foi composta pelos(as) professores(as): **Dra. Tamy Colonetti** (Membro Relator – UNESC), **Dr. Eduardo Pacheco Rico** (Membro Interno – UNESC), **Dra. Vanessa Iribarrem Avena Miranda** (Membro Externo – UNESC) e **Dr. Antonio José Grande** (Membro Externo – UEMS). Após a apresentação, a candidata foi arguida pela Banca Examinadora, que assim expressou o resultado final da tese:

Trabalho aprovado

Trabalho não aprovado

Observações:

Criciúma, SC, 10 de dezembro de 2024.

Documento assinado digitalmente
TAMY COLONETTI
Data: 11/12/2024 09:15:47-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. TAMY COLONETTI
Membro Relator – UNESC

Documento assinado digitalmente
EDUARDO PACHECO RICO
Data: 11/12/2024 13:14:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. EDUARDO PACHECO RICO
Membro Interno – UNESC

Documento assinado digitalmente
VANESSA IRIBARREM AVENA MIRANDA
Data: 11/12/2024 15:56:31-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Profa. Dra. VANESSA IRIBARREM AVENA
MIRANDA**
Membro Externo – UNESC

Documento assinado digitalmente
ANTONIO JOSE GRANDE
Data: 11/12/2024 09:07:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. ANTONIO JOSÉ GRANDE
Membro Externo – UEMS

Documento assinado digitalmente
MARIA INES DA ROSA
Data: 11/12/2024 08:42:03-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. MARIA INÊS DA ROSA
Orientador(a)

Documento assinado digitalmente
JOSIANE BUDNI
Data: 13/12/2024 14:08:10-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. JOSIANE BUDNI
Coordenadora Titular do PPGCS

Folha Informativa

As referências da Tese foram elaboradas seguindo o estilo Vancouver e as citações pelo sistema de chamada autor/data da ABNT.

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Biomedicina Translacional localizado na Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

RESUMO

A menopausa natural é definida como a cessação permanente dos períodos menstruais, determinada após 12 meses de amenorreia sem patologias associadas. Ocorre devido completa, ou quase completa, depleção folicular ovariana, em uma idade média de 51,4 anos. Dentre os sintomas mais comuns incluem-se os vasomotores, distúrbios do sono, psicossociais, alterações cognitivas, metabólicas, alteração da composição corporal, disfunção sexual, e sistema geniturinário. As estratégias terapêuticas para diminuir a sintomatologia incluem terapia hormonal da menopausa terapias não hormonais e terapias alternativas. Recentemente, a Geleia Real (GR) vem sendo usada como uma terapia alternativa para complementar o tratamento dos sintomas da menopausa, síndrome geniturinária, metabolismo ósseo e melhora da qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa. O objetivo desta revisão foi avaliar os efeitos do uso da suplementação de GR em mulheres na pós-menopausa. O estudo caracterizou-se por uma revisão sistemática onde uma estratégia de busca foi desenvolvida utilizando os termos: “*royal jelly*” e “*menopause*” e seus sinônimos consultados no *Medical Subject Headings* (MeSH). Dois revisores, de forma independente, fizeram a leitura dos títulos e dos resumos dos estudos selecionados pelas estratégias de busca com o auxílio do software Rayyan. Os artigos potenciais para inclusão foram separados para leitura na íntegra. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Todos os estudos incluídos foram avaliados por sua qualidade metodológica. Os dados foram analisados no software RevMan 5.4. Foram identificados 281 estudos, 262 estudos foram direcionados para a leitura de títulos e resumos e 19 foram excluídos por não atenderem aos critérios de seleção. Um total de 14 estudos foram selecionados para leitura de texto completo. Ao final, seis estudos primários, envolvendo 471 mulheres preencheram os critérios e foram incluídos. Os estudos foram publicados entre os anos de 2011 e 2021. A partir da meta-análise, uma diferença significativa favorável ao grupo que utilizou suplementos a base da GR foi encontrada entre a intervenção e o placebo para avaliação da escala MRS na pós-menopausa SMD 0.73, (IC 95% 0.50 to 0.96), $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$, dois estudos, 312 participantes, qualidade moderada de evidencia. Também foram encontrados benefícios no metabolismo ósseo, nos sintomas geniturinários e na qualidade de vida. Contudo, devido às diferenças metodológicas entre os estudos, não foi possível realizar uma meta-análise para esses desfechos. Os resultados apresentados mostram que o consumo de GR apresenta uma diferença significativa favorável ao grupo que utilizou suplementos a base da GR comparados ao placebo.

Palavras-chave: Menopausa; Pós-menopausa; Geleia real; Revisão sistemática.

ABSTRACT

Natural menopause is defined as the permanent cessation of menstrual periods, determined after 12 months of amenorrhea without associated pathologies. It occurs due to complete, or almost complete, ovarian follicular depletion, at an average age of 51.4 years. The most common symptoms include vasomotor disorders, sleep disorders, psychosocial disorders, cognitive changes, metabolic changes, changes in body composition, sexual dysfunction and genitourinary system disorders. Therapeutic strategies to reduce symptoms include menopausal hormone therapy, non-hormonal therapies and alternative therapies. Recently, Royal Jelly (RG) has been used as an alternative therapy to complement the treatment of menopausal symptoms, genitourinary syndrome, bone metabolism and improve the quality of life of postmenopausal women. The aim of this review was to evaluate the effects of using GR supplementation in postmenopausal women. The study was characterized by a systematic review where a search strategy was developed using the terms: "royal jelly" and 'menopause' and their synonyms consulted in the Medical Subject Headings (MeSH). Two reviewers independently read the titles and abstracts of the studies selected by the search strategies using Rayyan software. Potential articles for inclusion were separated for reading in full. Disagreements were resolved by a third reviewer. All included studies were assessed for their methodological quality. The data was analyzed using RevMan 5.4 software. A total of 281 studies were identified, 262 studies were directed to the reading of titles and abstracts and 19 were excluded because they did not meet the selection criteria. A total of 14 studies were selected for full-text reading. In the end, six primary studies involving 471 women met the criteria and were included. The studies were published between 2011 and 2021. From the meta-analysis, a significant difference favorable to the group that used GR-based supplements was found between the intervention and placebo for evaluation of the MRS scale in postmenopausal MDS 0.73, (95% CI 0.50 to 0.96), $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$, two studies, 312 participants, moderate quality of evidence. Benefits were also found in bone metabolism, genitourinary symptoms and quality of life. However, due to methodological differences between the studies, it was not possible to carry out a meta-analysis for these outcomes. The results presented show that GR consumption presents a significant difference in favor of the group that used GR-based supplements compared to placebo.

Keywords: Menopause; Post-menopause; Royal jelly; Systematic review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Sistema de estadiamento do envelhecimento reprodutivo	14
Figura 2 - Fluxograma de seleção dos estudos	29
Figura 3 - Gráfico floresta da melhora dos sintomas da pós-menopausa, avaliados pelo Menopause Rating Scale	34
Figura 4 - Avaliação do risco de viés	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos estudos incluídos	30
Tabela 2 - Melhora da síndrome geniturinária na pós-menopausa	39
Tabela 3 - Melhora da qualidade de vida	41
Tabela 4 - Comparação entre GR e placebo para sintomas da menopausa	Erro!
Indicador não definido.	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMH	Hormônio Anti-Mülleriano
CT	Colesterol Total
EMBASE	Excerpta Medical Database
FPM	Último Período Menstrual
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
GH	Hormônio do Crescimento
HDL	Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade
LDL	Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
QT	Teste de Cochran
RE	Receptor de Estrogênio
REVMAN	Software Review Manager
SNC	Sistema Nervoso Central
STRAW	Stages of Reproductive Aging Workshop
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
WHI	Women's Health Initiative

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA MENOPAUSA	10
1.2 ESTADIAMENTO DO ENVELHECIMENTO REPRODUTIVO	11
1.3 ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS RELACIONADAS AO CLIMATÉRIO E MENOPAUSA	15
1.4 EPIDEMIOLOGIA.....	18
1.5 TRATAMENTO HORMONAL E NÃO HORMONAL	19
1.6 GELEIA REAL	20
1.7 COMPOSIÇÃO QUÍMICA DA GELEIA REAL	21
1.8 GELEIA REAL PARA SINTOMAS PÓS-MENOPAUSA E DOENÇAS RELACIONADAS AO ENVELHECIMENTO.....	22
1.9 JUSTIFICATIVA	23
2 OBJETIVOS	24
2.1 OBJETIVO GERAL	24
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
3 MÉTODOS	25
3.1 DESENHO DO ESTUDO	25
3.2 LOCAL DO ESTUDO	25
3.3 PICO	25
3.3.1 Critério de inclusão do estudo	25
3.3.2 Critério para a exclusão do estudo	26
3.4 MÉTODOS DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS	26
3.5 TRIAGEM DOS RESUMOS ELEGÍVEIS.....	26
3.6 LEITURA NA INTEGRA DOS ESTUDOS.....	26
3.7 SELEÇÃO DE ESTUDOS EXTRAÇÃO DE DADOS	27
3.8 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	27
3.9 ANÁLISE DOS DADOS	27
3.10 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	28
3.11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	28
4 RESULTADOS	29
4.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	31
4.2 RISCO DE VIÉS	31

4.3 Sintomas da pós-menopausa	33
4.3.1 Qualidade da evidência.....	36
4.4 Síndrome geniturinária na pós-menopausa	37
4.5 Metabolismo ósseo na pós-menopausa	39
4.6 Qualidade de vida	41
5 DISCUSSÃO.....	41
6 CONCLUSÃO.....	54
7 REFERÊNCIAS.....	55

1 INTRODUÇÃO

1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA MENOPAUSA

A menopausa natural é definida como a cessação permanente dos períodos menstruais, determinada retrospectivamente após 12 meses de amenorreia sem qualquer outra causa patológica ou fisiológica. Ocorre devido completa, ou quase completa, depleção folicular ovariana, em uma idade média de 51,4 anos, sendo que em 95% dos casos o Período Menstrual Final (PMF) ocorre entre as idades de 45 a 55 anos. É um acontecimento natural, caracterizado por hipoestrogenemia e altos níveis de Hormônio Folículo Estimulante (FSH), associados a ciclos ovulatórios e anovulatórios irregulares (Ambikairajah et al., 2022).

Quando a menopausa natural ocorre entre 40 e 45 anos, é classificada como menopausa precoce, uma condição que pode ter implicações importantes para a saúde (Peacock et al., 2023). Evidências provenientes de uma meta-análise abrangente, que incluiu 32 estudos com um total de 310 mil participantes, revelaram uma associação significativa entre a menopausa precoce e o aumento do risco de doenças cardiovasculares. Nesse contexto, mulheres que entraram na menopausa antes dos 45 anos apresentaram um risco relativo 56% maior de desenvolver doenças cardiovasculares em comparação com aquelas cuja menopausa ocorreu aos 45 anos ou mais (RR = 1,56; IC 95%: 1,08–2,26) (Muka *et al.*, 2016). Esses dados destacam a importância do monitoramento clínico em mulheres com menopausa precoce, uma vez que o período pós-menopáusico prolongado pode estar associado a efeitos adversos na saúde cardiovascular.

Quando ocorre antes dos 40 anos, chama-se de menopausa natural prematura ou insuficiência ovariana primária. A insuficiência ovariana primária é caracterizada pela perda de oócitos, falta de foliculogênese, diminuição da produção de estrogênio ovariano e infertilidade. Também está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares em comparação com a menopausa natural (Huang et al., 2022). Um estudo de coorte do Reino Unido com mais de 140 mil pacientes na pós-menopausa relatou que taxa de incidência de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, estenose aórtica, insuficiência mitral, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral isquêmico, doença arterial periférica e tromboembolismo venoso de 8,78/1.000 mulheres para menopausa prematura natural (diferença de taxa,

+3,08/1.000 mulheres [95%, 2,06-4,10] em comparação com mulheres sem menopausa prematura; $P < 0,001$) (Honigberg *et al.*, 2019).

A idade da menopausa é influenciada por vários fatores (La Marca *et al.*, 2024). Mulheres com histórico familiar de menopausa precoce tem maior risco de uma menopausa mais cedo do que a média (Mishra *et al.*, 2019). Existem evidências de que fatores genéticos desempenham um papel na variação da idade na menopausa natural (Stankovic *et al.*, 2024; Panay *et al.*, 2024). A variação no gene do receptor de estrogênio pode ser um dos determinantes da idade da menopausa. Em um estudo com 900 mulheres na pós-menopausa, na Holanda, a idade média na menopausa variou em 1,1 ano entre as mulheres com diferentes alelos no mesmo locus do gene do receptor de estrogênio (Grub *et al.*, 2024; Weel *et al.*, 1999).

A etnia e a raça também podem afetar a idade da menopausa. Em dois estudos de coorte prospectivos, multiétnicos, a menopausa natural ocorreu mais cedo em mulheres hispânicas (Kochersberger *et al.*, 2024; Henderson *et al.*, 2008) e mais tarde em mulheres nipo-americanas quando comparada com mulheres brancas (Gold *et al.*, 2001; Henderson *et al.*, 2008). A idade da menopausa é reduzida em, aproximadamente, dois anos em mulheres tabagistas (Whitcomb *et al.*, 2018; Cramer *et al.*, 2002). O tabagismo passivo também pode estar associado à idade mais precoce da menopausa (Hao *et al.*, 2024; Ertunc *et al.*, 2015). Mulheres com diabetes mellitus tipo 1 são duas vezes mais propensas a ter menopausa mais cedo do que mulheres não diabéticas (Yi *et al.*, 2021; Dorman *et al.*, 2001).

O trabalho noturno, também pode afetar a idade da menopausa. Em um estudo de coorte prospectivo de mais de 80 mil mulheres acompanhadas por 22 anos, aquelas que trabalharam em turnos noturnos rotativos por mais de 20 meses, nos dois anos anteriores, tiveram um risco aumentado de menopausa precoce em comparação com mulheres sem trabalho noturno (risco relativo 1,09; IC 95%: 1,02-1,16). Este risco foi maior entre as mulheres na menopausa com idade inferior a 45 anos (risco relativo 1,25; IC 95%: 1,08-1,46). Não se sabe ao certo se o impacto do trabalho noturno na idade da menopausa está relacionado ao ciclo circadiano ou à fadiga e estresse associados aos horários de trabalho exigentes (Stock *et al.*, 2019).

1.2 ESTADIAMENTO DO ENVELHECIMENTO REPRODUTIVO

Em 2012, o sistema de estadiamento do envelhecimento reprodutivo *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW), padronizou a nomenclatura e o sistema de estágios para idade ovariana incluindo critérios menstruais e hormonais para definição de cada fase (Figura 1). Embora seja considerado padrão-ouro para caracterizar o envelhecimento reprodutivo desde os anos reprodutivos até a menopausa, vale ressaltar que os critérios de estadiamento STRAW não são considerados critérios diagnósticos para a transição da menopausa ou menopausa, principalmente porque incluem dados endócrinos (FSH, inibina B, hormônio antimülleriano [AMH]) e ultrassonografia pélvica (contagem de folículos antrais [CFA]) como critério de suporte ao determinar o estágio reprodutivo. Todos os critérios foram usados para avaliar a reserva ovariana no contexto de tecnologias de reprodução assistida, mas nenhum foi validado para uso na avaliação do estado da menopausa (Harlow *et al.*, 2012). O período que se inicia os anos que antecedem a menopausa até os anos pós-menopausa são caracterizados por ciclos menstruais típicos e as alterações hormonais que incluem:

✓ Anos reprodutivos tardios: começam antes do início da transição da menopausa, nesse período a inibina B sérica (um marcador de proteína da célula da granulosa que reflete o número de oócitos) começa a diminuir (Robertson *et al.*, 2020; Welt *et al.*, 1999), permitindo o aumento do FSH sérico enquanto os níveis de estradiol são preservados. Os níveis de progesterona na fase lútea diminuem à medida que o potencial de fertilidade começa a diminuir. A inibina B normalmente não é medida para avaliar o estágio reprodutivo. Os ciclos menstruais são ovulatórios, mas a fase folicular (a primeira metade do ciclo menstrual antes da ovulação) começa a encurtar. Embora haja variabilidade na idade em qualquer estágio do envelhecimento reprodutivo, as mulheres geralmente estão na faixa dos 40 anos quando os ciclos começam a diminuir (Harlow *et al.*, 2012).

✓ Transição da menopausa: À medida que o processo de depleção folicular ovariana continua, as mulheres eventualmente experimentam uma mudança no intervalo entre os períodos menstruais. Essa mudança no padrão de sangramento, que é acompanhada por flutuações hormonais e uma variedade de sintomas, é chamada transição da menopausa ou perimenopausa e ocorre em média aos 47 anos (Harlow *et al.*, 2012).

✓ A transição inicial: é definida por uma mudança de ≥ 7 dias no intervalo entre as menstruações. O intervalo entre as menstruações, se regular, durante os

anos reprodutivos é de 25 a 35 dias, na transição da menopausa este pode aumentar para 40 a 50 dias ou pode haver um encurtamento, semelhante ao observado nos anos reprodutivos tardios. Os níveis de FSH na fase folicular inicial, embora variáveis, são altos (Harlow *et al.*, 2012).

✓ A transição tardia: Após o espaçamento inicial entre os períodos menstruais, as mulheres progredem para mudanças mais severas do ciclo menstrual com ciclos irregulares, episódios de amenorreia e uma frequência aumenta de ciclos anovulatórios que normalmente dura de um a três anos antes do PMF (Harlow *et al.*, 2012). Nem todas as mulheres seguem um padrão de sangramento “típico”. Alguns terão episódios de amenorreia intercalados com ciclos ovulatórios curtos que se assemelham aos do estágio reprodutivo tardio. Em geral, a transição é caracterizada por uma diminuição gradual do sangramento menstrual. No entanto, algumas mulheres experimentam sangramento intenso ou prolongado (Vannuccini *et al.*, 2022; Van Voorhis *et al.*, 2008).

✓ Menopausa: Após os anos de irregularidade menstrual, as mulheres eventualmente experimentam a cessação permanente da menstruação ou menopausa clínica. A menopausa é definida retrospectivamente após 12 meses de amenorreia. Os primeiros dois a seis anos após PMF são referidos como “pós-menopausa precoce” e “pós-menopausa tardia” posteriormente. Embora a idade média na menopausa natural seja de 51,4 anos, o momento da menopausa é afetado por vários fatores, incluindo genética, tabagismo e histórico reprodutivo (Harlow *et al.*, 2012).

O sistema de estadiamento STRAW não se aplica a mulheres com distúrbios menstruais subjacentes, como síndrome dos ovários policísticos (SOP) ou amenorreia hipotalâmica. Poucas informações estão disponíveis sobre o ciclo menstrual e alterações endócrinas em ambos os distúrbios, mas alguns dados sugerem que mulheres com SOP podem desenvolver ciclos mais regulares em seus anos reprodutivos tardios, por razões que não são claras (Louwers *et al.*, 2020; Grady; George, 2005; Ockene *et al.*, 2005).

Figura 1 - Sistema de estadiamento do envelhecimento reprodutivo

Estágio	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminologia	REPRODUTIVO				TRANSIÇÃO MENOPAUSAL		PÓS-MENOPAUSA			
	Inicial		Pico		Final		Inicial		Tardio	
Duração	Variável				Variável	1-3 anos	2 anos (1+1)	3-6 anos	Até a morte	
CRITÉRIO PRINCIPAL										
Ciclos Menstruais	Variável a regular	Regular	Regular	Alterações sutis no fluxo/ duração	Varição persistente na duração ≥ 7 -dias diferença na duração de ciclos consecutivos	Intervalo de Amenorreia ≥ 60 dias				
CRITÉRIO DE SUPORTE										
Endócrino			Baixo	Variável*	↑ Variável*	↑ >25 IU/L**	↑ Variável	Estável		
FSH			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito Baixo		
AMH			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito Baixo		
Inibina B			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito Baixo	Muito Baixo		
Contagem de Folículos Antrais			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito Baixo	Muito Baixo		
CARACTERÍSTICAS DESCRITIVAS										
Sintomas						Sintomas vasomotores Provável	Sintomas vasomotores Muito provável		Aumento dos sintomas de atrofia urogenital	

*Coleta de sangue nos dias 2-5 do ciclo ↑= elevado

**Nível esperado aproximado com base em ensaios utilizando padrões internacionais atuais

Legenda: AMH - Hormônio Antimülleriano; FSH - Hormônio Folículo-estimulante; FPM - Fim do Período Menstrual.
Adaptado de Harlow *et al.*, 2012.

1.3 ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS RELACIONADAS AO CLIMATÉRIO E MENOPAUSA

O período da menopausa é percebido por uma variedade de sintomas que afetam a qualidade de vida das mulheres (Pinkerton, 2020). Os sinais e sintomas menopáusicos iniciam de quatro a seis anos antes do PMF, devido à redução de hormônios ovarianos (Bacon, 2017). A perimenopausa está associada a fase de maior manifestação de sintomas (Monteleone *et al.*, 2018), sendo principalmente: Sintomas vasomotores: Os sintomas mais comuns durante a transição da menopausa, são os vasomotores, que ocorrem em até 80% das mulheres (Avis *et al.*, 2018; Gold *et al.*, 2006). Algumas mulheres desenvolvem os primeiros sintomas nos anos reprodutivos tardios. Os sintomas tornam-se muito mais comuns durante a transição da menopausa, com uma frequência de aproximadamente 40% na transição inicial, aumentando para 60% a 80% na transição da menopausa tardia e nos períodos pós-menopausa inicial (Thurston; Joffe, 2011). Quando ocorrem à noite, as mulheres geralmente descrevem como “suores noturnos”. Os sintomas vasomotores são percebidos por ondas de calor geralmente começam como uma sensação repentina de calor centrada na parte superior do tórax e no rosto, que rapidamente se generaliza, são particularmente comuns à noite. Pensava-se que diminuía e paravam alguns anos após o início da menopausa, no entanto, podem persistir por até 20 anos após o PMF e podem ser variáveis entre grupos raciais/étnicos (Avis *et al.*, 2015).

✓ Sintomas psicossociais: Existe um risco aumentado de desenvolvimento da depressão em mulheres durante a transição da menopausa em comparação com seus anos de pré-menopausa (Alblooshi *et al.*, 2023). O risco então diminui na pós-menopausa inicial. Em um estudo longitudinal de oito anos para determinar os fatores de risco para transtornos depressivos, um diagnóstico de depressão foi 2,5 vezes mais provável de ocorrer na transição da menopausa em comparação com mulheres que estavam na pré-menopausa (risco relativo 2,50; 95 % CI 1,25-5,02), essa associação é mais marcante para mulheres com história prévia de depressão ou problemas de humor (Alblooshi *et al.*, 2023; Kravitz *et al.*, 2003).

✓ Distúrbio do sono: Uma característica dos sintomas vasomotores é que eles são mais comuns à noite do que durante o dia e estão associadas ao despertar do sono. No entanto, as mulheres na peri e pós-menopausa apresentam distúrbios do sono mesmo na ausência dos sintomas vasomotores (Haufe *et al.*, 2022; Freedman;

Roehrs, 2007). A prevalência estimada de dificuldade para dormir com base em dois estudos longitudinais de coorte foi de 32% a 40% na transição da menopausa inicial, aumentando para 38% a 46% na transição tardia (Haufe et al., 2022; Dennerstein et al., 2000; Kravitz et al., 2003). Os sintomas de ansiedade e depressão, comuns durante a transição da menopausa, também podem contribuir para os distúrbios do sono (Brown et al., 2024). O tratamento dos sintomas vasomotores pode diminuir os distúrbios do sono, mas isso pode não resolver todos os problemas do sono, pois há muitas outras coisas que podem perturbar o sono, como distúrbios primários do sono, ansiedade e depressão (Tandon et al., 2022; Freedman; Roehrs, 2007).

✓ Alterações cognitivas: Embora as evidências biológicas e epidemiológicas sugiram que o estrogênio é importante para a função cognitiva em mulheres, as consequências das alterações hormonais durante a transição da menopausa, a deficiência de estrogênio após a menopausa e o impacto da terapia com estrogênio permanecem incertos. Durante a transição da menopausa, algumas mulheres descrevem sintomas como esquecimento, dificuldades com a recuperação de palavras e “nevoeiro cerebral” (Greendale et al., 2020). Um declínio na função cognitiva não foi observado no estudo Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), mas aumentos na ansiedade e depressão tiveram efeitos independentes e desfavoráveis no desempenho cognitivo (Greendale et al., 2011). Há suporte epidemiológico limitado para a hipótese de que o estrogênio preserva a função cognitiva geral em mulheres sem demência. No entanto, no Women's Health Initiative (WHI), tanto o estrogênio sem oposição quanto a terapia combinada de estrogênio-progestina não tiveram benefícios cognitivos globais em mulheres na pós-menopausa mais velhas sem demência (Rossouw et al., 2007).

✓ Síndrome geniturinária da menopausa: A síndrome geniturinária da menopausa (GSM), anteriormente conhecida como atrofia vulvovaginal, é definida como um conjunto de sinais e sintomas causados por alterações hipoestrogênicas nos lábios, clitóris, vagina, uretra e bexiga que ocorrem em mulheres na menopausa (Nappi; Palacios, 2014). Com produção de estrogênio extremamente baixa ocorre atrofia das superfícies da mucosa vaginal, acompanhada de vaginite, prurido, dispareunia e estenose (Nappi; Palacios, 2014). A GSM leva a uma variedade de sintomas que afetam a qualidade de vida, como: uretrite com disúria, incontinência e frequência urinária (Nappi; Palacios, 2014). Com a diminuição do estrogênio, a vagina perde colágeno, tecido adiposo e a capacidade de reter água (Bride et al., 2010;

Nappi; Palacios, 2014). À medida que as paredes vaginais encolhem, as rugas se aplanam e desaparecem, o epitélio perde sua camada fibrosa externa e se afina reduzindo a proporção de células superficiais para células basais, como resultado, a superfície vaginal fica propensa a sangramento com trauma mínimo (Dundon; Rellini, 2010; Nappi; Palacios, 2014). Enquanto essas mudanças ocorrem, os vasos sanguíneos nas paredes vaginais se estreitam e as secreções das glândulas sebáceas diminuem, com o tempo, a própria vagina se contrai e perde flexibilidade. Além disso, o pH torna-se mais alcalino, tornando o ambiente vaginal menos hospitaleiro para lactobacilos e mais suscetível à infecção por patógenos urogenitais e fecais, podendo causar uretrite, infecções do trato urinário e cistite. A dispareunia, às vezes com sangramento pós-coito, é a consequência inevitável de uma vagina severamente atrofiada e sem lubrificação (Roy *et al.*, 2004).

✓ Perda óssea e osteoartrite: A perda óssea começa durante a transição da menopausa. As taxas anuais de perda de densidade mineral óssea parecem ser mais altas durante um ano antes da PMF até dois anos depois (Khosla *et al.*, 2012). A deficiência de estrogênio após a menopausa pode contribuir para o desenvolvimento da osteoartrite, mas os dados são limitados (Khosla *et al.*, 2012).

✓ Doença cardiovascular: O risco de doença cardiovascular aumenta após a menopausa, provavelmente devido à deficiência de estrogênio. Isso pode ser mediado em parte por mudanças nos fatores de risco cardiovascular, como perfis lipídicos que começam a mudar durante a perimenopausa. Isso foi ilustrado por dados longitudinais de mais de 2.500 indivíduos no estudo SWAN (Rydzkowska *et al.*, 2022; Derby *et al.*, 2009). Após o ajuste para a idade, houve um pequeno aumento na lipoproteína de baixa densidade (LDL) sérica durante a transição da menopausa (um aumento de 6% na média de LDL de 116 mg/dL nos anos de pré-menopausa para 123 mg/dL no início da pós-menopausa). Não houve alteração na lipoproteína de alta densidade sérica (HDL), mas dados de um estudo auxiliar SWAN posterior sugeriram que o efeito protetor do HDL pode diminuir à medida que as mulheres transitam para a menopausa (Woodard *et al.*, 2011).

Outros sintomas que surgem nesse período são dores nas articulações (Wright *et al.*, 2024), enxaquecas menstruais (Pavlović, 2018) alterações da pele e composição corporal (Sternfeld *et al.*, 2004).

1.4 EPIDEMIOLOGIA

Nas últimas décadas com o processo de transição demográfica ocorreu aumento da expectativa de vida entre a população acima dos 60 anos, onde a expectativa média de vida das mulheres nos países desenvolvidos tem aumentado para 80 anos ou mais. Com isso, as mulheres estão convivendo mais tempo de suas vidas com sintomas da pós-menopausa (Shifren *et al.*, 2014). Os sintomas da menopausa podem interferir nos aspectos psicossociais e na qualidade de vida das mulheres (Monteleone *et al.*, 2018). O estudo de Geukes *et al.* (2016) avaliou a capacidade para o trabalho de mulheres com e sem sintomas da menopausa, as mulheres sintomáticas eram 8,4 vezes mais propensas a relatar baixa capacidade para o trabalho do que as assintomáticas [76,7% versus 30,2% (OR 8,4, IC 95% 4,1-17,2)] sendo os sintomas mais relatados por interferir no trabalho as ondas de calor, insônia, sensação de cansaço e falta de concentração (Sarti; Zella, 2016).

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte e incapacidade entre as mulheres em todo o mundo, de 2006 a 2016, prevalência de DCV aumentou 14,4% entre as mulheres pós-menopausa (GBD, 2017) mostrando uma associação entre a idade da menopausa e o risco de DCV (Khouardy, 2020). Conforme apresentado na meta-análise por Muka *et al.* (2016) mulheres com menopausa precoce têm um risco aumentado de doença cardíaca coronária geral, doença coronária fatal, mortalidade por DCV e mortalidade por todas as causas. Zhu *et al.* (2019) avaliaram a associação entre idade na menopausa natural e incidência e tempo de doença cardiovascular, o risco de eventos de doenças cardiovasculares não fatais foi 1,5 vezes maior entre mulheres com menopausa prematura e 1,3 vezes maior entre mulheres com menopausa precoce do que mulheres que tiveram menopausa natural entre 50 e 51 anos. Além disso, o risco de ter uma doença cardiovascular antes dos 60 anos foi cerca de duas vezes maior entre as mulheres com menopausa natural antes dos 40 anos e 1,4 vezes maior entre as mulheres com menopausa natural na idade de 40 a 44 anos do que as mulheres que tiveram menopausa natural na idade de 50 a 51 anos.

Após a menopausa a taxa de reabsorção óssea está aumentada, a taxa de formação óssea diminuída e, conseqüentemente, o processo de perda mineral óssea está acelerado, tornando as mulheres mais propensas à osteoporose (Compston *et al.*, 2019). A osteoporose é o principal fator de risco para fraturas (Camacho *et al.*,

2020). Cerca de 30% das mulheres brancas na pós-menopausa apresentam osteoporose, e destas 40% sofrerão uma ou mais fraturas de fragilidade durante a vida (Ioannidis, 2013).

Fraturas no quadril ou na coluna vertebral, são as complicações mais graves da osteoporose (Capdevila-Reniu *et al.*, 2021). Após uma fratura de quadril, o risco de mortalidade por qualquer outra causa aumenta entre cinco e oito vezes e, embora diminua nos primeiros anos, o excesso de mortalidade permanece superior à mortalidade da população geral por um período de pelo menos 10 anos (Omsland *et al.*, 2014). Uma revisão sistemática e meta-análise com mulheres na pós-menopausa forneceu evidências de que as mulheres que entraram na menopausa em idade mais precoce (<45 anos) apresentaram um risco aumentado OR 1,36 (IC 95% 1,11-1,66, $p < 0,002$, $I^2 81,5\%$) de fraturas em comparação com aquelas com idade na menopausa superior a 45 ou 50 anos (Anagnostis *et al.*, 2019).

1.5 TRATAMENTO HORMONAL E NÃO HORMONAL

A Terapia Hormonal na Menopausa (THM) ou Terapia Hormonal (TH) são os termos usados para descrever os dois hormônios (estrogênio e progesterona) que são frequentemente administrados como tratamento para aliviar os sintomas da menopausa (Cameron *et al.*, 2024; Madsen *et al.*, 2023). O uso de estrogênio isolado seria para mulheres que submetidas a histerectomia e terapia combinada de estrogênio-progesterona para mulheres com um útero intacto que precisam de uma progestina para prevenir hiperplasia endometrial. A via de administração deve ser avaliada para cada mulher podendo ser por via oral, trans dérmica, vaginal. O objetivo principal da TH é aliviar os sintomas vasomotores e é indicada para o tratamento da SGM, outros sintomas associados à perimenopausa e menopausa que respondem a TH incluem distúrbios do sono, labilidade/depressão do humor, atrofia vulvovaginal e, em alguns casos, dores nas articulações (Liu *et al.*, 2024; Khan *et al.*, 2023; Rossouw *et al.*, 2007).

A TH é uma opção segura para mulheres saudáveis e sintomáticas que estejam dentro de 10 anos da menopausa ou com menos de 60 anos e que não tenham contraindicações ao tratamento. A recomendação padrão para a duração do uso da TH tem sido de cinco anos ou menos e não além da idade de 60 anos (Iyer *et al.*, 2024; Mehta *et al.*, 2021; Martin; Manson, 2008).

A TH é o tratamento mais eficaz disponível para aliviar os sintomas incômodos da menopausa (Liu et al., 2024; Rossouw *et al.*, 2007). No entanto, a idade da paciente, gravidade dos sintomas e os riscos calculados da paciente para doença cardiovascular e câncer de mama são fatores a serem considerados antes de iniciar o tratamento. A TH é contraindicada quando existe história de câncer de mama, doença coronariana, evento tromboembólico venoso ou acidente vascular cerebral, doença hepática ativa, sangramento vaginal inexplicável, câncer de endométrio de alto risco ou ataque isquêmico transitório (Johansson et al., 2024; Stuenkel *et al.*, 2015). Além disso, algumas mulheres optam por não fazer a THM e outras não se adaptam ao tratamento (Genazzani *et al.*, 2021).

Há uma diversidade de alternativas não hormonais para tratar os sintomas da menopausa. Os mais utilizados são os inibidores seletivos do receptor de serotonina (ISRSs) (Besong et al., 2024; Rada *et al.*, 2010), também é recomendado os fitos estrogênios (estrogênios derivados de plantas) (Freeman; Sherif, 2007). Tratamentos à base de plantas também podem ser utilizados para melhora dos sintomas vasomotores (Leach; Moore, 2012).

Atualmente, evidências mostram os efeitos da geleia real (GR) para a melhora e tratamento dos sintomas da menopausa, trazendo-a como um possível tratamento auxiliar para redução dos sintomas da síndrome geniturinária, sintomas vasomotores, no metabolismo ósseo e qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa (Bălan *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2015; Kocot *et al.*, 2018).

1.6 GELEIA REAL

A GR tem sido utilizada desde a antiguidade na medicina tradicional, especialmente na apiterapia asiática e no antigo Egito (Cornara *et al.*, 2017). Apesar dos mecanismos de ação não totalmente esclarecidos e ainda estudados, muitas pesquisas vêm sendo realizadas demonstrando os efeitos da GR na saúde reprodutiva e doenças neurológicas. A GR possui propriedades biológicas com efeitos semelhantes ao estrogênio, antibacterianos, vasodilatadores, anti-inflamatórios, hipotensores, anticancerígenos, anti-hipercolesterolêmicos e antioxidantes (Siğ *et al.*, 2019) Nos últimos anos, a GR foi relatada como um importante agente medicinal

(Pasupuleti *et al.*, 2017) para um envelhecimento saudável e longevidade (Kunugi; Mohammed Ali, 2019).

A GR é um líquido branco-amarelado e cremoso secretado pelas glândulas mandibulares e hipofaríngeas das abelhas (*Apis mellifera L.*), para nutrição de larvas jovens na colônia e da abelha rainha (Fratini *et al.*, 2016). Dentro da colmeia, a distribuição da GR acontece de forma distinta, todas as larvas são alimentadas com GR nos três primeiros dias após a eclosão e, apenas as larvas selecionadas para se desenvolverem abelha rainha continua sendo alimentadas com GR até o seu quinto dia de vida larval (Fratini *et al.*, 2016).

1.7 COMPOSIÇÃO QUIMICA DA GELEIA REAL

Quimicamente, a geleia real (GR) é uma emulsão de proteínas, açúcares e lipídios em água, cuja composição varia de acordo com a biodiversidade da flora característica de cada região geográfica e as condições sazonais de alimentação (Cornara *et al.*, 2017). O teor de água da GR representa de 60% a 70% da sua composição total. Trata-se de um líquido ácido, com pH variando entre 3,6 e 4,2 (Ramanathan *et al.*, 2018). Além disso, a GR contém uma grande quantidade de aminoácidos, especialmente os essenciais. O aminoácido livre mais abundante é a lisina (62,43 mg/100 g), seguido por cisteína, prolina e ácido aspártico em menores quantidades (Li *et al.*, 2021). Vitaminas e minerais representam entre 0,8% e 3% da GR, sendo a vitamina B5 a mais abundante, seguida pela niacina e pequenas quantidades de vitaminas A, C, E, e do complexo B (B1, B2, B6, B8, B9 e B12) (Ramanathan *et al.*, 2018). Esses compostos demonstram papel importante no desenvolvimento neuronal normal e na prevenção de disfunções neurodegenerativas (Hattori *et al.*, 2006, 2010; Wei *et al.*, 2009).

Adicionalmente, a GR contém cinco categorias de flavonoides: isoflavonoides, flavonas, flavonóis, flavanonas e isoflavonoides, com conteúdo fenólico baseado em ácidos orgânicos como ácido octanoico, ácido dodecanoico e pinobanksina (López-Gutiérrez *et al.*, 2014). Estes compostos bioativos têm sido amplamente estudados por suas propriedades terapêuticas, como efeitos anticancerígenos, anti-inflamatórios e antioxidantes (Botezan *et al.*, 2023). Segundo uma revisão recente, a GR apresenta um papel importante como alimento funcional e agente terapêutico, reforçando sua relevância na apiterapia devido à sua composição heterogênea e múltiplas funções

biológicas, incluindo neuroproteção e imunorregulação (Botezan et al., 2023).

1.8 GELEIA REAL PARA SINTOMAS PÓS-MENOPAUSA E DOENÇAS RELACIONADAS AO ENVELHECIMENTO

A GR tem demonstrado efeito semelhante ao estrogênico tanto in vitro quanto in vivo, esse efeito é mediado pela interação com os ER (Eshtiyaghi *et al.*, 2016). Os estudos mostram que os ácidos graxos que fazem parte da composição da GR e esteróis têm atividade estrogênica o que pode explicar o efeito estrogênico (Moutsatsou *et al.*, 2010). Devido à sua semelhança com os estrogênios a GR é utilizada por mulheres na pós-menopausa para a melhora e tratamento de complicações relacionadas à menopausa e patologias relacionadas ao envelhecimento (Bălan *et al.*, 2020).

Um estudo prospectivo analisou marcadores circulantes de risco cardiovascular e parâmetros de remodelação óssea em 36 mulheres na pós-menopausa, após três meses de administração diária de 150 mg de GR não se observou alterações significativas nos parâmetros de remodelação óssea ou nos marcadores de risco cardiovascular circulantes (proteína S, proteína C, antitrombina-III e Inibidor do Ativador de Plasminogênio-1), mas mostrou mudanças em termos do perfil lipídico. Após a ingestão diária de GR, os valores de HDL aumentaram ($p=0,003$) enquanto LDL ($p=0,011$) e CT ($p=0,018$) diminuíram significativamente (Lambrinoudaki *et al.*, 2016).

Shimizu *et al.* (2018) investigaram os efeitos do GR no metabolismo ósseo em ratas ovariectomizadas, seus achados sugerem que a GR não previne a perda óssea, mas melhora a resistência óssea em ratas ovariectomizadas. A GR também vem sendo administrada para aliviar os sintomas neurológicos da menopausa, a deficiência de estrogênio aumenta o risco de comprometimento de memória e doença neurológicas nessa fase da vida (Henderson, 2006; Maki; Weber, 2021) alguns estudos têm mostrado que a ingestão de GR exerce papel neuroprotetor melhorando esses sintomas (Minami *et al.*, 2016; Pyrzanowska *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2019).

O diabetes mellitus é um distúrbio metabólico que acomete as mulheres na menopausa, um estudo utilizando com GR diminuiu significativamente os níveis séricos de glicose e aumentou a concentração de insulina, em indivíduos saudáveis (Varalakshmi et al., 2024; Münstedt *et al.*, 2009). Uma revisão sistemática foi realizada

com foco no conhecimento atual sobre o efeito da GR sobre variáveis metabólicas no diabetes mellitus em animais, avaliando os potenciais efeitos da GR no diabetes mellitus, concluindo que a GR pode melhorar o estado glicêmico (Maleki *et al.*, 2019).

1.9 JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos, a expectativa de vida das mulheres aumentou. Em 2020, globalmente, 657 milhões de mulheres tinham entre 45 e 59 anos. Com as perspectivas que essa tendência de aumento da expectativa de vida continue, as mulheres logo passarão metade de sua vida após a menopausa. Até o ano de 2025, espera-se que o número de mulheres na pós-menopausa aumente para 1,1 bilhão em todo o mundo. Um aumento da expectativa de vida na pós-menopausa tem implicações para as mulheres e a sociedade em geral uma vez que esse período é abrangido por uma variedade de sintomas que reduzem a qualidade de vida de mulheres (Pinkerton, 2020).

A TH é o tratamento mais utilizado o objetivo de diminuir a sintomatologia pós-menopausa e melhorar sua qualidade de vida (De Villiers *et al.*, 2016). Porém, a TH é contraindicada quando existe história de câncer de mama, doença coronariana, evento tromboembólico venoso ou acidente vascular cerebral, doença hepática ativa, sangramento vaginal inexplicável, câncer de endométrio de alto risco ou ataque isquêmico transitório (Stuenkel *et al.*, 2015) e para mulheres com mais de 60 anos ou 10 anos após o início da menopausa (Manson *et al.*, 2013), além disso, algumas mulheres não toleram o tratamento (Inwald *et al.*, 2021) sendo indicada a substituição por medicamentos/tratamentos não hormonais e alternativos (Genazzani *et al.*, 2021).

A GR vem sendo estudada em mulheres na pós-menopausa para a melhora e tratamento de complicações relacionadas à menopausa e patologias relacionadas ao envelhecimento, mostrando melhora para sintomas vasomotores e geniturinário, porém os estudos ainda são limitados e contraditórios. Assim, essa revisão sistemática faz-se necessária buscando elucidar se a GR pode ser usada como uma alternativa no tratamento de sintomas de mulheres pós-menopausa.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos do uso da suplementação de GR em mulheres na pós-menopausa.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Avaliar a eficácia da suplementação de geleia real pela escala MRS de sintomas na Pós-menopausa;
- ✓ Avaliar os efeitos da geleia real na síndrome geniturinária na Pós-menopausa;
- ✓ Avaliar o efeito na geleia real no metabolismo ósseo de mulheres na Pós-menopausa;
- ✓ Avaliar o efeito na geleia real na qualidade de vida de mulheres na Pós-menopausa.

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

O estudo caracterizou-se como uma revisão sistemática, realizada de acordo com um protocolo prospectivo, seguindo as recomendações do *checklist* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Page *et al.*, 2021).

3.2 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Biomedicina Translacional localizado na Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

3.3 PICO

A prática baseada em evidências (PBE) propõe que os problemas clínicos que surgem na prática assistencial, de ensino ou pesquisa, sejam decompostos e, a seguir, organizados utilizando-se a estratégia PICO representando um acrônimo para População/Pacientes, Intervenção, Comparação e “*Outcomes*” (desfecho) (Donato e Donato, 2019), podendo ser acrescentado o S, que se refere ao desenho de estudo (*study design*). Sendo assim, esta pesquisa teve a seguinte definição:

- ✓ P: mulheres na menopausa;
- ✓ I: uso de geleia real/suplemento a base de geleia real;
- ✓ C: uso de placebo;
- ✓ O: Sintomas da pós-menopausa (escala MRS), síndrome geniturinária, metabolismo ósseo e qualidade de vida;
- ✓ S: ensaios clínicos randomizados.

3.3.1 Critério de inclusão do estudo

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados com mulheres pós-menopausa e que receberam suplementação de geleia real comparadas a um grupo controle.

3.3.2 Critério para a exclusão do estudo

Foram excluídos estudos que apresentem uso de medicação hormonal que possa interferir nos resultados avaliados, mulheres com história de problemas sexuais antes da menopausa, doença crônica ou sistêmica, e com alergia a mel.

3.4 MÉTODOS DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

Uma estratégia de busca foi desenvolvida utilizando os seguintes termos: “*royal jelly*” e “*menopause*” e seus sinônimos consultados no *Medical Subject Headings* (MeSH). Um filtro sensível foi criado pela combinação destes diferentes sinônimos para a identificação de estudos através dos operadores booleanos “OR” e “AND”. Posteriormente, estas foram pesquisadas nas bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Excerpta Medical Database* (Embase), *Cochrane Library* e literatura cinza (Google Scholar) por publicações relevantes até novembro de 2024. A pesquisa foi limitada a estudos em humanos, mas sem restrição de idioma. As listas de referências dos estudos foram conferidas.

3.5 TRIAGEM DOS RESUMOS ELEGÍVEIS

Dois revisores (LS e TC) de forma independente selecionaram os resumos dos artigos resultantes das pesquisas nas bases de dados. O processo de triagem foi conduzido através do *software* ‘Rayyan’ (<https://rayyan.qcri.org/>). Um terceiro revisor (MIR) foi responsável pela resolução de quaisquer divergências na seleção dos estudos incluídos.

3.6 LEITURA NA INTEGRA DOS ESTUDOS

Após triagem dos resumos, os estudos selecionados foram lidos na integra por dois revisores (LS e TC), que decidiram, de forma independente, sobre a inclusão dos estudos na pesquisa com base nos critérios de inclusão. Um terceiro revisor (MIR)

foi responsável por resolver quaisquer discordâncias na seleção dos estudos incluídos.

3.7 SELEÇÃO DE ESTUDOS EXTRAÇÃO DE DADOS

Dois revisores (LS e TC) realizaram a extração dos dados de forma independente. Os dados serão tabulados em planilha com informações sobre os estudos como: autor/ ano, título e objetivo, delineamento do estudo, critérios de seleção dos participantes, critérios de diagnóstico, número de participantes, idade, grupos avaliados e número de participantes em cada grupo, intervenção utilizada, dose, forma de administração e tempo do uso e desfechos avaliados de cada estudo incluído.

3.8 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Todos os estudos incluídos foram avaliados quanto à sua qualidade metodológica. Para os ensaios clínicos randomizados foi utilizado a segunda versão da ferramenta de risco de viés Cochrane para estudos randomizados (RoB2). (Higgins *et al.*, 2019). A análise de risco de viés consiste em analisar as informações dos estudos para viés decorrentes do processo de randomização; Viés devido a desvios da intervenção pretendida; Viés devido à falta de dados de resultados; Viés na medida do resultado e viés na seleção do resultado relatado.

3.9 ANÁLISE DOS DADOS

Os resultados foram expressos por meio de tabelas e gráficos. Foram feitos gráficos floresta, demonstrando os efeitos das intervenções para os diferentes desfechos. Para variáveis contínuas, foi utilizado a diferença padronizada de média com intervalos de confiança de 95%. As análises foram realizadas utilizando o *software* RevMan (versão 5.4). A heterogeneidade do estudo foi determinada utilizando a estatística de I^2 , na qual de 0% a 30%: pode não ser importante; 40% a 60%: pode representar heterogeneidade moderada; 50% a 90%: pode representar uma heterogeneidade substancial e 75% a 100%: considerável heterogeneidade. Quando presente heterogeneidade foi utilizado para cálculo das estimativas o modelo

de efeito randômico. Na ausência de heterogeneidade, foi utilizado o modelo de efeito fixo de Mantel-Haenszel (Deeks *et al.*, 2022).

3.10 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

A qualidade da evidência dos estudos incluídos foi avaliada utilizando o software GRADEpro (GRADEpro GTD, 2021). A abordagem GRADE considera cinco domínios principais: o desenho do estudo, o risco de viés, a inconsistência dos resultados, a imprecisão das estimativas e o viés de publicação, além de avaliar o tamanho do efeito e a tendência observada em cada estudo (Schünemann *et al.*, 2013). Com base nas características dos estudos incluídos na meta-análise, cada um desses domínios é analisado detalhadamente. Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) começam com uma qualidade de evidência considerada alta, mas essa qualidade pode ser rebaixada (downgrade) se forem identificados fatores como risco de viés, inconsistência dos resultados, evidência indireta, imprecisão e/ou viés de publicação.

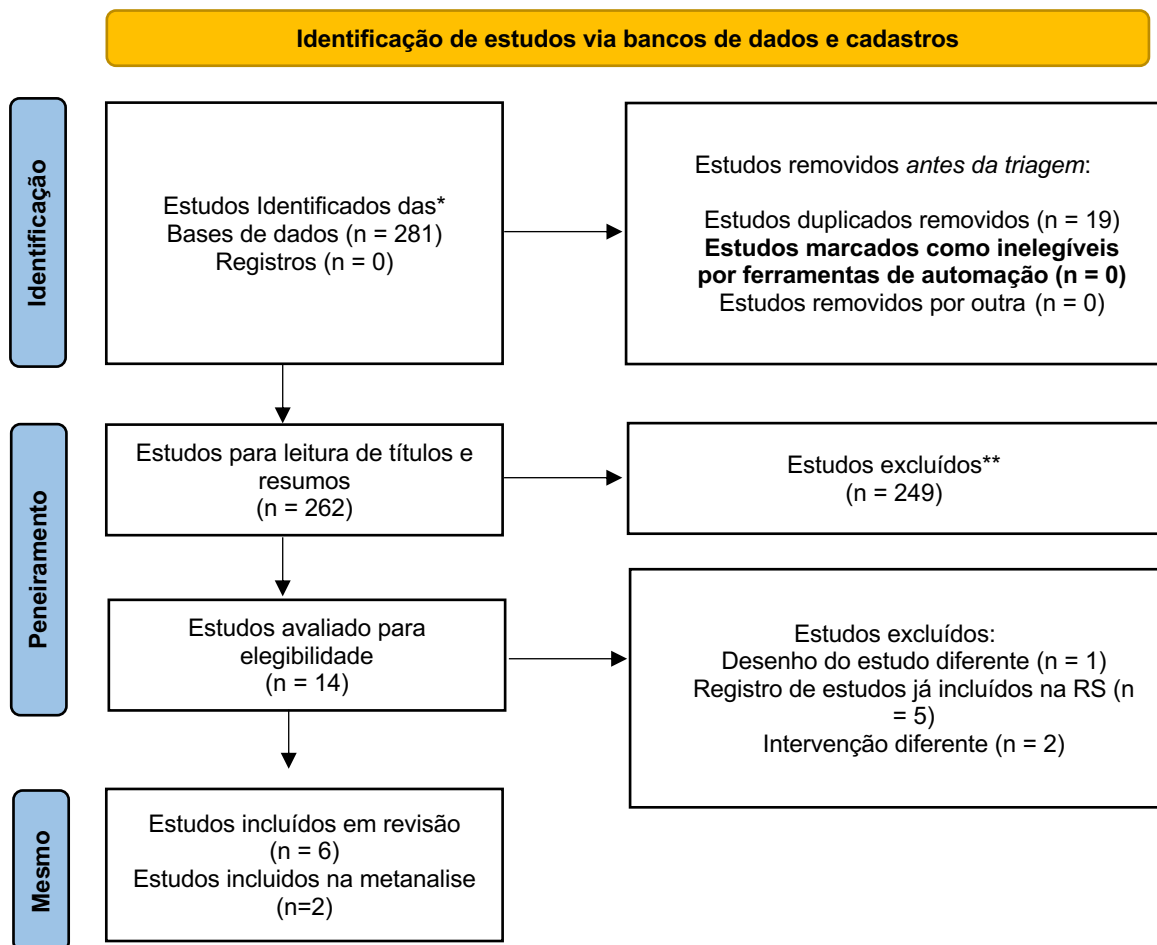
3.11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Por ser uma revisão sistemática não houve necessidade de encaminhar-se o projeto para apreciação do Comitê de Ética (CEP). Todavia, foi realizado o registro no PROSPERO (*International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews*) (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) número CRD42021268362, com a finalidade de oficializar a execução do estudo a nível mundial, sob o protocolo.

4 RESULTADOS

Após rodar a estratégia de busca nas bases de dados pesquisa foram identificados 281 estudos, sendo que 19 estudos foram excluídos devido duplicação. Um total de 262 estudos foram direcionados para a leitura de títulos e resumos, destes 249 foram excluídos por não atenderem aos critérios de seleção como: delineamento do estudo, população, intervenções ou desfechos avaliados; ou por se tratar de protocolos de estudo. Assim, desses estudos 14 foram selecionados para leitura na integra. Desses estudos, oito estudos foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão, sendo que ao final, seis estudos preencheram os critérios e foram incluídos na síntese qualitativa. O processo de seleção dos estudos está resumido na Figura 2.

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: Da autora, 2024.

Tabela 1 - Características gerais dos estudos incluídos

Autor/Ano	País	Local do estudo	População de intervenção	População de controle	Tempo de intervenção	Principais resultados
Asama et al., 2018	Japão	Clínica	21	21	12 semanas	Houve diferenças significativas relacionadas ao escore de ansiedade ($p=0,046$), dor nas costas e escore de dor lombar ($p=0,040$) entre os dois grupos após 12 semanas de administração,
Seyyedi et al., 2016	Irã	Hospital	24	49	12 semanas	A GR foi mais eficaz que os estrogênios conjugados e o lubrificante na melhora da qualidade de vida, função sexual e urinária em mulheres na pós-menopausa ($p<0,05$). Os resultados do Papanicolaou mostraram que a melhora da atrofia vaginal no grupo de estrógenos conjugados foi melhor do que nos demais grupos ($p<0,001$), e não houve diferença significativa entre os grupos lubrificante e GR ($p=0,89$).
Sharif e Darsareh, 2019 *	Irã	Hospital	97	95	8 semanas	O escore que avalia sintomas da menopausa reduziu significativamente após oito semanas de intervenção no grupo GR ($P < 0,001$), enquanto a redução não foi significativa no grupo controle ($p=0,203$)
Matsushita et al., 2020	Japão	Ambulatório	36	36	24 semanas	Na análise estrutural do quadril, a DMO nas regiões do pescoço estreito e intertrocânter no grupo placebo diminuiu significativamente após a intervenção em comparação ao baseline (2,38%, $p<0,01$ e 2,13%, $p<0,05$, respectivamente).
Mehrnoush e Darsareh, 2021 *	Irã	Hospital	97	95	8 semanas	Após oito semanas de tratamento com geleia real, o grupo de intervenção apresentou uma leve melhora nas complicações urinárias ($p = 0,04$) em comparação ao grupo controle, mas não houve mudanças significativas na secreção vaginal, problemas sexuais ou no escore urogenital total.
Yakoot et al., 2011	Egito	Ambulatório	60	60	4 semanas	Houve uma melhora na pontuação do MRS-II em ambos os grupos após duas e quatro semanas de tratamento, mas a melhora foi significativa r no grupo Lady 4 ($p < 0,001$).

* Mehrnoush e Darsareh (2021) usaram a mesma população de Sharif e Darsareh (2019).

Fonte: Da autora, 2024.

4.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os seis estudos incluídos (Asama *et al.*, 2018; Seyyedi *et al.*, 2016; Sharif; Darsareh, 2019; Matsushita *et al.*, 2020; Mehrnoush; Darsareh, 2021; Yakoot *et al.*, 2011) foram publicados entre os anos de 2011 e 2021, envolvendo um total de 471 mulheres, sendo 238 que receberam a intervenção e 233 controles, no período pós-menopausa, com idades entre 45 e 65 anos. O tempo de intervenção variou de 1 a 12 meses e as doses de 200 mg a 3000 mg. As características gerais dos estudos incluídos estão descritas na Tabela 1. O estudo de Mehrnoush e Darsareh (2021) usou a mesma população de Sharif e Darsareh (2019), portanto, os pacientes foram incluídos apenas uma vez na contagem total.

4.2 RISCO DE VIÉS

Após análise dos estudos incluídos identificou-se que o estudo de Asama *et al.* (2018) os autores são funcionários da Yamada Bee Company, Inc. que receberam honorários para a realização da pesquisa, havendo aqui um possível viés, porém não sendo este avaliado pela ferramenta ROB2.0. O estudo de Seyyedi *et al.* (2016) apresentou alto risco de viés para todos os critérios relacionados a geração de sequência aleatória e ocultação de alocação. Para além, não foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da adesão à intervenção dos pacientes.

O estudo de Sharif e Darsareh (2019) o conteúdo do placebo era lactose, mas os autores não descrevem em nenhum momento que foi realizado um teste para saber se as participantes eram intolerantes a lactose, o que poderia causar algum efeito adverso, caso as participantes fossem intolerantes a lactose, sendo esse um possível viés para desvio de intervenção. No estudo de Matsushita *et al.* (2020) não foi utilizado uma análise apropriada para estimar o efeito da adesão à intervenção dos pacientes.

O estudo de Mehrnoush e Darsareh (2021), por se tratar de um subgrupo de Sharif e Darsareh (2019), apresentou o mesmo risco de viés, uma vez que o conteúdo do placebo era lactose e os autores não mencionam em nenhum momento a realização de um teste para verificar se as participantes eram intolerantes à lactose, o que poderia causar efeitos adversos caso fossem intolerantes. Esse fator representa um possível viés de desvio na intervenção. No estudo de Matsushita *et al.* (2020) não

foi utilizado uma análise apropriada para estimar o efeito da adesão à intervenção dos pacientes.

Por fim, o estudo de Yakoot *et al.* (2011) apresentou risco não claro de viés para os critérios de cegamento de participantes e alto risco de viés para os profissionais, por ser tratar de um estudo simples-cego, bem como alto risco de viés para os efeitos da atribuição à intervenção. Além disso, a intervenção e o placebo foram fornecidos gratuitamente por uma empresa farmacêutica não deixando claro qual foi a participação da indústria nesse estudo (Figura 4).

Figura 3 - Avaliação do risco de viés

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Asama et al., 2018	+	+	+	+	+	+
Matsushita et al., 2020	+	+	+	+	+	+
Mehrnoush e Darsareh, 2021	+	+	+	+	+	+
Seyyedi et al., 2016	X	+	-	+	+	-
Sharif e Darsareh et al. 2019	+	+	+	+	+	+
Yakoot et al., 2011	-	+	X	+	+	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

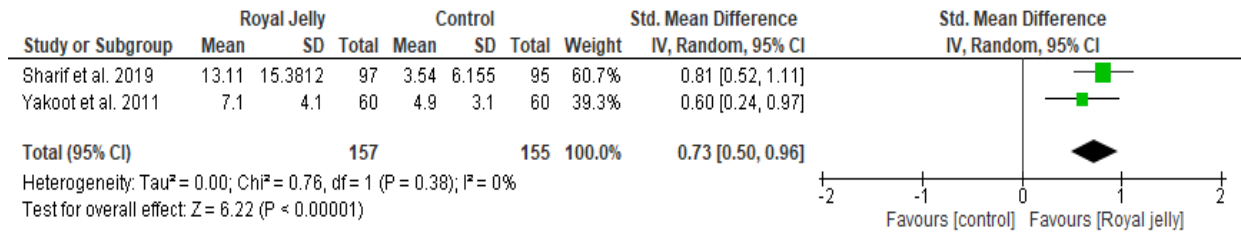
Fonte: Da autora, 2024.

4.3 SINTOMAS DA PÓS-MENOPAUSA

Referente a melhora dos sintomas dos pós-menopausa dois ensaios clínicos randomizados incluídos (Sharif *et al.*, 2019; Yakoot *et al.*, 2011) avaliaram os efeitos do uso de suplementos a base de geleia real comparando a pontuação da escala MSR com o grupo controle. A MSR permite comparar (1) os sintomas do envelhecimento entre grupos de mulheres em diferentes condições, (2) compara a gravidade dos sintomas ao longo do tempo e (3) mensura as mudanças pré e pós-tratamento. A escala é composta por uma lista de 11 itens (sintomas ou queixas). Cada um dos 11 sintomas contidos na escala pode receber 0 (sem queixas) ou até 4 pontos (sintomas graves) dependendo da gravidade das queixas percebidas pelas mulheres, os sintomas incluem: fogachos, desconforto cardíaco, problemas de sono, humor depressivo, irritabilidade, ansiedade, esgotamento físico e mental, problemas sexuais, problemas de bexiga, secura da vagina e desconforto articular e muscular. A análise foi conduzida utilizando um modelo de efeito randômico, apresentando um tamanho de efeito padronizado (SMD 0.73, CI95% 0.50 to 0.96, $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$, dois estudos, 312 participantes). O resultado foi estatisticamente significativo,

indicando uma associação robusta. Não houve evidência de heterogeneidade entre os estudos incluídos, com base em dois estudos. Os detalhes estão ilustrados na Figura 3.

Figura 4 - Gráfico floresta da melhora dos sintomas da pós-menopausa, avaliados pelo Menopause Rating Scale



Fonte: Da autora, 2024.

O estudo multicêntrico de Yakoot *et al.* (2011), foi realizado em dois ambulatórios em Alexandria no Egito, durante o período de quatro semanas. No período de seleção foram triadas 140 pacientes, dessas 120 foram elegíveis as participantes elegíveis foram randomizadas em dois grupos. Todas as pacientes tinham entre 45 e 60 anos e apresentavam queixas clínicas indicativas de síndrome menopausal. As pacientes do grupo experimental ingeriram duas cápsulas contendo GR diariamente após o café da manhã. Cada cápsula continha 250 mg de óleo de primula, 100 mg de extrato aquoso de folhas de damiana (*Turnera diffusa*), 50 mg de extrato alcoólico de Panax ginseng (20-80% de ginsenosídeos) e 200 mg de geleia real liofilizada natural (padronizada para pelo menos 6% de ácido 10-hidroxi-2-decenóico). As pacientes do grupo controle tomaram a mesma dosagem diária de cápsulas de gelatina, idênticas em tamanho e forma, mas contendo cera de abelha como material de preenchimento farmacologicamente inerte. As pacientes foram orientadas a retornar a cada duas semanas para acompanhamento, onde os efeitos colaterais e a pontuação do MRS-II foram novamente registrados. Após duas semanas de tratamento, ambos os grupos melhoraram significativamente em $4,6 \pm 3,1$ (intervenção) e $4,6 \pm 3,1$ (placebo) a pontuação MRS-II. Não houve diferença significativa entre os grupos neste momento ($p=0,954$). Após quatro semanas, o grupo intervenção continuou melhorando, mas o grupo placebo não. As reduções percentuais da pontuação MRS-II foram $24,1 \pm 12,1\%$ no grupo intervenção e $16,6 \pm 9,3\%$ no grupo placebo. No grupo intervenção, 52 mulheres (86,7%) classificaram sua

melhora pela escala CGIC como 'muito melhor' ou 'melhor', mas apenas 34 mulheres (56,7%) o fizeram no grupo placebo ($p < 0,001$). Eventos adversos significativos atribuídos ao tratamento levando à descontinuação do tratamento não foram relatados em nenhum dos grupos.

O estudo de Sharif e Darsareh (2019), teve como objetivo investigar os efeitos da GR nos sintomas da menopausa de mulheres na pós-menopausa, encaminhadas à clínica de menopausa de um grande hospital universitário em Bandar Abbas, Irã. A população do estudo foi composta por 200 mulheres na pós-menopausa, com idade entre 45 e 60 anos, que apresentaram sintomas da menopausa, com base na *Menopause Rating Scale* (MRS). As participantes foram divididas aleatoriamente em dois grupos. O grupo experimental recebeu aleatoriamente cápsulas de 1000 mg de GR e o grupo controle recebeu cápsulas de placebo contendo 1000 mg de lactose, diariamente por oito semanas. Os desfechos avaliados neste estudo incluíram sintomas da menopausa com base na MRS. Para avaliar a ocorrência e gravidade dos sintomas, a MRS foi padronizada. A pontuação média da menopausa no baseline não diferiu entre os dois grupos. No entanto, os escores MRS foram significativamente menores no grupo experimental, em comparação com o grupo controle após oito semanas de intervenção. O grupo experimental antes: $32,14 \pm 4,65$, depois $19,03 \pm 4,13$ ($p=0,001$). O grupo controle antes: $31,65 \pm 5,01$, depois $28,11 \pm 3,09$ ($p=0,203$).

Um terceiro estudo (Asama *et al.*, 2018) também avaliou os sintomas da menopausa, porém utilizando outra ferramenta para análise dos sintomas, impossibilitando a sua inclusão na meta-análise. O estudo de Asama *et al.* (2018), teve como objetivo avaliar o efeito da GR na dose de 800 mg/dia sobre os sintomas da menopausa em mulheres japonesas saudáveis na pós-menopausa, durante o período de 12 semanas. Todas as participantes eram mulheres japonesas saudáveis na pós-menopausa (com no mínimo 12 meses de amenorreia), com nível de estrogênio mais estável do que as mulheres na pré-menopausa. O grupo intervenção recebeu quatro comprimidos contendo 200mg de GR tratadas de forma que cada comprimido tivesse em sua composição um mínimo de 3,5% de 10HDA e 0,6% de 10HDAA, totalizando uma dose de 800 mg/dia, por 12 semanas. O grupo controle recebeu a mesma dosagem diária de comprimidos, mas dextrina foi usada em vez de GR. Para avaliar os sintomas da menopausa foi utilizado o questionário de sintomas da menopausa para mulheres japonesas. As participantes responderam ao questionário durante a semana antes da randomização e após quatro, oito e 12

semanas de ingestão diária e quatro semanas após a intervenção, outros sintomas da menopausa foram o desfecho secundário e a Escala Visual Analógica (VAS) foi usada para avaliar cada sintoma da menopausa. Houve diferenças significativas no escore de ansiedade ($p=0,046$) e dor nas costas e escore de dor lombar ($p=0,040$) entre 800 mg/dia de GR tratado com enzimas e os grupos tratados com placebo após 12 semanas de administração, e não houve diferenças significativas encontrado entre os dois grupos após a intervenção. Em relação às ondas de calor, houve diferenças significativas entre os dois grupos após oito semanas de administração e não houve diferenças significativas após 12 semanas de administração. Nenhuma mudança significativa foi observada nos scores de sudorese, insônia, sono leve, irritabilidade, ninharias ansiosas, humor depressivo, fadiga, tensão, esquecimento, tontura, palpitação, aperto no peito, dor de cabeça, rigidez do pescoço, dor nas articulações, mãos e pés frios, dormência nas pernas ou braços e sensibilidade a sons entre os dois grupos.

Por fim, um quarto estudo, realizado por Mehrnoush e Darsareh (2021), que também utilizou a escala MRS, não pode ser incluído na meta-análise, pois os resultados foram apresentados apenas para a subescala urogenital, focando especificamente na síndrome geniturinária da pós-menopausa. Esta apresentação parcial dos dados, limitada a uma única subescala inviabilizou a comparação com outros estudos que utilizaram a escala MRS completa. O estudo de Mehrnoush e Darsareh (2021), esta descrito na próxima sessão pois seu objetivo foi investigar os efeitos da GR da síndrome geniturinária de mulheres na pós-menopausa.

4.3.1 Qualidade da evidência

A qualidade da evidência dos estudos incluídos foi avaliada utilizando o software GRADEpro (GRADEpro GTD, 2021). A abordagem GRADE considera cinco domínios principais: o desenho do estudo, o risco de viés, a inconsistência dos resultados, a imprecisão das estimativas e o viés de publicação, além de avaliar o tamanho do efeito e a tendência observada em cada estudo (Schünemann et al., 2013). Com base nas características dos estudos incluídos na meta-análise, cada um desses domínios é analisado detalhadamente. Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) começam com uma qualidade de evidência considerada alta, mas essa qualidade pode ser rebaixada (downgrade) se forem identificados fatores como risco

de viés, inconsistência dos resultados, evidência indireta, imprecisão e/ou viés de publicação.

Tabela 2 - Comparação entre GR e placebo para sintomas da menopausa

GR comparada ao placebo para sintomas da menopausa					
Paciente ou população: sintomas da menopausa					
Contexto:					
Intervenção: GR					
Comparação: Placebo					
Desfechos	Nº de participantes (estudos) Acompanhamento	Certeza da evidência (GRADE)	Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos antecipados	
				Risco com placebo	Diferença de risco com GR
MSR	312 (2 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderado	-	-	DMP 0,73 alto (0,5 maior a 0,96 maior)

*O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no **efeito relativo** da intervenção (e seu IC de 95%).

IC: Intervalo de Confiança; DMP: Diferença Média Padronizada

GRADE Working Grupo GRADE de evidência

Alta certeza: estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo da estimativa do efeito.

Certeza moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o verdadeiro efeito esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente.

Baixa certeza: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Certeza muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Fonte: Da autora, 2024.

4.4 SÍNDROME GENITURINÁRIA NA PÓS-MENOPAUSA

O estudo de Seyyedi *et al.* (2016) examinou as propriedades terapêuticas do creme vaginal de GR ou estrogênio em problemas sexuais e urinários em mulheres na pós-menopausa. O estudo foi realizado na clínica da mulher do Hospital Hajar, localizado no Irã, durante o período de 12 semanas. Foram recrutadas mulheres com idade entre 50 e 65 anos, 100 pacientes aceitaram participar, mas apenas 90 estavam elegíveis e foram alocadas em três grupos terapêuticos, ao final do estudo apenas 73

foram incluídas, a exclusão das participantes ocorreu devido a alergia ao produto utilizado, intervenção descontinuada, falta de consentimento, uso de outros medicamentos, alta por consentimento pessoa. Os grupos foram divididos da seguinte forma: grupo Premarin com 27 mulheres que foram tratadas com estrogênios conjugados, grupo lubrificante com 22 participantes tratadas com placebo e grupo GR com 24 participantes tratadas com creme vaginal de 15% de GR em base lubrificante.

Os cremes foram preparados em tubos idênticos. No início do estudo, as pacientes foram orientadas a usar os cremes vaginais da seguinte forma: primeira e segunda semana; um aplicador por noite, terceira e quarta semana; um aplicador como quatro noites por semana, a quinta semana até o final da décima segunda semana; um aplicador como duas noites por semana. Antes e após a intervenção, a citologia vaginal foi avaliada, esses dados foram coletados por meio de observações laboratoriais. Os resultados do Papanicolau mostraram que o grupo dos estrógenos conjugados apresentou maior redução nas células parabasais da vagina e melhora da atrofia vaginal. Houve uma diferença significativa entre os grupos que receberam lubrificante e estrogênios conjugados. O grupo que recebeu estrogênio conjugado apresentou células parabasais mais baixas ($p=0,004$). No entanto, não houve diferença significativa entre o grupo GR e o grupo lubrificante, ($p=0,89$). Além disso, foi observada uma diferença significativa entre os grupos que receberam GR e estrogênios conjugados ($p = 0,02$), e o status da atrofia vaginal em pacientes que tomaram estrogênios conjugados foi melhor do que o grupo de GR (Tabela 2).

Um segundo estudo, de Mehrnoush e Darsareh (2021), foi um estudo de subgrupo que teve como objetivo investigar os efeitos da GR da síndrome geniturinária de mulheres na pós-menopausa, encaminhadas à clínica de menopausa de um grande hospital universitário em Bandar Abbas, Irã. A população do estudo foi composta por 200 mulheres na pós-menopausa, com idade entre 45 e 60 anos, que apresentaram sintomas da menopausa, com base na escala MRS. As participantes foram divididas aleatoriamente em dois grupos. O grupo experimental recebeu cápsulas de 1000 mg de GR e o grupo controle recebeu cápsulas de placebo contendo 1000 mg de lactose, diariamente por oito semanas. Os desfechos avaliados neste estudo foram avaliados utilizando a subescala urogenital da *Menopausal Rating Scale*. Esta subescala inclui problemas sexuais (mudanças no desejo sexual, atividade sexual e satisfação), complicações da bexiga (dificuldade para urinar, aumento da necessidade de urinar e incontinência urinária) e secura vaginal

(sensação de secura e queimação na vagina, dificuldade com a relação sexual). Cada sintoma é pontuado na escala variando de 0 (sem sintomas) a 4 (sintomas extremamente graves). A pontuação urogenital total é a soma das pontuações para cada sintoma. A pontuação urogenital final varia de 0 a 12. Duas pontuações urogenitais foram calculadas para cada participante: uma antes da intervenção e uma imediatamente após seu término. Não houve diferença significativa na pontuação média dos sintomas urogenitais no início entre os grupos. Embora a pontuação de complicações da bexiga do grupo de intervenção tenha diminuído ligeiramente (MD: 0,37, intervalo de confiança de diferença de 95%: 0,06 a 0,68) ($p < 0,045$), não houve alterações significativas na secura vaginal, problemas sexuais e pontuação urogenital total. A gravidade dos sintomas urogenitais não diferiu significativamente entre os grupos, mostrando que não houve melhora na medida de resultado do grupo de intervenção quando se tratou de alterações dentro do grupo.

Tabela 3 - Melhora da síndrome geniturinária na pós-menopausa

Desfecho avaliado	Sintomas	Geleia Real (Média±DP)	Controle Grupo Premarin (Média±DP)	Controle Grupo Lubrificante (Média±DP)	P
Distúrbios geniturinários	Função sexual	-4,45±2,93	-4,83±4,17	-,81±3,06	<0,001
	Problemas urinários	2,50±2,57	-3,95±3,68	-,59±2,04	<0,001
	Atrofia Vaginal	Antes 2,12±1,19 Depois -1,23±1,26	Antes 2,27±1,31 Depois -1,23±1,26	Antes 2,26±1,25 Depois -0,38±,63	0,004

Fonte: Da autora, 2024.

4.5 METABOLISMO ÓSSEO NA PÓS-MENOPAUSA

Matsushita *et al.* (2020) avaliaram o efeito da suplementação de GR sobre o metabolismo ósseo de mulheres na pós-menopausa. O estudo foi conduzido no departamento de obstetrícia e ginecologia da Universidade Médica de Aichi Hospital, Nagakute, Japão. Foram recrutadas para a pesquisa 92 mulheres japonesas na pós-menopausa com idade entre 45 e 60 anos dentro de cinco anos após a menopausa.

Ao todo 72 mulheres ficaram elegíveis para participar do estudo e foram aleatoriamente designadas para dois grupos, todos os dois grupos tinham 36 mulheres. As pacientes que compuseram o grupo que fez uso da GR receberam

3000mg de GR. O grupo placebo seguiu o mesmo procedimento, mas usando capsulas de dextrina. Os principais desfechos avaliados foram a DMO da coluna lombar (L2-L4) e fêmur proximal esquerdo, análise estrutural do quadril (HSA) e marcadores de remodelação óssea através do uso de absorptometria de raio-X de dupla energia, análise estrutural do quadril e marcadores de renovação óssea e as medições foram realizadas antes e após a intervenção. Ao final do estudo, os valores da DMO femoral (colo, $p < 0,01$; intertrocâter, $p < 0,05$; e total, $p < 0,01$) foram significativamente menores do que as medidas do baseline no grupo placebo. Em contraste, não houve diferenças significativas nesses parâmetros no grupo GR ($p < 0,05$). Na análise estrutural do quadril, a DMO areal nas regiões pescoço estreito e intertrocâter no grupo placebo diminuiu significativamente após a intervenção em comparação com as medições basais (2,38%, $p < 0,01$ e 2,13%, $p < 0,05$, respectivamente). Embora a suplementação de GR não pode prevenir a perda da DMO no intertrocâter, a DMO na região do pescoço estreito no grupo GR no final do estudo não foi significativamente diferente da medição do baseline ($p < 0,05$). Na região do pescoço estreito, a espessura cortical estimada (CortThick) e área de seção transversal (CSA) das mulheres no grupo placebo diminuiu significativamente após a intervenção em comparação com os medidos no baseline (2,51%, $p < 0,01$ e 2,34%, $p < 0,01$, respectivamente), e a suplementação com GR preveniu tais reduções. O momento de inércia da seção transversal (CSMI) das mulheres do grupo GR foi significativamente maior após a intervenção de seis meses do que no início ($p < 0,05$); porém, tendeu a ser menor ($p = 0,085$) no grupo placebo. Embora o módulo da seção (Z) tenha sido significativamente menor ($p < 0,01$) e a relação de flambagem (BR) foi significativamente maior ($p < 0,05$) no grupo placebo no final do estudo, não houve diferença significativa encontrados nesses parâmetros em mulheres suplementadas com GR. Nas regiões do intertrocâter e diáfise femoral, as alterações observadas na análise estrutural do quadril foram semelhantes nos grupos placebo e GR. Os níveis do propeptídeo N-terminal do procolágeno tipo 1 total (P1NP), da fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRACP-5b) e da osteocalcina subcarboxilada (ucOC) não foram significativamente diferentes entre os grupos GR e placebo no início do estudo.

Os níveis de P1NP total ($p < 0,01$) e TRACP-5b ($p < 0,01$) mostraram diminuições significativas no grupo placebo, enquanto o P1NP no grupo GR no baseline e pós-intervenção eram comparáveis.

4.6 QUALIDADE DE VIDA

Seyyedi *et al.* (2016) avaliaram também a qualidade de vida. O questionário utilizado foi o *Menopause-specific Quality of Life* (MENQOL). Todos os aspectos da qualidade de vida entre os três grupos ao final da intervenção tiveram diferenças significativas ($p=0,05$).

Tabela 4 - Desfecho da qualidade de vida

Desfecho avaliado	Autor /ano	Sintomas	Geleia Real (Média±DP)	Controle Grupo Premarin (Média±DP)	Controle Grupo Lubrificante (Média±DP)	P
Qualidade de vida	Seyyedi et al., 2016	Qualidade de vida	Antes	Antes	Antes	<.001
			92,25±30,56	9,31±26,24	76,07±29,20	
			Depois	Depois-	Depois -	
			30,36±14,39	35,29±20,29	3.18±9.37	

Fonte: Da autora, 2024.

5 DISCUSSÃO

Esta é a primeira revisão sistemática com meta-análise que avaliou os efeitos do consumo da GR em mulheres na pós-menopausa, incluindo seis ECRs. Como desfecho principal, foi avaliado a melhora dos sintomas na pós-menopausa pela escala MRS, que inclui: humor depressivo, irritabilidade, palpitações cardíacas, sintomas vasomotores, ansiedade, problemas sexuais, distúrbios do sono, problemas de bexiga, disfunção muscular e secura vaginal. A partir da meta-análise, foi encontrada uma diferença significativa favorável ao grupo que utilizou suplementos a base da GR para os sintomas na pós-menopausa ($p=0,00001$, $I^2=0\%$).

Na pós-menopausa, ocorrem manifestações de longo prazo devido à redução de estrogênio (Harlow *et al.*, 2012). O estrogênio é produzido, principalmente, nos ovários através da estimulação FSH e, em pequenas quantidades, pelas glândulas adrenais, mamas, tecido adiposo e fígado. O estrogênio endógeno é convertido de andrógenos em mulheres por meio de uma série de reações enzimáticas, que produzem estrona (E1), estradiol (E2) e estriol (E3). O E2 é o estrogênio mais potente e predominante presente antes da primeira menstruação até a menopausa. A forte potência de E2 é atribuída à sua alta afinidade para os receptores de estrogênio em comparação com outras formas de estrogênio. A estrona

é um estrogênio menos potente encontrado em mulheres após a menopausa, que pode ser convertido em E2 e vice-versa (Fuentes; Silveyra, 2019).

Embora não esteja exatamente claro como a GR melhora os sintomas da pós-menopausa, uma das possíveis explicações entre a redução dos sintomas da pós-menopausa e a GR pode ser devido ao seu possível efeito estrogênico que parece ser mediado pelos ácidos graxos que fazem parte da sua composição. Os lipídios que fazem parte da composição química da GR, representam entre 7% e 18% do conteúdo da GR, sendo que 80-85% destes são ácidos dicarboxílicos e hidroxiácidos graxos (Terada *et al.*, 2011; Oršolić *et al.*, 2024).

Existem alguns ácidos graxos encontrados na GR que não são encontrados em outras fontes alimentares, incluindo: Ácido 10-hidroxidecenoico (10-HDA) ácido royalisteico e ácido trans-2-decenoico. O principal ácido graxo é o ácido 10-HDA (Kolayli *et al.*, 2016; Kocot *et al.*, 2018; Oršolić *et al.*, 2024), cujo teor varia de 0,771g a 0,928 g/100g de GR fresca e pode ser usado para avaliar a qualidade da GR (Kokotou *et al.*, 2020). Além desses, a GR também inclui também ácido sebácico (SA) (Makino *et al.*, 2016), ácido 8-hidroxiocetanoico (8-HOC), ácido 3,10-dihidroxidecanodióico (3,10-HDecDA), ácido 9-hidroxi-2-decenóico (9-HDA), ácido 3-hidroxidecanoico (3-HHDA), ácido 2-deceno-1,10-dióico (2-DecDA) e uma pequena quantidade de esteróis (Ahmad *et al.*, 2020; Oršolić *et al.*, 2024).

Moutsatsou *et al.* (2010), investigaram os possíveis efeitos estrogênicos/antiestrogênicos de ácidos graxos da GR em vários sistemas celulares *in vitro* e concluíram que o 10H2DA, 10-HDA e o SA, embora estruturalmente diferentes do E2, mediam a sinalização, pelo menos em parte, modulando o recrutamento de ER α , ER β e coativadores para os genes-alvo (Šedivá *et al.*, 2018). Todos os estudos que avaliaram os efeitos semelhantes ao estrogênio da GR são limitados a tecidos ou tipos de células específicos e o modo de ação detalhada ainda permanece não totalmente elucidado (Ishida *et al.*, 2022; Oršolić *et al.*, 2024).

Ishida *et al.* (2022), conduziram um estudo para investigar se a atividade estrogênica da GR, assim como a atividade estrogênica dos produtos químicos, pode interromper a sinalização fisiológica do estrogênio. Eles investigaram o modo de atuação da GR, se as ações semelhantes ao estrogênio da GR são induzidas por meio de ações genômicas mediadas por ERs, usando um ensaio *in vitro* em células JEG3 de coriocarcinoma humano e uma linhagem de camundongos responsiva a estrogênio (E-Rep) que pode ser usado para detectar com sensibilidade a transativação de ERs

em vários órgãos simultaneamente. No ensaio *in vitro*, a atividade transcricional dependente de ERs foi significativamente aumentada pelo tratamento com estradiol em concentrações de 1 nM e acima, confirmando que o ensaio foi altamente responsivo ao estrogênio. No entanto, a GR não exibiu nenhuma atividade agonista por meio da forma α ou β do ER. Da mesma forma, em camundongos E-Rep, o E2 mostrou ação genômica dependente de ERs significativa em 17 tipos de tecidos, incluindo útero e glândula mamária, enquanto a GR não. Assim, ao contrário dos produtos químicos desreguladores endócrinos, é improvável que a atividade semelhante ao estrogênio da GR seja devida a ações genômicas via ERs.

Além de pesquisas intervindo nos sintomas da pós-menopausa, nos estudos incluídos em nossa revisão, Matsushita *et al.* (2020), avaliaram o efeito da suplementação de GR sobre o metabolismo ósseo de mulheres na pós-menopausa e concluíram que o consumo de GR pode melhorar a diminuição da DMO e força do fêmur em mulheres na pós-menopausa. Na pós-menopausa, os níveis circulantes de estrogênio diminuem a reabsorção óssea e excedem a formação óssea. A perda de massa óssea é demonstrada pelo aumento dos níveis circulantes de marcadores de reabsorção óssea, como o N-telopeptídeo do colágeno tipo 1, Telopectídeo C-terminal do colágeno tipo 1 e ligações cruzadas de piridinolina. Nos ossos, a deficiência de estrogênio também leva a imunodeficiência, resultando em aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (Monteleone, 2018).

Alguns estudos em modelos animais, corroboram com os achados de Matsushita *et al.* (2020), mostrando efeito significativo da administração de GR sobre o conteúdo mineral ósseo. Lambrinoudaki *et al.* (2016), estudaram o efeito da GR em parâmetros de renovação óssea [cálcio total, fosfato (P), paratormônio (PTH), Procolágeno N-terminal total tipo 1 (P1NP), Osteocalcina e colágeno sérico tipo 1 reticulado C-telopeptídeo (CTX)] em um estudo prospectivo de acompanhamento com 36 mulheres saudáveis na pós-menopausa que receberam 150 mg de GR diariamente durante três meses, mas não observaram mudanças estatisticamente significativas. Kafadar *et al.* (2012), investigaram se a GR e o pólen de abelha reduziam a perda óssea devido à osteoporose em um modelo de ratas ooforectomizadas. As ratas ooforectomizadas que foram suplementadas com 50 mg GR por três meses exibiram maior densidade mineral óssea ($p=0,001$), em comparação com o grupo que não recebeu GR.

Resultados semelhantes foram encontrados por Hidaka *et al.* (2006), que demonstraram que a administração de 100g de *pellets* em pó, que são projetados para alimentar roedores, contendo 2,0% de GR, e, 0,5% e 2,0% de GR tratada com protease, por sete semanas, foi quase tão eficaz quanto o 17 β -estradiol (100% e > 85%, respectivamente) na restauração da densidade mineral óssea em ratos ovariectomizadas. Além disso, a GR demonstrou aumentar a expressão de m-RNA de três proteínas da matriz extracelular, osteocalcina, osteopontina e o fator de transcrição osteoblástico osterix na linha celular do ligamento periodontal, que possui propriedades osteogênicas (Yanagita *et al.*, 2011). De acordo com esses achados, a GR estimulou a proliferação da linha celular semelhante a osteoblastos de camundongos, bem como a produção de colágeno tipo 1. Como o efeito proliferativo da GR foi inibido pela adição de um antagonista específico do REs (ICI 182.780), pode-se supor que esses efeitos sejam mediados pelo REs (Narita *et al.*, 2011).

Da mesma forma, Moutsatsou *et al.* (2010), mostraram que os ácidos graxos contidos na GR induziram a mineralização em osteoblastos, processo que foi inibido pela adição de um antagonista do REs, sugerindo uma atividade mediada por REs. No entanto, os mecanismos moleculares pelos quais a GR medeia os efeitos antiosteoporóticos não são bem descritos. Tsuchiya *et al.* (2020) fracionaram a GR e identificaram o ácido 10H2DA como um componente chave envolvido na inibição da osteoclastogênese com base na análise de espectrometria de massa. Demonstraram ainda que o receptor 4 de ácidos graxos livres (FFAR4) interage diretamente com 10H2DA. A ligação de 10H2DA a FFAR4 em osteoclastos inibiu o receptor ativador do fator nuclear- κ B (NF- κ B) ligante (RANKL) induziu a ativação da sinalização de NF- κ B, atenuando assim a indução do fator nuclear de células T ativadas (NFAT) c1 (um fator de transcrição chave para a osteoclastogênese). O estudo mostrou que a administração oral de 10H2DA atenuou a reabsorção óssea em camundongos ovariectomizados, sugerindo uma abordagem terapêutica potencial de direcionamento da diferenciação de osteoclastos pela suplementação de GR, e especificamente 10H2DA, em casos de perda óssea patológica, como ocorre na osteoporose pós-menopausa.

Além dos ácidos graxos, a proteína da GR foi estudada como possível ativadora de osteoblastos e diferenciação de osteoclastos através da atenuação da indução do fator nuclear de células T ativadas (NFAT) c1 (Hattori; Omi, 2021). Mais de 80% das proteínas da GR são MRJPs, que incluem principalmente MRJP1-9 (Xin

et al., 2016), e a homologia da sequência de aminoácidos entre as proteínas é de 60-70% (Okamoto *et al.*, 2016). Hattori e Omi (2021), investigaram o efeito da proteína da GR na densidade e força mineral óssea em ratas OVX. Foram usados 30 animais (Sprague-Dawley) com seis semanas de idade. Sete foram cirurgicamente operados e 23 foram ovariectomizados. Os OVX foram randomizados em três grupos: grupo controle OVX (GC, n = 7), grupo OVX com baixo consumo de proteína da GR, (0,48% - 0,48g/100g dieta, ORL, n = 8) e grupo OVX com alto consumo de proteína da GR (30% - 5,4g/100g dieta, ORH, n = 8) durante oito semanas. Como resultado a DMO da coluna lombar nos grupos que tiveram a ingestão de proteína da GR (ORL, ORH) foi maior do que no grupo controle ($p < 0,05$ e $< 0,01$) de maneira dependente ao volume de ingestão. A DMO da metáfise proximal da tíbia e da diáfise nos grupos ORL e ORH também foram maiores do que no grupo controle ($p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,001$). Além disso, a força de ruptura do fêmur nos grupos de ingestão de proteína da GR aumentou significativamente em comparação com a do grupo controle ($p < 0,001$).

Dentre os fatores que interferem na qualidade de vida durante a menopausa, são relatados a incontinência urinária e/ou atrofia vulvovaginal, ambas conhecidas como síndrome geniturinária (Monteleone *et al.*, 2018). Incluído em nossa revisão sistemática, o estudo de Seyyedi *et al.* (2016), avaliou o uso da GR no tratamento da síndrome geniturinária e a qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa. Os resultados mostraram que a GR foi consideravelmente mais eficaz que os estrogênios conjugados e o lubrificante na melhora da qualidade de vida, função sexual e urinária em mulheres na pós-menopausa ($p < 0,05$). Um outro estudo incluído na nossa revisão, o estudo de Mehrnoush e Darsareh, 2021, também avaliou a síndrome geniturinária de mulheres na pós-menopausa, os resultados mostraram que após oito semanas de tratamento com GR, o grupo de intervenção apresentou uma leve melhora nas complicações urinárias ($p = 0,04$) em comparação ao grupo controle, mas não houve mudanças significativas na secreção vaginal, problemas sexuais ou no escore urogenital total.

Na literatura, até o momento, além dos dois estudos incluídos em nossa revisão, Seyyedi *et al.* (2016) e Mehrnoush e Darsareh, 2021, identificamos apenas um terceiro estudo, Balan *et al.*, (2024), que teve como objetivo de determinar os efeitos da GR e do extrato fermentado de soja na qualidade de vida de mulheres na pré e pós-menopausa. O estudo de Balan *et al.*, (2024) foi um estudo observacional

prospectivo, realizado no Hospital Clínico de Braşov, Romênia, entre junho de 2020 e dezembro de 2021, participaram do estudo 80 mulheres na pré e pós-menopausa, com idades entre 45 e 60 anos, que foram divididas em grupos de 40 participantes cada. O primeiro grupo recebeu o extrato fermentado de soja, administrado duas vezes ao dia por oito semanas, enquanto o segundo grupo recebeu o mesmo extrato combinado com cápsulas de 1500 mg de geleia real pelo mesmo período. Após o tratamento, as respostas ao questionário MENQOL, e na escala DASS-21 (Depression, Anxiety and Stress Scale), que mede níveis de depressão, ansiedade e estresse, foram avaliados. Além disso, o número médio e a intensidade das ondas de calor diárias foram registrados e comparados aos valores basais. Os resultados mostraram que, após oito semanas de tratamento, houve uma redução significativa no índice do questionário MENQOL em todos os seus domínios, em comparação aos valores iniciais, em ambos os grupos ($p < 0,001$). As avaliações da DASS-21 também mostrou melhorias significativas, com reduções nas pontuações de depressão ($p < 0,001$), ansiedade ($p < 0,001$) e estresse ($p < 0,001$). Além disso, o número médio e a intensidade dos fogachos diminuíram significativamente em ambos os grupos ($p < 0,001$). Quando comparadas as variáveis pós-tratamento entre os grupos, observou-se que as mulheres que receberam o extrato fermentado de soja e as cápsulas de GR tiveram melhores resultados nos domínios vasomotores, físico e psicossocial do MENQOL, além de uma maior redução no número médio de fogachos diários. Esses achados sugerem que tanto o extrato de soja fermentada quanto as cápsulas de GR têm efeitos benéficos no manejo dos sintomas da menopausa e na qualidade de vida das mulheres na pré e pós-menopausa. No entanto, os efeitos parecem ser mais significativos quando esses suplementos são administrados em combinação.

Os efeitos da GR representam um assunto atual e muitos estudos estão sendo realizados para identificar seus efeitos e mecanismos de ação. Infelizmente, há apenas uma pequena quantidade de ensaios clínicos em humanos, sendo ainda a grande maioria das investigações realizadas em modelos animais ovariectomizados (Bălan *et al.*, 2020). Como alimento funcional, a GR desempenha uma variedade de funções biológicas, como a regulação da imunidade, longevidade, memória, sistema digestivo, glicemia, obesidade, efeito antibacteriano, hipocolesterolemiantes e anticancerígeno. Muitas dessas funções se mostram promissoras para tratamentos auxiliares nos sintomas da pós-menopausa (Bălan *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2021).

Durante o período do climatério há aumento dos níveis de LDL, triglicerídeos, ácidos graxos livres (AGL), cortisol e testosterona, juntamente com a diminuição dos níveis de HDL, globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1) e a relação GH:IGF1, facilitam o aparecimento da síndrome metabólica, que se caracteriza por perfil lipídico alterado, hiperinsulinemia, aumento da gliconeogênese, obesidade abdominal e sobrepeso com consequente aumento do risco cardiovascular (Monteleone *et al.*, 2018). Desta forma, compostos e suplementos antioxidantes são amplamente considerados por seu papel na redução do estresse oxidativo e da inflamação, o que pode ajudar a prevenir o aparecimento da síndrome metabólica da menopausa ou reduzir suas complicações (Hadi *et al.*, 2018; Domingueti *et al.*, 2016).

A geleia real é um suplemento natural rico em nutrientes, com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e neuroprotetoras, que fortalece o sistema imunológico, regula o metabolismo, promove a saúde cardiovascular, acelera a cicatrização e contribui para o bem-estar geral e a longevidade. (Ahmad *et al.*, 2020; Kumar *et al.*, 2024). O estudo de AB Wahab *et al.* (2018), investigou os efeitos a longo prazo do Tualang Honey (TH) *versus* Honey Cocktail (HC) em marcadores cardiovasculares e medidas antropométricas de 107 mulheres na pós-menopausa. As participantes receberam sachês contendo 20g TH e 20g HC administrados por via oral. O conteúdo do sachê de TH era 100% mel, enquanto o sachê de HC continha 95% mel, 4% pão de abelha e 1% GR. As mulheres foram acompanhadas em intervalos de três meses, durante 12 meses (mês três, mês seis, mês nove e mês 12). Houve uma diminuição significativa na pressão arterial diastólica (PAD) de 77,92 mmHg na baseline para 73,45 mmHg em 12 meses (estatística F = 2,55, valor p = 0,047) no grupo HT em oposição ao grupo HC. Houve também uma diminuição significativa na glicemia de jejum de 6,11 mmol/L na baseline para 5,71 mmol/L em 12 meses (estatística F = 4,03, valor p = 0,021) no grupo TH em oposição ao grupo HC. Não houve alterações significativas nos níveis de pressão arterial sistólica (PAS), CT, LDL, HDL e TG após 12 meses da intervenção do estudo. O IMC no grupo HC permaneceu significativamente inalterado em 27,07 kg/m² na baseline e 27,04 kg/m² em 12 meses (estatística F = 1,60, valor p = 0,010) ao longo dos 12 meses da intervenção do estudo em oposição a no grupo TH. No grupo HT, o IMC dos indivíduos foi elevado de 27,4 kg/m² no início do estudo para 28,9 kg/m² após 12 meses. No

entanto, o % de gordura corporal e a CC não apresentaram diferenças significativas após 12 meses de intervenção do estudo.

Fujisue *et al.* (2022), investigaram o efeito da GR na aterogênese. Para isso conduziram um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo para avaliar prospectivamente se GR aumenta a função endotelial vascular, o que pode refletir a aterogênese precoce, a pesquisa foi realizada com voluntários saudáveis. Um total de 100 voluntários saudáveis foram aleatoriamente designados para receber GR 690 mg (equivalente a 2.040 mg de GR fresca) ou placebo diariamente por quatro semanas. O *endpoint* primário foi o aumento da função endotelial vascular, conforme avaliado pela alteração no índice de tonometria arterial periférica de hiperemia reativa (RH-PAT), Os *endpoints* secundários foram a alteração na aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP) e γ -glutamil transpeptidase (γ GT) como marcadores da função hepática e HDL, LDL e triglicerídeos. A variação percentual relativa no índice RH-PAT foi significativamente maior no grupo GR do que no grupo placebo ($21,4\% \pm 53,1\%$ vs. $0,05\% \pm 40,9\%$, $P = 0,037$). As alterações percentuais relativas na alanina aminotransferase e γ -glutamil transpeptidase foram significativamente menores no grupo GR do que no grupo placebo (alanina aminotransferase: $-6,06\% \pm 22,2\%$ vs. $11,6\% \pm 46,5\%$, $P = 0,02$; γ -glutamil transpeptidase: $-3,45\% \pm 17,8\%$ vs. $4,62\% \pm 19,4\%$, $P = 0,045$). No entanto, as alterações percentuais relativas no LDL, HDL e triglicerídeos não foram significativamente diferentes entre os dois grupos.

Lambrinouadaki *et al.* (2016) em um estudo prospectivo, analisaram marcadores de risco cardiovascular circulantes e parâmetros de remodelação óssea após três meses de administração diária de 150 mg de GR. Não foram registradas alterações significativas nos parâmetros de remodelação óssea ou nos marcadores circulantes de risco cardiovascular (proteína S, proteína C, antitrombina-III e inibidor do ativador de plasminogênio-1). No entanto, mudanças significativas foram registradas em termos de perfil lipídico. Após a ingestão diária de GR os valores de HDL aumentaram ($60,2 \text{ mg/dL} \pm 12,3$ versus $64,7 \text{ mg/dL} \pm 13,9$, aumento de 7,7%, $p = 0,0003$), enquanto o LDL diminuiu ($43,9 \pm 37,5$ versus $136,2 \pm 32$, diminuição de 4,1%, $p = 0,011$) e colesterol total também diminuiu ($224,4 \pm 38,6$ a $216,1 \pm 36,5$, diminuição de 3,09%, $p = 0,018$).

Os possíveis mecanismos subjacentes ao efeito hipocolesterolemizante da GR ainda estão sob investigação. Uma possível explicação seria que a MPJR1, uma

das principais proteínas da GR, tem ação redutora do colesterol porque interage com os ácidos biliares e induz um aumento significativo na excreção fecal de ácidos biliares e uma tendência a aumentar a excreção fecal de colesterol e também aumenta o catabolismo hepático do colesterol (Kashima *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2024).

Outro mecanismo hipocolesterolemizante da GR foi investigado por Kamakura *et al.* (2006), eles conduziram um estudo que observou as alterações na expressão de genes associados ao metabolismo lipídico no fígado de camundongos tratados com GR por meio de uma técnica de DNA microarray para obter pistas sobre o mecanismo da ação hipocolesterolêmica da GR. Compararam os perfis de expressão gênica hepática em três grupos de camundongos alimentados com uma dieta contendo 5% de GR, uma dieta contendo 5% de GR armazenada a 40 graus C° por sete dias ou uma dieta controle que forneceu a mesma energia total como as outras dietas. O grupo que consumiu uma dieta contendo 5% de GR diminuiu a expressão gênica da Esqualeno Epoxidase, que é uma enzima chave na biossíntese do colesterol, e proteína de ligação ao elemento regulador de esteróis (SREB)-1, que pode ser um fator de transcrição da Esqualeno Epoxidase. Aumentou a expressão gênica do receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP1), que está envolvido na incorporação do colesterol no fígado. Assim, a ação hipocolesterolêmica da GR parece estar associada à diminuição da Esqualeno Epoxidase e ao aumento do LRP1 em camundongos (Kamakura *et al.*, 2006).

Já o efeito hipoglicêmico necessita de mais estudos. Uma recente revisão sistemática que teve como objetivo avaliar os efeitos da ingestão de GR nos marcadores glicêmicos em comparação com o placebo e definir direções para pesquisas futuras, concluiu que a suplementação de GR não afetou benéficamente os marcadores de glicemia. Os estudos da revisão foram conduzidos entre 2007 e 2017 em diferentes regiões (Japão, Irã e Turquia). A duração da intervenção variou de quatro a oito semanas, a dosagem de intervenção variou entre 500 mg e 6000 mg diariamente sem co-suplementos, além disso, os participantes tinham várias condições clínicas diferentes. A revisão contou com um total de 205 participantes para efeito da GR na glicose plasmática em jejum (FPG) e 130 participantes para efeito da GR na hemoglobina glicada (HbA1c). A análise geral revelou que o consumo de GR reduziu FPG em 0,95 mg/dl (95% CI: -5,83 a 3,87; $p = 0,69$; $I^2 = 0\%$; $\tau^2 = 0,00$) e HbA1c em 0,32 (95% CI: -0,87 a 0,23; $p = 0,25$; $I^2 = 69\%$; $\tau^2 = 0,16$). No entanto, afirmam que devido a problemas de metodologia e potenciais fatores de confusão,

como dieta e populações diversas, mais estudos bem desenhados e bem controlados para os principais fatores de confusão, precisam ser realizados para resultados mais precisos e conclusões mais precisas (Mahboobi *et al.*, 2019).

Na pós-menopausa, quando os níveis de estrogênio se encontram diminuídos, há uma diminuição da defesa antioxidante e um aumento na formação das espécies reativas de oxigênio (ERO) e espécies reativas de nitrogênio (ERN). Por sua vez, o constante excesso dessas espécies reativas intensifica os danos às biomoléculas, causando lesões oxidativas, que contribuem de forma significativa na fisiopatologia de diversas doenças crônicas, como as doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, ósseas, bem como para os efeitos carcinogênicos (Gutteridge; Halliwell, 2018). Recentemente outras pesquisas têm surgido buscando ainda relacionar ERO e ERN como um dos possíveis fatores responsáveis ou por uma aceleração no processo de envelhecimento ovariano (Camaioni *et al.*, 2022).

A ligação entre o estresse oxidativo e a deficiência de estrogênio foi demonstrada por vários estudos em humanos. O estresse oxidativo é hipotetizado como uma das causas das alterações fisiológicas devido à pós-menopausa e ao envelhecimento (Giorgio *et al.*, 2007; Russell; Kahn, 2007). Signorelli *et al.* (2006) relataram que mulheres na pós-menopausa experimentaram um nível mais alto de estresse oxidativo em comparação com mulheres férteis ($p < 0,001$) indicado por níveis séricos mais elevados de MDA, 4-hidroxi-nonal, e níveis oxidado de lipoproteínas ($p < 0,001$). Outro estudo também demonstrou que os níveis séricos de glutathiona em mulheres na pré e pós-menopausa foram $0,62 \pm 0,17$ e $0,47 \pm 0,11$ mmol/L, respectivamente. Os níveis séricos de γ -glutamilttransferase aumentaram significativamente no grupo de mulheres na pós-menopausa ($p=0,025$) em comparação com o grupo de mulheres na pré-menopausa. Os níveis séricos de malondialdeído foram $1,04 \pm 0,06$ e $1,32 \pm 0,05$ $\mu\text{mol/L}$ nos grupos pré e pós-menopausa, respectivamente (Abdul-Rasheed *et al.*, 2010).

Pesquisas tem mostrado que o conteúdo antioxidante da GR pode controlar o estresse oxidativo. A atividade antioxidante da GR é atribuída principalmente aos seus compostos, como vitaminas, polifenóis, aminoácidos e peptídeos/proteínas (Guo *et al.*, 2009; Collazo *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2020). De fato, 22 compostos e três proteínas (venom serine protease Bi-VSP e precursores MRJP6 e MRJP7) apresentaram uma correlação significativa e positiva ($r > 0,5$ e $p < 0,05$) com a atividade antioxidante. Entre eles, MRJPs (Park *et al.*, 2020) e a maioria dos compostos,

incluindo a colina altamente correlacionada (Yang *et al.*, 2021), 1- e 3-metilhistidina (Kohen *et al.*, 1988), N-acetildopamina (Perianayagam *et al.*, 2005) e carnitina (Calò *et al.*, 2006), foram relatados como exercendo atividades antioxidantes.

O flavonoide é uma forma de antioxidante que está presente na GR. A GR contém $23,3 \pm 0,92 \text{ GAE} \mu\text{g}/\text{mg}$ total de fenólicos e $1,28 \pm 0,09 \text{ RE} \mu\text{g}/\text{mg}$ de flavonoides total (Pasupuleti *et al.*, 2017). A pinobanksina (um bioflavonoide antioxidante que inibe a peroxidação da LDL e possui propriedades doadoras de elétrons reduzindo os radicais alfa-tocoferol) e os ácidos orgânicos e seus ésteres, por exemplo, ácido octanóico, ácido 2-hexanóico, seus ésteres, ácido dodecanóico e seus ésteres, ácido 1,2-benzeno dicarboxílico e ácido benzóico são os principais compostos fenólicos contidos na GR (Ahmad *et al.*, 2020). Esses componentes identificados constituem, portanto, a base bioquímica para as alterações observadas na atividade antioxidante da GR (Chuan *et al.*, 2022).

A GR parece fornecer proteção significativa no fígado e rins, reduzindo a peroxidação lipídica e aumentando a glutathione (GSH) como antioxidante (Ghanbari *et al.*, 2018). Como já citado o 10-HDA, é encontrado exclusivamente na geleia real e é responsável por algumas das suas propriedades antioxidantes, antimicrobianas e anti-inflamatória, e, pode reduzir o estresse oxidativo (Pourmoradian *et al.*, 2014). Os antioxidantes geralmente inibem a produção de ROS e se ligam aos radicais livres para que se tornem reativos (Ghanbari *et al.*, 2016). As propriedades antioxidante da GR podem manter o aumento da glutathione no sangue, que é o principal antioxidante que funciona como desintoxicante e regula o sistema imunológico (Shidfar *et al.*, 2015). A glutathione é produzida a partir de células diretamente envolvidas na neutralização dos ERO e na manutenção de vitamina C e E reduzidas como antioxidantes exógenos (Malkoç *et al.*, 2017). A administração de GR aumentou os antioxidantes no teste FRAP (poder antioxidante redutor férrico) e reduziu os níveis de oxidase nítrica, o que pode reduzir o aumento de ROS diminuindo os níveis de oxidase nítrica (Ghanbari *et al.*, 2018). Além disso, uma atividade antioxidante que mantém níveis elevados de glutathione pode reduzir o aumento da peroxidação lipídica, que é um sinal de estresse oxidativo (Rizki *et al.*, 2021).

A natureza dos sintomas da menopausa é comum a todas as mulheres, no entanto, localização geográfica e etnia influenciam a prevalência de certos sintomas. Os estudos desta revisão foram realizados apenas em países orientais, uma possível explicação é que embora a GR seja utilizada em todo o mundo, ela tem sido usada

principalmente na Ásia. Existe um estigma sobre as mulheres orientais, que acredita que os sintomas da menopausa são um fenômeno peculiarmente ocidental, não experimentado por mulheres de outras regiões e particularmente da Ásia, onde, afirma-se, fatores dietéticos, sociais e culturais ofereciam proteção para as mulheres que vivem naquela região (Baber, 2014).

Recentemente, estudos realizados em comunidades multiétnicas que vivem em países ocidentais, bem como em comunidades asiáticas, descobriram que a menopausa e suas consequências são semelhantes em todo o mundo. As diferenças étnicas na Ásia são responsáveis por pequenas diferenças nos níveis de hormônios endógenos e na idade da menopausa entre mulheres asiáticas e ocidentais, e o tipo de sintomas da menopausa e sua prevalência também diferem entre essas duas comunidades. No entanto, como no Ocidente e talvez por influência ocidental, os problemas de saúde de longo prazo das mulheres na pós-menopausa, incluindo doenças cardiovasculares, osteoporose e câncer de mama, são de grande importância para as mulheres asiáticas e para os serviços de saúde no século XXI (Baber, 2014).

Uma revisão com o objetivo de explorar as experiências e necessidades de mulheres asiáticas que estavam passando ou passaram pela menopausa e determinar possíveis diferenças nas experiências devido à aculturação, comparando mulheres asiáticas que vivem na Ásia e aquelas que vivem em países ocidentais concluiu que as mulheres asiáticas têm atitudes geralmente neutras e positivas em relação à menopausa (Shorey; Ng, 2019) é sabido que as atitudes e percepções em relação à menopausa influenciam muito as experiências da menopausa. Mulheres com atitudes negativas em relação à menopausa, em geral, têm mais queixas de sintomas (Ayers *et al.*, 2010).

É importante ressaltar que esta revisão sistemática apresenta algumas limitações, tais como os estudos incluídos analisavam os dados de formas distintas, fazendo com não fosse possível a comparação mediante meta-análises, além disso, também foram encontrados poucos ECRs, visto que a utilização do GR para auxiliar no tratamento dos sintomas da pós-menopausa é razoavelmente recente. Ainda são necessários mais estudos, com metodologias bem estruturadas e padronização de doses, tempo e composição química de GR e forma de administração (comprimido ou em forma de alimento) para poder tornar o uso da GR uma alternativa possível a mulheres que não possam realizar o tratamento com hormônios. Limitações

metodológicas e a falta de mecanismos completamente elucidados ressaltam a necessidade de mais pesquisas

6 CONCLUSÃO

Os resultados apresentados nessa revisão sistemática e meta-análise mostram que o consumo de GR apresenta uma diferença significativa favorável ao grupo que utilizou suplementos a base da GR comparados ao placebo para os sintomas na pós-menopausa avaliados pela escala MRS. Também foram encontrados benefícios de seu uso para metabolismo ósseo, síndrome geniturinária e qualidade de vida, porém ainda são necessários estudos avaliando dose e tempo de uso para que se possa trazer a GR como uma alternativa nos demais sintomas da menopausa.

REFERÊNCIAS

- Ab Wahab SZ, Nik Hussain NH, Zakaria R, Abdul Kadir A, Mohamed N, Tohit NM *et al.* Long-term effects of honey on cardiovascular parameters and anthropometric measurements of postmenopausal women. *Complement Ther Med.* 2018;41:154-60.
- Abdul-Rasheed OF, Al-Shamma GA, Zillo BH. Serum γ -glutamyltransferase as Oxidative Stress Marker in Pre-and Postmenopausal Iraqi Women. *Oman Med J.* outubro de 2010;25(4):286-288.
- Ahmad S, Campos MG, Fratini F, Altaye SZ, Li J. New Insights into the Biological and Pharmaceutical Properties of Royal Jelly. *Int J Mol Sci.*2020;21(2):382.
- Alblooshi S, Taylor M, Gill N. Does menopause elevate the risk for developing depression and anxiety? Results from a systematic review. *Australas Psychiatry.* 2023;31(2):165-173.
- Anagnostis P, Siolos P, Gkekas NK, Kosmidou N, Artzouchaltzi A M, Christou K, Goulis DG. Association between age at menopause and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2019;63(2):213-224.
- Ambikairajah A, Walsh E, Cherbuin N. A review of menopause nomenclature. *Reprod Health.* 2022;19(1):29.
- Asama T, Matsuzaki H, Fukushima S, Tatefuji T, Hashimoto K, Takeda T. Royal Jelly Supplementation Improves Menopausal Symptoms Such as Backache, Low Back Pain, and Anxiety in Postmenopausal Japanese Women. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2018;486-490.
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):531-539.
- Avis NE, Crawford SL, Green R. Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):629-640.
- Ayers B, Forshaw M, Hunter MS. The impact of attitudes towards the menopause on women's symptom experience: a systematic review. *Maturitas.* Janeiro de 2010;65(1):28-36.
- Bacon JL. The Menopausal Transition. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 2017;44(2):285-296.
- Bălan A, Moga MA, Dima L, Toma S, Elena NA, Anastasiu CV. Royal Jelly-A Traditional and Natural Remedy for Postmenopausal Symptoms and Aging-Related Pathologies. *Molecules (Basel, Switzerland).*2020;25(14):32-37.
- Balan A, Moga MA, Neculau AE, Mitrica M, Rogozea L, Ifteni P, Dima L. Royal Jelly and Fermented Soy Extracts-A Holistic Approach to Menopausal Symptoms That

Increase the Quality of Life in Pre- and Post-menopausal Women: An Observational Study. *Nutrients*. 2024;16(5):649.

Besong C, Philippeaux S, Bham A, Gustinvil N, Castine A, Varrassi G, Sutker P, Miller BC, Burroughs CR, Gennuso S, Shekoohi S, Kaye AD. Managing Menopause: The Evolving Role of Estrogens, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, and Phytoestrogens in Balancing Hormonal Fluctuations. *Cureus*. 2024 Sep 29;16(9):e70440. doi: 10.7759/cureus.70440. PMID: 39473635; PMCID: PMC11521445.

Botezan, S., Baci, G. M., Bagameri, L., Paşca, C., & Dezmirean, D. S. (2023). Current Status of the Bioactive Properties of Royal Jelly: A Comprehensive Review with a Focus on Its Anticancer, Anti-Inflammatory, and Antioxidant Effects. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(3), 1510. <https://doi.org/10.3390/molecules28031510>

Brown L, Hunter MS, Chen R, Crandall CJ, Gordon JL, Mishra GD, et al. Promoting good mental health over the menopause transition. *Lancet*. 2024;403(10430):969-983.

Bride MBM, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal Atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(1):87-94.

Calò LA, Pagnin E, Davis PA, Semplicini A, Nicolai R, Calvani M *et al*. Antioxidant effect of L-carnitine and its short chain esters: Relevance for the protection from oxidative stress related cardiovascular damage. *Int J Cardiol*. 2006;107(1):54-60.

Cameron CR, Cohen S, Sewell K, Lee M. The Art of Hormone Replacement Therapy (HRT) in Menopause Management. *J Pharm Pract*. 2024 Jun;37(3):736-740.

Collazo N, Carpena M, Nuñez-Estevez B, Otero P, Simal-Gandara J, Prieto MA. Health Promoting Properties of Bee Royal Jelly: Food of the Queens. *Nutrients*;13(2):543.

Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Watts NB. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2020 update. *Endocr Pract off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2020;26(5):564-570.

Camaioni A, Ucci MA, Campagnolo L, De Felici M, Klinger FG, On behalf of the Italian Society of Embryology R and R (SIERR). The process of ovarian aging: it is not just about oocytes and granulosa cells. *J Assist*. 2022;39(4):783-92.

Capdevila-Reniu A, Navarro-López M, López-Soto A. Osteoporotic vertebral fractures: A diagnostic challenge in the 21st century. *Rev Clin Esp*. fevereiro de 2021;221(2):118-24.

Cornara L, Biagi M, Xiao J, Burlando B. Therapeutic Properties of Bioactive Compounds from Different Honeybee Products. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8(1):41-42.

Cramer DW, Barbieri RL, Fraer AR, Harlow BL. Determinants of early follicular phase gonadotrophin and estradiol concentrations in women of late reproductive age. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2002;17(1):221-227.

Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG, Cochrane Statistical Methods Group. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022.

Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000;96(3):351-358.

Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2009;169(11):1352-1361.

De Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, Yang C, Pierroz DD. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*. 2016;19(4):313-315.

Domingueti CP, Dusse LMS, Carvalho M das G, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications*. 2016;30(4):738-45.

Donato H, Donato M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. *Acta Médica Portuguesa*, 2019;32(3).

Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, Strotmeyer ES, Burke JP, Kuller LH, Kwoh CK. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? *Diabetes*. 2001;50(8):1857-1862.

Dundon CM, Rellini AH. More than sexual function: Predictors of sexual satisfaction in a sample of women age 40-70. *The journal of sexual medicine*. 2010;7(2):896-904.

Ertunc D, Tok EC, Aytan H, Gozukara YM. Passive smoking is associated with lower age at menopause. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2015;18(1):47-52.

Eshtiyaghi M, Deldar H, Pirsaraei ZA, Shohreh B. Royal jelly may improve the metabolism of glucose and redox state of ovine oocytes matured in vitro and embryonic development following in vitro fertilization. *Theriogenology*. 2016;86(9):2210-21.

Fujisue K, Yamamoto E, Sueta D, Arima Y, Hirakawa K, Tabata N, *et al*. A Randomized, Double-Blind Comparison Study of Royal Jelly to Augment Vascular Endothelial Function in Healthy Volunteers. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(9):1285-94.

Fratini F, Cilia G, Mancini S, Felicioli A. Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties. *Microbiological Research*.2016;192:130-141.

Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol*.2019;11(6):135-170.

GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(1):1151-1160.

Genazzani AR, Monteleone P, Giannini A, Simoncini T. Pharmacotherapeutic options for the treatment of menopausal symptoms. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2021;22(13):1773-1791.

Geukes M, Aalst MP, Robroek SJW, Laven JSE, Oosterhof H. The impact of menopause on work ability in women with severe menopausal symptoms. *Maturitas*. 2016;90(1):3-8.

Ghanbari E, Khazaei MR, Khazaei M, Nejati V. Royal Jelly Promotes Ovarian Follicles Growth and Increases Steroid Hormones in Immature Rats. *Int J Fertil Steril. janeiro de* 2018;11(4):263-269.

Giorgio M, Trinei M, Migliaccio E, Pelicci PG. Hydrogen peroxide: a metabolic by-product or a common mediator of ageing signals? *Nat Rev Mol Cell Bio*.2007;8(9):722-728.

Guo H, Kouzuma Y, Yonekura M. Structures and properties of antioxidative peptides derived from royal jelly protein. *Food Chem*. 2009;113(1):238-245.

Gutteridge JMC, Halliwell B. Mini-Review: Oxidative stress, redox stress or redox success? *Biochem Biophys*. 2018;502(2):183-186.

Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, Skurnick J. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol*. 2001;153(9):865-874.

Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, Matthews K. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health*. 2006;96(7):1226-1235.

GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2021.

Grady D, George F. Discontinuation of postmenopausal hormone therapy. *The American Journal of Medicine*. 2005;118(12):163-165.

Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause and cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):519-535

Greendale GA, Karlamangla AS, Maki PM. The Menopause Transition and Cognition. *JAMA*. 2020;323(15):1495-1496.

Grub J, Willi J, Süss H, Ehlert U. The role of estrogen receptor gene polymorphisms in menopausal symptoms and estradiol levels in perimenopausal women - Findings from the Swiss Perimenopause Study. *Maturitas*. 2024;183:107942.

Hidaka S, Okamoto Y, Uchiyama S, Nakatsuma A, Hashimoto K, Ohnishi ST, *et al*. Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2006;3(3):339-348.

Hadi A, Najafgholizadeh A, Aydenlu ES, Shafiei Z, Pirivand F, Golpour S, *et al*. Royal jelly is an effective and relatively safe alternative approach to blood lipid modulation: A meta-analysis. *J Funct Foods*. 2018;4(1):202-209.

Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, STRAW+ 10 Collaborative Group. 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*. 2012;97(4):1159-1168.

Hattori N, Nomoto H, Fukumitsu H, Mishima S, Furukawa S. AMP N(1)-oxide, a unique compound of royal jelly, induces neurite outgrowth from PC12 cells via signaling by protein kinase An independent of that by mitogen-activated protein kinase. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2010;7(1):63-68.

Hattori N, Nomoto H, Mishima S, Inagaki S, Goto M, Sako M, Furukawa S. Identification of AMP N1-oxide in royal jelly as a component neurotrophic toward cultured rat pheochromocytoma PC12 cells. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2006;70(4):897-906.

Hao H, Pang Y, Wang S, Liu Q, Liu Y, Bao L, *et al*. The prevalent trajectory of early menopause associated with PM2.5 exposure across 1956-2018 extrapolated from LightGBM algorithm. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024;285:117107.

Haufe A, Baker FC, Leeners B. The role of ovarian hormones in the pathophysiology of perimenopausal sleep disturbances: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2022;66:101710.

Henderson VW. The Neurology of Menopause. *The Neurologist*. 2006;12(3):149-159.

Henderson KD, Bernstein L, Henderson B, Kolonel L, Pike MC. Predictors of the timing of natural menopause in the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2008;167(11):1287-1294.

He C, Kraft P, Chen C, Buring JE, Paré G, Hankinson SE, Chasman DI. Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat Genet*. 2009;41(6):724-728.

- Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022.
- Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, Natarajan P. Association of Premature Natural and Surgical Menopause with Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;322(24):2411-2421.
- Huang QY, Chen SR, Chen JM, Shi QY, Lin S. Therapeutic options for premature ovarian insufficiency: an updated review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):28.
- Inwald EC, Albring C, Baum E, Beckermann M, Bühling KJ, Emons G, *et al*. Perimenopause and Postmenopause - Diagnosis and Interventions. Guideline of the DGGG and OEGGG. 2020;81(6):612-36.
- Ioannidis G, Flahive J, Pickard L, Papaioannou A, Chapurlat RD, Saag KG, *et al*. Non-hip, non-spine fractures drive healthcare utilization following a fracture: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. janeiro de 2013;24(1):59-67.
- Ishida K, Matsumaru D, Shimizu S, Hiromori Y, Nagase H, Nakanishi T. Evaluation of the Estrogenic Action Potential of Royal Jelly by Genomic Signaling Pathway in Vitro and in Vivo. *Biol Pharm Bull*. 2022;45(10):1510-1517.
- Iyer TK, Manson JE. Recent Trends in Menopausal Hormone Therapy Use in the US: Insights, Disparities, and Implications for Practice. *JAMA Health Forum*. 2024 Sep 6;5(9):e243135. doi: 10.1001/jamahealthforum.2024.3135. PMID: 39331374.
- Johansson T, Karlsson T, Bliuc D, Schmitz D, Ek WE, Skalkidou A, Center JR, Johansson Å. Contemporary menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease: Swedish nationwide register based emulated target trial. *BMJ*. 2024 Nov 27;387:e078784.
- Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2012;23(11):576-581.
- El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, *et al*. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):506-532.
- Kafadar IH, Güney A, Türk CY, Oner M, Silici S. Royal jelly and bee pollen decrease bone loss due to osteoporosis in an oophorectomized rat model. *Eklemler Hast Ve Cerrahisi Jt Dis Relat Surg*. 2012;23(2):100-105.
- Kamakura M, Moriyama T, Sakaki T. Changes in hepatic gene expression associated with the hypocholesterolaemic activity of royal jelly. *J Pharm Pharmacol*. 2006;58(12):1683-1689.

Kashima Y, Kanematsu S, Asai S, Kusada M, Watanabe S, Kawashima T, *et al.* Identification of a Novel Hypocholesterolemic Protein, Major Royal Jelly Protein 1, Derived from Royal Jelly. *PLoS ONE*. 2014;9(8):105-113.

Khan SJ, Kapoor E, Faubion SS, Kling JM. Vasomotor symptoms during menopause: a practical guide on current treatments and future perspectives. *Int J Womens Health*. 2023;15:273-287.

Kim MY, Choi SD, Ryu A. Is Complementary and Alternative Therapy Effective for Women in the Climacteric Period? *Journal of Menopausal Medicine*. 2015;21(1):28-35.

Kocot J, Kielczykowska M, Luchowska-Kocot D, Kurzepa J, Musik I. Antioxidant Potential of Propolis, Bee Pollen, and Royal Jelly: Possible Medical Application. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;70(1):742-749.

Kochersberger A, Coakley A, Millheiser L, Morris JR, Manneh C, Jackson A, *et al.* The association of race, ethnicity, and socioeconomic status on the severity of menopause symptoms: a study of 68,864 women. *Menopause*. 2024;31(6):476-483.

Kolayli S, Sahin H, Can Z, Yildiz O, Malkoc M, Asadov A. A Member of Complementary Medicinal Food: Anatolian Royal Jellies, Their Chemical Compositions, and Antioxidant Properties. *J Evid-Based Complement Altern Med*. 2016;21(4):43-48.

Kokotou MG, Mantzourani C, Babaiti R, Kokotos G. Study of the Royal Jelly Free Fatty Acids by Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry (LC-HRMS). *Metabolites*. 2020;10(1):40.

Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyer PM. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause N Y N*. 2003;10(1):19-28.

Kunugi H, Mohammed Ali A. Royal Jelly and Its Components Promote Healthy Aging and Longevity: From Animal Models to Humans. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):46-62.
Kumar R, Thakur A, Kumar S, Hajam YA. Royal jelly a promising therapeutic intervention and functional food supplement: A systematic review. *Heliyon*. 2024;10(17).

La Marca A, Diamanti M. Factors affecting age at menopause and their relationship with ovarian reserve: a comprehensive review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2024;29(5):245-255.

Lambrinoudaki I, Augoulea A, Rizos D, Politi M, Tsoltos N, Moros M, Moutsatsou P. Greek-origin royal jelly improves the lipid profile of postmenopausal women. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2016;32(10):835-839.

Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;9.

Li S, Tao L, Yu X, Zheng H, Wu J, Hu F. Royal Jelly Proteins and Their Derived Peptides: Preparation, Properties, and Biological Activities. *J Agric Food Chem*. 2021;69(48):14-27.

Liu Y, Li C. Hormone Therapy and Biological Aging in Postmenopausal Women. *JAMA Netw Open*. 2024 Aug 1;7(8):e2430839.

López-Gutiérrez N, Aguilera-Luiz MDM, Romero-González R, Vidal JLM, Garrido Frenich A. Fast analysis of polyphenols in royal jelly products using automated TurboFlow™-liquid chromatography-Orbitrap high resolution mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2014;97(3):17-28.

Louwers YV, Laven JSE. Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life. *Ther Adv Reprod Health*. 2020;14:2633494120911038.

Mahboobi S, Jafarnejad S, Eftekhari MH. Royal jelly does not improve markers of glycemia: A systematic review and meta-analysis of Randomized Clinical Trials. 2019;4(4):235-241.

Matsushita H, Shimizu S, Morita N, Watanabe K, Wakatsuki A. Effects of royal jelly on bone metabolism in postmenopausal women: a randomized, controlled study. *Climacteric*. 2021;24(2):164-170.

Maki PM, Weber MT. A research primer for studies of cognitive changes across the menopause transition. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*. 2021;24(4):382-388.

Makino J, Ogasawara R, Kamiya T, Hara H, Mitsugi Y, Yamaguchi E, *et al*. Royal Jelly Constituents Increase the Expression of Extracellular Superoxide Dismutase through Histone Acetylation in Monocytic THP-1 Cells. *J Nat Prod*. 2016;79(4):1137-1143.

Malkoç M, Altay DU, Alver A, Ersöz Ş, Şen TM, Kural BV, *et al*. The effects of royal jelly on the oxidant-antioxidant system in rats with N-methyl-N-nitrosourea-induced breast cancer. *Turk J Biochem*. 2017;43(2):176-183.

Maleki V, Jafari-Vayghan H, Saleh-Ghadimi S, Adibian M, Kheirouri S, Alizadeh M. Effects of Royal jelly on metabolic variables in diabetes mellitus: A systematic review. *Complementary Therapies in Medicine*. 2019;43:20-27.

Madsen TE, Sobel T, Negash S, Shrout Allen T, Stefanick ML, Manson JE, *et al*. A review of hormone and non-hormonal therapy options for the treatment of menopause. *Int J Womens Health*. 2023;15:825-836.

Martin KA, Manson JE. Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4567-4575.

Mehrnoush V, Darsareh F. Royal Jelly for Genitourinary Syndrome of Menopause: A Randomized Controlled Clinical Trial Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine 2021;1:211-215.

Mehta J, Kling JM, Manson JE. Risks, benefits, and treatment modalities of menopausal hormone therapy: current concepts. Front Endocrinol. 2021;12:564781.

Minami A, Matsushita H, Ieno D, Matsuda Y, Horii Y, Ishii A, Suzuki T. Improvement of neurological disorders in postmenopausal model rats by administration of royal jelly. Climacteric. 2016;19(6):568-573.

Mishra GD, Chung HF, Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P, et al. EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. Maturitas. 2019;123:82-88.

Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. Nature Reviews Endocrinology. 2018;14(4):199-215.

Moutsatsou P, Papoutsi Z, Kassi E, Helderling N, Zhao C, Tsiapara A, Dahlman-Wright K. Fatty Acids Derived from Royal Jelly Are Modulators of Estrogen Receptor Functions. PLoS ONE. 2010;5(12):15-24.

Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, Franco OH. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause with Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Cardiol. 2016;1(7):767-776.

Münstedt K, Bargello M, Hauenschield A. Royal Jelly Reduces the Serum Glucose Levels in Healthy Subjects. Journal of Medicinal Food. 2009;12(5):1170-1172.

Nações Unidas, 2019 Nações Unidas Perspectivas da população mundial: a revisão de 2019. Nações Unidas, Nova York (2019).

Narita Y, Nomura J, Ohta S, Inoh Y, Suzuki KM, Araki Y, et al. Royal jelly stimulates bone formation: physiologic and nutrigenomic studies with mice and cell lines. Biosci Biotechnol Biochem. 2011;70(10):2508-2514.

Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, Larson JC, Gass M, Wassertheil-Smoller S, Hays J. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. JAMA. 2005;294(2):183-93.

Okamoto I, Taniguchi Y, Kunikata T, Kohno K, Iwaki K, Ikeda M, et al. Major royal jelly protein 3 modulates immune responses in vitro and in vivo. Life Sci. 2016;73(16):2029-2045.

Omsland TK, Emaus N, Tell GS, Magnus JH, Ahmed LA, Holvik K, Meyer HE. Mortality following the first hip fracture in Norwegian women and men (1999-2008). A NOREPOS study. Bone. 2014;6(3):81-86.

Oršolić N, Jazvinščak Jembrek M. Royal Jelly: Biological Action and Health Benefits. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(11):6023.

Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, McKenzie JE. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;29(1):60-61.

Panay N, Ang SB, Cheshire R, Goldstein SR, Maki P, Nappi RE, et al. Menopause and MHT in 2024: addressing the key controversies - an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2024;27(5):441-457

Park MJ, Kim BY, Deng Y, Park HG, Choi YS, Lee KS, et al. Antioxidant capacity of major royal jelly proteins of honeybee (*Apis mellifera*) royal jelly. *J Asia-Pac Entomol*. 2020;23(2):445-448.

Pasupuleti VR, Sammugam L, Ramesh N, Gan SH. Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;1(2):595-600.

Pavlović JM. Evaluation and management of migraine in midlife women. *Menopause*. 2018;25(8):927-929.

Peacock K, Carlson K, Ketvertis KM. Menopause. [Updated 2023 Dec 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

Perianayagam MC, Oxenkrug GF, Jaber BL. Immune-modulating effects of melatonin, N-acetylserotonin, and N-acetyldopamine. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 10(1):386-393.

Pinkerton JV. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(5):446-455.

Pourmoradian S, Mahdavi R, Mobasseri M, Faramarzi E, Mobasseri M. Effects of royal jelly supplementation on glycemic control and oxidative stress factors in type 2 diabetic female: a randomized clinical trial. *Chin J Integr Med*. 2014;20(5):347-52.

Pyrzanowska J, Piechal A, Blecharz-Klin K, Joniec-Maciejak I, Graikou K, Chinou I, Widy-Tyszkiewicz E. Long-term administration of Greek Royal Jelly improves spatial memory and influences the concentration of brain neurotransmitters in naturally aged Wistar male rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014;155(1):343-351.

Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM, Vera C. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):49-53.

Ramanathan ANKG, Nair AJ, Sugunan VS. A review on Royal Jelly proteins and peptides. *J Funct Foods*. 2018;44:255-264.

- Rizki AMF, Usman AN, Raya I, Aliyah, Dirpan A, Arsyad A, *et al.* Effect of royal jelly to deal with stress oxidative in preconception women: A literature review. *Gac Sanit.* 2021;35(1):288-290.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Stefanick ML. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. *JAMA.* 2007;297(13):1465-1477.
- Roy S, Caillouette JC, Roy T, Faden JS. Vaginal pH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2004;190(5):1272-1277.
- Russell SJ, Kahn CR. Endocrine regulation of ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* setembro de 2007;8(9):681-691.
- Ryckowska K, Adach W, Janikowski K, Banach M, Bielecka-Dabrowa A. Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship? *Arch Med Sci.* 2022;19(2):458-466.
- Sarti S, Zella S. Changes in the labour market and health inequalities during the years of the recent economic downturn in Italy. *Soc Sci Res.*2016; 57:116-132.
- Šedivá M, Laho M, Kohútová L, Mojžišová A, Majtán J, Klaudivy J. 10-HDA, A Major Fatty Acid of Royal Jelly, Exhibits pH Dependent Growth-Inhibitory Activity Against Different Strains of *Paenibacillus* larvae. *Mol Basel Swit.* 2018;23(12):32-36.
- Seyyedi F, Rafiean-Kopaei M, Miraj S. Comparison of the Effects of Vaginal Royal Jelly and Vaginal Estrogen on Quality of Life, Sexual and Urinary Function in Postmenopausal Women. *J Clin Diagn Res JCDR.*2016;10(5):01-05.
- Shorey S, Ng ED. The experiences and needs of Asian women experiencing menopausal symptoms: a meta-synthesis. *Menopaus.* 2019;26(5):55-57.
- Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013.
- Sharif SN, Darsareh F. Effect of royal jelly on menopausal symptoms: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Clin Pract.* 2019;37:47-50.
- Shidfar F, Jazayeri S, Mousavi Sn, Malek M, Hosseini A fateme, KHOSHPEY B. Does Supplementation with Royal Jelly Improve Oxidative Stress and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients? *Iran J Public Health.*2015;44(6):797-803.
- Shimizu S, Matsushita H, Minami A, Kanazawa H, Suzuki T, Watanabe K, Wakatsuki A. Royal jelly does not prevent bone loss but improves bone strength in ovariectomized rats. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society.* 2018;21(6):601-606.

Shifren JL, Gass ML, NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. *Menopause*. 2014;21(10):1038-1062.

Siğ AK, Öz-Siğ Ö, Güney M. Royal jelly: a natural therapeutic? *Ortadoğu Tıp Derg*. 2019;11(3):333-341.

Signorelli SS, Neri S, Sciacchitano S, Pino LD, Costa MP, Marchese G, *et al*. Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas*. 2006;53(1):77-82.

Stankovic S, Shekari S, Huang QQ, Gardner EJ, Ivarsdottir EV, Owens ND, *et al*. Genetic links between ovarian ageing, cancer risk and de novo mutation rates. *Nature*. 2024;633(8030):608-614.

Sternfeld B, Wang H, Quesenberry Jr CP, Abrams B, Everson-Rose SA, Greendale GA, Sowers M. Physical Activity and Changes in Weight and Waist Circumference in Midlife Women: Findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *American Journal of Epidemiology*. 2004;160(9):912-922.

Stock D, Knight JA, Raboud J, Cotterchio M, Strohmaier S, Willett W, Schernhammer E. Rotating night shift work and menopausal age. *Human reproduction*. 2019;34(3):539-548.

Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(11):3975-4011.

Stute P, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, Mueck A, Pérez-López FR, Rees M. A model of care for healthy menopause and ageing: EMAS position statement. *Maturitas*. 2016;92(1):1-6.

Tandon VR, Sharma S, Mahajan A, Mahajan A, Tandon A. Menopause and sleep disorders. *J Midlife Health*. 2022;13(1):26-33.

Terada, Y.; Narukawa, M.; Watanabe, T. Specific Hydroxy Fatty Acids in Royal Jelly Activate TRPA1. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 59, n. 6, p. 2627–2635, 23 mar. 2011.

Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):489-501.

Van Voorhis BJ, Santoro N, Harlow S, Crawford SL, Randolph J. The relationship of bleeding patterns to daily reproductive hormones in women approaching menopause. *Obstet Gynecol*. 2008;112(1):101-108.

Vannuccini S, Jain V, Critchley H, Petraglia F. From menarche to menopause, heavy menstrual bleeding is the underrated compass in reproductive health. *Fertil Steril*. 2022;118(4):625-636.

Varalakshmi D, Rekha K, Mohammed R. Type 2 diabetes mellitus prevalence and associated risk factors in postmenopausal women. *Cureus*. 2024;16(5).

Weel AE, Uitterlinden AG, Westendorp IC, Burger H, Schuit SC, Hofman A, Pols HA. Estrogen receptor polymorphism predicts the onset of natural and surgical menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(9):3146-3150.

Wei W, Wei M, Kang X, Deng H, Lu Z. A novel method developed for acetylcholine detection in royal jelly by using capillary electrophoresis coupled with electrogenerated chemiluminescence based on a simple reaction. *Electrophoresis*. 2009;30(11):1949-52.

Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(1):105-11

Whitcomb BW, Purdue-Smithe AC, Szegda KL, Boutot ME, Hankinson SE, Manson JE, et al. Cigarette smoking and risk of early natural menopause. *Am J Epidemiol*. 2018;187(4):696-704.

Wright VJ, Schwartzman JD, Itinchoe R, Wittstein J. The musculoskeletal syndrome of menopause. *Climacteric*. 2024;27(5):466-472.

Woodard GA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Mackey RH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women. *Menopause N Y N*. 2011;18(4):376-84.

Zhang X, Yu Y, Sun P, Fan Z, Zhang W, Feng C. Royal jelly peptides: potential inhibitors of β -secretase in N2a/APP695swe cells. *Scientific Reports*. 2019;9(1):168.

Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, Mishra GD. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019;4(11):553-564.

Xin X xuan, Chen Y, Chen D, Xiao F, Parnell LD, Zhao J, *et al*. Supplementation with Major Royal-Jelly Proteins Increases Lifespan, Feeding, and Fecundity in *Drosophila*. *J Agric Food Chem* 2016;64(29):5803-5812.

Yakoot M, Salem A, Omar AM. Effectiveness of a herbal fórmula in women with menopausal syndrome. *Forsch Komplementarmedizin*. 2011;18(5):264-268.

Yanagita M, Kojima Y, Mori K, Yamada S, Murakami S. Osteoinductive and anti-inflammatory effect of royal jelly on periodontal ligament cells. *Biomed Res Tokyo Jpn*. 2011;32(4):285-291.

Yang M, Kuang M, Wang G, Ali I, Tang Y, Yang C, *et al.* Choline attenuates heat stress-induced oxidative injury and apoptosis in bovine mammary epithelial cells by modulating PERK/Nrf-2 signaling pathway. *Mol Immunol.* 2021;135:388-397.

Yi Y, El Khoudary SR, Buchanich JM, Miller RG, Rubinstein D, Orchard TJ, *et al.* Predictors of the age at which natural menopause occurs in women with type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) study. *Menopause.* 2021;28(7):735-740.