

TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL (TPM): FITOTERAPIA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

PREMENSTRUAL SYNDROME (PMS): PHYTOTHERAPY EVIDENCE BASED

TAINÁ DOS SANTOS¹, GISELY CRISTINY LOPES²

1. Acadêmico do curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutica, Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá, Docente do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá.

* Faculdade Ingá, Rodovia PR 317, 6114, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87035-510. prof.giselylopes@uninga.edu.br

Recebido em 07/09/2015. Aceito para publicação em 14/11/2015

RESUMO

A Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (TPM) é um conjunto de sinais e sintomas que ocorrem ciclicamente relacionados com a menstruação, apresentando intensidade suficiente para interferir na vida social e profissional de muitas mulheres. Atualmente a TPM vem sendo muito estudada, bem como a Ansiedade, a qual é o sintoma mais comum desta Síndrome. O presente estudo tem como objetivo rever a literatura sobre o uso de fitoterápicos na TPM sob o enfoque da Fitoterapia Científica, como recurso terapêutico no alívio dos sintomas físicos e emocionais. O levantamento bibliográfico foi conduzido a partir de artigos publicados sobre o assunto nos bancos de dados online e em livros de Fitoterapia. Foram selecionados 69 referências abordando o tema proposto. Assim, verificou-se que a Fitoterapia é um método seguro para o tratamento, alívio e melhora da qualidade de vida das mulheres que sofrem de TPM.

PALAVRAS-CHAVE: Tensão pré-menstrual, fitoterapia, plantas medicinais.

ABSTRACT

The Premenstrual syndrome (PMS) is a set of signs and symptoms that occur cyclically related to menstruation, with enough intensity to interfere with the social and professional lives of many women. Currently the PMS has been much studied, well as the anxiety, which is the most common symptom of this syndrome. This study aims to review the literature on the use of Herbal Medicines in PMS with a focus on Phytotherapy science-based, as a therapeutic resource for relieving physical and emotional symptoms of PMS. The literature review was conducted from articles published on the subject in online databases and phytotherapeutic books. We selected 69 references covering the theme. Thus, it was found that the herbal medicine is a safe method for the treatment, alleviation and improvement in quality of life of women suffering from PMS.

KEYWORDS: Premenstrual syndrome, phytotherapy, medicinal plants.

1. INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são utilizadas pelo homem na prevenção e no tratamento de diversas doenças, desde a antiguidade aos tempos modernos. As propriedades terapêuticas de determinadas plantas foram descobertas e propagadas pelas gerações, por meio da observação e da experimentação pelos povos primitivos, fazendo parte da cultura popular¹. Os principais produtos ativos com propriedades medicinais são oriundos, principalmente, do metabolismo secundário vegetal². De fato, as plantas são reconhecidas por sua habilidade em produzir uma grande variedade de metabolitos secundários e pelo seu uso na medicina popular para tratamento de uma ampla gama de doenças³.

As oportunidades para a identificação de produtos com possível utilização farmacêutica aumentam com a diversidade das espécies. Ao se considerar a perspectiva de obtenção de novos medicamentos, a indústria farmacêutica na busca de moléculas biologicamente ativas tem levado em consideração estudos etnofarmacológicos, considerando o fato que a seleção de espécies vegetais para a pesquisa e desenvolvimento, baseada na alegação de um dado efeito terapêutico em humanos pode constituir-se num valioso atalho para a descoberta de novos agentes terapêuticos, visto que o uso tradicional pode ser encarado como uma pré-triagem quanto à utilidade terapêutica da espécie vegetal⁴.

Assim, os cientistas reconhecem que as matas, especialmente no Brasil e América Latina, guardam o segredo da cura de muitas enfermidades. As plantas constituem um verdadeiro tesouro verde: carregam complexos coquetéis, denominados princípios ativos, preparados pela engenharia química da natureza em milhões de anos de eventos e testes evolutivos. O controle e o conhecimento desse tesouro são hoje motivo da cobiça desde o curandeiro que comercializa folhas na praça até os grandes laboratórios farmacêuticos⁵.

Atualmente percebe-se um fenômeno surpreendente,

a busca e intensificação do uso de plantas pela população, com fins medicinais. Neste contexto, o mercado de fitoterápico vem crescendo muito últimos.

Relatos de literatura sugerem que, quando utilizados de maneira adequada, os medicamentos fitoterápicos apresentam efeitos terapêuticos, às vezes, superiores aos medicamentos convencionais, com efeitos colaterais minimizados. No entanto, a utilização inadequada dos fitoterápicos, como a automedicação, o uso irracional, pode trazer uma série de efeitos colaterais, entre eles estão reações alérgicas, efeitos tóxicos graves em vários órgãos e até mesmo desenvolvimento de certos tipos de câncer. Estudos mostram que 4% das causas de internação de pacientes em hospitais da Coréia do Sul ocorrem devido ao uso abusivo de plantas medicinais⁶.

Dessa forma, compreende-se a necessidade de validar as pesquisas com plantas medicinais, corroborando os dados etnofarmacológicos, buscando consolidar a fitoterapia científica, baseada no uso de medicamentos fitoterápicos com eficácia, segurança e qualidade.

Neste contexto, este manuscrito tem como objetivo realizar uma investigação sistemática dos fitoterápicos que fazem parte do arsenal terapêutico utilizado para o tratamento da tensão pré-menstrual, buscando desenvolver um referencial teórico sobre o assunto.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada através de revisão bibliográfica com artigos nacionais e internacionais obtidos das bases de dados BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde), PUBMED (Us National Library of Medicine), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SCIELO (Scientific Electronic Library), com o intuito de realizar uma análise interpretativa sobre o uso racional de fitoterápicos na tensão pré-menstrual (TPM).

3. DESENVOLVIMENTO

Síndrome da tensão pré-menstrual

Atingido mulheres em todo o mundo a síndrome pré-menstrual (SPM), também conhecida como tensão pré-menstrual (TPM) é um incômodo para a maioria das mulheres em fase reprodutiva. A TPM está relacionada a alterações físicas e psíquicas, que comprometem a vida social, profissional e familiar das mulheres acometidas por ela⁷. Segundo Silva⁸, cerca de 70% das mulheres possui sintomas físicos e emocionais relacionados à TPM, com maior ou menor intensidade.

Os sintomas da TPM surgem entre 10 a 14 dias antes da menstruação, desaparecendo no início do fluxo menstrual. Foram catalogados mais de 150 sintomas, relacionados de maneira variada e inconstante com esta síndrome, entre eles: ansiedade, irritabilidade ou tensão

nervosa, edema, dores abdominais, mastalgia, ganho de peso, cefaleia, aumento de apetite, fadiga, palpitação e tremores, além disso há relatos de quadro depressivos, associados a episódios de insônia, choro fácil, esquecimento e confusão⁷.

A TPM apresenta-se de forma bastante semelhante a depressão atípica, ou seja, com humor deprimido, reações excessivas, hiperinsônia, aumento do apetite com predileção por carboidratos, fadiga, sensibilidade à rejeição, ansiedade e irritabilidade. Além disso, outra evidência a favor da associação entre TPM e transtornos depressivos é o fato de que um dos tratamentos mais efetivos para controle dos sintomas pré-menstruais são alguns medicamentos relacionados há sintomas depressivos^{9,10}.

Segundo Souza¹¹, os principais fatos responsáveis pelas alterações do humor durante esta fase, estão relacionados a 3 fatores principais: (1) a própria menstruação que já interfere no humor e bem-estar feminino na fase pré-menstrual, assim como durante a fase da menstruação; (2) as alterações do ciclo hormonal, que produzindo variabilidade cíclica em certos aspectos no funcionamento do sistema nervoso central; (3) a vulnerabilidade de algumas mulheres, que responde de forma desproporcionada, física e emocionalmente a agentes adversos.

No entanto, existem evidências de que as mudanças de humor, frequentemente encontradas na TPM, estão ligadas a alterações cíclicas da atividade serotoninérgica (atividade que é responsável pelo humor e apetite) do sistema nervoso central, e os desejos alimentares pré-menstruais seriam manifestações destas alterações. Algumas pesquisas sobre as causas da TPM mostram complexos mecanismos envolvendo hormônios ovarianos, opióides endógenos, neurotransmissores, prostaglandinas, sistema nervoso autônomo, sistema endócrino, entre outros^{12,13}.

De acordo com a literatura, a etiologia da Síndrome da Tensão Pré-Menstrual, tem natureza desconhecida¹⁴. No entanto alguns autores, referem-se que um ou mais fatores responsáveis pela sintomatologia sejam produzidos pelo corpo lúteo e, que regredem após os níveis de progesterona e estrogênio alcançarem suas concentrações na fase folicular, no final da fase lútea¹⁵.

De acordo com Halbreich¹⁶, não foi constatado anormalidades nos níveis hormonais (FSH, LH, estrogênios, progesterona, prolactina ou testosterona) entre mulheres que apresentam ou não sintomas da TPM. Os níveis de estrogênio aumentam nas três primeiras semanas do ciclo, assim como aumentam também as endorfinas fisiológicas. Esse aumento é potencializado pelo aumento do hormônio progesterona seguido da ovulação. Além de sua contribuição para a sensação de bem-estar, as endorfinas também aumentam as sensações de fadiga queixadas por mulheres com TPM^{16,17}.

Mulheres que apresentam sintomatologia mais severa podem ser caracterizadas como portadoras de Distúrbios Disfóricos Pré-Menstruais (DDPM). Estudos relatam que estes sintomas são resultantes da interação entre os neurotransmissores do sistema nervoso central, e os hormônios produzidos durante o ciclo menstrual, levando a sintomas severos a semana antes da menstruação, minimizam ou desaparecem no início do sangramento menstrual¹³.

Considerações sobre o uso de fitoterápicos na TPM

Cimicifuga racemosa (L.) Nutt.

Cimicifuga racemosa (L.) Nutt (Figura 1), é conhecida popularmente como “black cohosh”, pertence à família da Ranunculaceae, é nativa do Canadá e dos EUA, sendo utilizada popularmente para aliviar sintomas de tensão pré-menstrual e menopausa¹⁸.

As partes da planta utilizadas popularmente são os rizomas e raízes¹⁹. Seu estudo etnofarmacológico, corroborou seu uso popular, e atualmente, emprega-se como princípios ativo o extrato etanólico e/ou isopropanólico na proporção de 40 a 60% em relação à droga vegetal²⁰.

Com relação ao conteúdo químico avaliado até o momento, o extrato padronizado corresponde a uma mistura complexa, onde foram identificados: ésteres dos ácidos hidroxicinâmicos, com os ácidos fukúico, piscídico, além de ácidos caféicos, ferúlico e isoferúlico²¹; triterpenos cicloanostâmicos, denominados cimiracemosídeos²²; e triterpenos derivados do cicloartanol, livres ou na forma de heterosídeos²³.

Relatos de literatura, sugerem que as substâncias biologicamente ativas, acteol, acetilacteol, 26-desoxiacteol, cimigenol e derivados, acteína, 26-desoxiacteína, cimicifugosídeo, cimiracemosídeo, desoxiacteína, o-acetil-shengmanol, actaeopóxido, o-acetilcimigenol e 27-desoxiacteína²⁴⁻²⁶, estejam envolvidas na atividade farmacológica, que indicam seu uso em distúrbios da menopausa e pré-menstruais, dismenorrea e espasmos uterinos^{25,27}.

De acordo com pesquisa realizada no Pubmed, utilizando o termo “*Cimicifuga racemosa*”, foram encontrados 586 artigos. No Brasil, esta planta faz parte da composição de vários medicamentos fitoterápicos como A-plause® (Marjan Farma), *Cimicifuga Herbarium* (Herbarium Laboratório Botânico), Clifemin (Herbarium Laboratório Botânico), entre outros, registrados para tratamento de sintomas do climatério e TPM.

O efeito terapêutico geralmente é mais nítido após duas semanas de uso do medicamento, apresentando o efeito máximo dentro de oito semanas. Devido ao seu efeito sobre o hormônio luteinizante (LH), é contraindicada em crianças e adolescentes menores que 18 anos, durante a gravidez e lactação. Estudos sugerem que em doses elevadas podem ocorrer, náuseas, vômitos, verti-

gens, transtornos visuais e nervosos²⁸.



Figura 1. Flores de *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt, popularmente conhecida como “black cohosh”. Fonte: Página do My Wild Flowers¹.

Vitex agnus-castus

Vitex agnus-castus L. (Verbenaceae) (Figura 2), é originalmente nativa do Mediterrâneo, sendo popularmente conhecida como agno-casto, árvore-da-castidade, alecrim-de-angola, cordeiro-casto, flor-da-castidade. O nome *Vitex* é derivado do latim “vitiium”, que significa trançado, entrelaçado. Possui porte arbustivo, entre 1 e 6 m de altura, com ramos quadrangulares, cinzentos, tomentosos²⁹.

A parte utilizada são as folhas e os frutos, que se utiliza popularmente na forma de chá para o tratamento da TPM, menopausa e como anafrodisíaco³⁰. A espécie conta com inúmeros relatos de literatura que sugerem sua ação normalizadora e balanceadora (estrógeno-progesterona) benéfica no tratamento da menstruação irregular e dolorosa, infertilidade, síndrome pré-menstrual e endometriose³¹⁻³⁸. Estudos *in vitro* comprovaram seu efeito dopaminérgico e outras ações farmacológicas via receptores opióides³⁹. Os princípios ativos desta planta são os óleos essenciais (monoterpenos e sesquiterpenos), flavonoides (incluindo aacasticina) e glicosídeos iridoides (incluindo aucubina e agnosídeo)⁴⁰⁻⁴².

Agnus castus inibe a liberação do Hormônio Folículo Estimulante (FSH), e estimula a liberação do Hormônio Luteinizante (LH), levando a um aumento indireto de progesterona, normalizando os níveis de prolactina⁴³. Esse efeito pode ser causado por componentes diterpe-

¹ Em nota de rodapé: Disponível em:

<<http://www.mywildflowers.com/detail.asp?photo=2011/mtr137#.Ve2S5DZRHIU>> Acesso em ago. 2015.

nos, presentes no seu extrato. Estes compostos manifestam suas ações dopaminérgicas ligando-se ao receptor DA2 presentes no hipotálamo e hipófise anterior⁴⁴⁻⁴⁶. Além disso, outros constituintes além dos diterpenoides parecem agir nos receptores opioides μ , δ , e na elevação sérica da beta-endorfina⁴⁷. Já os flavonoides neuroativos podem modular os distúrbios de humor⁴⁸. Outros efeitos endócrinos parecem estar relacionados com o aumento da produção de progesterona e com a formação do corpo lúteo⁴⁹. Os principais ativos aucubina e agno-sídeos inibem a lactação. Além disso, a droga reprime a liberação de prolactina e melhora os sintomas da TPM^{50,51}.

Agnus castus é contra-indicado na gravidez e para mulheres que estão amamentando. Deve ser evitado em pacientes em uso de hormônios sexuais exógenos, incluindo os contraceptivos orais. Ocasionalmente, a ingestão de Agnus castus pode ocasionar erupções cutâneas, dor de cabeça, e distúrbios gastrointestinais. Devido aos efeitos dopaminérgicos de Agnus castus, uma diminuição mútua do efeito pode ocorrer no caso de ingestão de antagonistas dos receptores da dopamina⁵².



Figura 2. Flores de *Vitex agnus-castus* L., popularmente conhecida como árvore-da-castidade, alecrim-de-angola, cordeiro-casto, flor-da-castidade. Fonte: Página do Dallas Garden Buzz².

Óleo de Prímula

O óleo de prímula é obtido a partir das sementes de *Oenothera biennis* L. (Onagraceae) (Figura 3), conhecida como prímula ou “evening primrose” = estrela do entardecer. Este nome provém da característica de suas flores abrirem ao entardecer⁵³.

A planta é nativa da América do Norte e foi introduzida na Europa no século XVIII, como planta ornamental. Os índios americanos usavam-na como alimento e da

raiz, folhas, flores e caules preparavam infusões e extratos, tendo ação emoliente, sedativa (tosse), estimulante da circulação sanguínea, além de nutriente capilar⁵⁴.

O principal constituinte do óleo de prímula é o ácido gama-linolênico (GLA)^{55,56}. Os metabólitos do ácido gama-linolênico (GLA) são precursores de pequenas moléculas biologicamente ativas (eucanoides como PG, leucotrienos e outros derivados), que regulam características da atividade celular. O GLA apresenta diversas funções no organismo, sendo a principal delas a regulação da síntese de prostaglandinas⁵⁷.

No organismo, o GLA é facilmente convertido a prostaglandinas da série E1 (existem também da série E2 e E3). As prostaglandinas de série E1 (PGE1) são substâncias tipo hormônios com propriedades anti-inflamatória, que exercem efeito regulador dos hormônios sexuais femininos, estrógenos, progesterona e prolactina⁵⁸⁻⁶⁰.

Níveis baixos de GLA e de seus metabólitos resultam em uma redução dos níveis de PGE1 e levam a uma exagerada resposta do organismo à prolactina. O aumento na formação de PGE1 desliga o efeito periférico da prolactina, que poderia ser efeito do GLA sobre os receptores de membrana e sobre a produção de eucanoides e PG1. Quando a transformação do ácido linolênico para GLA está bloqueada ou diminuída, há um aumento na formação de ácido aracdônico e seus metabólitos pró-inflamatórios. Os precursores de PG, principalmente o GLA, influenciam na regulação de hormônios sexuais femininos e influenciam na liberação de neurotransmissores cerebrais⁶¹.



Figura 3. Flores de *Oenothera biennis* L., popularmente conhecida como prímula (Foto: Eva Bauer).

² Em nota de rodapé: Disponível em: <<http://dallasgardenbuzz.com/2013/06/15/vitex-agnus-castus>> Acesso em ago. 2015.

Os principais sintomas da tensão pré-menstrual (TPM) como irritabilidade, dores de cabeça, inchaço de seios, dores e inchaços abdominais, edema e ganho de peso estão relacionados a alterações no metabolismo de prostaglandinas. Portanto, a ingestão de alimentos ricos em GLA, como o óleo de prímula, auxilia na regulação do metabolismo das prostaglandinas, atenuando os sintomas da tensão pré-menstrual⁶¹.

O óleo das sementes de prímula é utilizado em mais de 30 países como um suplemento nutricional, contribuindo para uma boa qualidade de vida⁶².

***Borago officinalis* L.**

Borago officinalis, L. (Figura 4), pertence à família Boraginaceae, tem origem no mediterrâneo e sul da Europa, mas está aclimatada em várias partes do mundo⁶³. A parte utilizada na medicina tradicional é o óleo, extraído a partir das sementes. O óleo de Borragem é rico em ácido gama-linolênico (GLA)⁶⁴⁻⁶⁶, que desempenha papel importante na síntese de prostaglandinas, as quais apresentam propriedades anti-inflamatórias e imunorreguladoras^{67,68}. Vários relatos de literatura, sugerem seu uso como auxiliar no tratamento dos sintomas da Síndrome da Tensão Pré-Menstrual, principalmente a mastalgia cíclica (dor mamária)⁶⁵. Além desta indicação, estudos sugerem seu uso no tratamento de eczema atópico⁶⁹.

Os mecanismos de ação são os mesmos descritos para o óleo de prímula⁵⁸.



Figura 4. Flores de *Borago officinalis*, L., popularmente conhecida como borragem. Fonte: Página do Higglely Garden³.

³ Em nota de rodapé: Disponível em: <<http://higglelygarden.com/2015/01/16/borago-officinalis-borago/>> Acesso em ago. 2015.

4. CONCLUSÃO

A TPM é uma síndrome comum em mulheres na fase reprodutiva. No estudo conduzido, os aspectos emocionais relatados na fase pré-menstrual foram a predominância dos sintomas de irritabilidade e ansiedade. Já quanto aos sintomas físicos, foram dores de cabeça, cólicas e mamas inchadas e doloridas.

A elaboração deste estudo reforçou a importância dos fitoterápicos na abordagem farmacológica desta síndrome, e corroborou os relatos populares de utilização das plantas medicinais em distúrbios femininos.

Atualmente não há um consenso para tratar a TPM, ou seja, não existe um tratamento específico, já que os sintomas variam muito de intensidade para cada.

Neste contexto os medicamentos fitoterápicos assumem relevância. O crescimento em escala mundial do uso de diferentes extratos vegetais permitiu concretizar em vários países uma legislação adequada para a inserção da fitoterapia nos sistemas oficiais de saúde, regulamentando e validando essa prática milenar de saúde, reconhecendo-a como uma verdadeira opção terapêutica para o profissional de saúde.

A Fitoterapia tem sido reconhecida mundialmente como um tratamento aceitável na síndrome da tensão pré-menstrual, por inúmeros profissionais de saúde. Os medicamentos fitoterápicos utilizados no arsenal terapêutico apresentam segurança e eficiência, no alívio das dores provocadas pelas cólicas e melhora os sintomas como irritabilidade. Além de apresentarem menos efeitos colaterais relacionados. No entanto, fitoterápicos não devem ser utilizados abusivamente e sem a orientação de um profissional da saúde, pois sempre existem os riscos associados.

Neste sentido, os profissionais de saúde devem conhecer e se qualificarem para esta prática consolidada cientificamente.

REFERÊNCIAS

- [1]. Turolla MSdR, Nascimento EdS. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 2006; 42:289-306.
- [2]. Tomazzoni MIR, Negrelle RB, *et al.* Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêutica. Texto & Contexto – Enfermagem. 2006; 15: 115-21.
- [3]. Baker JT, Borris RP, *et al.* Natural product drug discovery and development: new perspectives on international collaboration. J Nat Prod. 1995; 58(9): 1325-57.
- [4]. Manzali de Sa I, Elisabetsky E. Medical knowledge exchanges between Brazil and Portugal: an ethnopharmacological perspective. J Ethnopharmacol. 2012; 142(3):762-8.
- [5]. Graz B, Elisabetsky E, *et al.* Beyond the myth of expensive clinical study: assessment of traditional medicines. J Ethnopharmacol. 2007; 113(3):382-6.
- [6]. Dalen JE. Conventional and "unconventional" medicine: can they be integrated?, Arch Intern Med. 1998;

- 158(20):2179-81.
- [7]. Campagne DM, Campagne G. The premenstrual syndrome revisited. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2007; 130(1): 4-17.
- [8]. Silva CMLd, Gigante DP, *et al.* Estudo populacional de síndrome pré-menstrual. *Revista de Saúde Pública*. 2006; 40: 47-56.
- [9]. Cheniaux E. Tratamento da disforia pré-menstrual com antidepressivos: revisão dos ensaios clínicos controlados. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2006; 55:142-7
- [10]. Cascade E, Kalali AH, *et al.* Antidepressant prescribing by specialty and treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry*. 2008; 5(12):14-15.
- [11]. Souza EGV, Ramos MG, *et al.* Neuropsychological performance and menstrual cycle: a literature review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*. 2012; 34:5-12.
- [12]. Nevatte TP, O'Brien M, *et al.* ISPMDD consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*. 2013; 16(4):279-91.
- [13]. Halbreich U. Selective serotonin reuptake inhibitors and initial oral contraceptives for the treatment of PMDD: effective but not enough. *CNS Spectr*. 2008; 13(7):566-72.
- [14]. Muramatsu CH, Vieira OCS, *et al.* Consequências da síndrome da tensão pré-menstrual na vida da mulher. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2001; 35:205-13.
- [15]. Hara C. Síndrome Arq Bras Med. 1995; 69(11):577-82.
- [16]. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 3:55-99.
- [17]. Halbreich, U. Women's reproductive related disorders (RRDs). *J Affect Disord*. 2010; 122(1-2):10-13.
- [18]. Silva AG, Brandão AB, *et al.* Avanços na elucidação dos mecanismos de ação de *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. nos sintomas do climatério. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2009; 11:455-64.
- [19]. World Health Organization-WHO. *Rhizoma cimicifugae racemosae*. In: WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva: WHO. 2002; 2:55-65.
- [20]. Lude S, Torok M, *et al.* Hepatic effects of *Cimicifuga racemosa* extract in vivo and in vitro. *Cell Mol Life Sci*. 2007; 64(21):2848-57.
- [21]. Chan BY, Lau YS, *et al.* Ethanolic extract of *Actaea racemosa* (black cohosh) potentiates bone nodule formation in MC3T3-E1 preosteoblast cells. *Bone*. 2008; 43(3):567-73.
- [22]. Chen SN, Fabricant DS, *et al.* Cimicifugosides I-P, new 9,19-cyclolanostane triterpene glycosides from *Cimicifuga racemosa*. *J Nat Prod*. 2002; 65(10):1391-7.
- [23]. Tsukamoto S, Aburatani M, *et al.* Isolation of CYP3A4 Inhibitors from the Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*). *Evid Based Complement Alternat Med*. 2005; 2(2):223-6.
- [24]. Bolle P, Mastrangelo S, *et al.* Estrogen-like effect of a *Cimicifuga racemosa* extract sub-fraction as assessed by in vivo, ex vivo and in vitro assays. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007; 107(3-5):262-9.
- [25]. Ben-Arye E, Oren A, *et al.* [Herbal medicine in women's life cycle]. *Harefuah*. 2006; 145(10):738-42.
- [26]. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: A systematic review of its efficacy. *Pharmacological Research*. 2008; 58(1):8-14
- [27]. Dante G, Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2011; 32(1):42-51.
- [28]. Borrelli F, Izzo AA, *et al.* Pharmacological effects of *Cimicifuga racemosa*. *Life Sciences*. 2003; 73(10):1215-9.
- [29]. Ambrosini A, Di Lorenzo C, *et al.* Use of *Vitex agnus-castus* in migrainous women with premenstrual syndrome: an open-label clinical observation. *Acta Neurol Belg*. 2013; 113(1):25-29.
- [30]. Dalton ME. *Agnus castus* fruit extract was an effective and well-tolerated treatment for premenstrual syndrome." *Evidence-based Obstetrics & Gynecology*. 2001; 3(3):144-5.
- [31]. Momoeda M, Sasaki H, *et al.* Efficacy and safety of *Vitex agnus-castus* extract for treatment of premenstrual syndrome in Japanese patients: a prospective, open-label study. *Adv Ther*. 2014; 31(3):362-73.
- [32]. He Z, Chen R, *et al.* Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: A prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas*. 2009; 63(1):99-103.
- [33]. Lauritzen CH, Reuter HD, *et al.* Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus* controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine*. 1993; 4(3):183-189.
- [34]. van Die MD, Burger HG, *et al.* *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013; 79(7):562-75.
- [35]. Wuttke W, Jarry H, *et al.* Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) – Pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine*. 2003; 10(4):348-57.
- [36]. Zamani M, Neghab N, *et al.* Therapeutic effect of *Vitex agnus castus* in patients with premenstrual syndrome." *Acta Med Iran*. 2012; 50(2):101-6.
- [37]. Prilepskaya VN, Ledina AV, *et al.* *Vitex agnus castus*: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas*. 2006; 55(Suppl)1:S55-S63
- [38]. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with *agnus castus* fruit extract: prospective, randomized, placebo controlled study. *Bmj*. 2001; 322(7279):134-7.
- [39]. Meier B, Berger D, *et al.* Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomedicine*. 2000; 7(5):373-81.
- [40]. Chen S.-N, Friesen JB, *et al.* Phytoconstituents from *Vitex agnus-castus* fruits. *Fitoterapia*. 2011; 82(4):528-33.
- [41]. Liu J, Burdette JE, *et al.* "Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of *Vitex agnus-castus* L. (chaste-berry). *Phytomedicine*. 2004; 11(1):18-23.
- [42]. Mari A, Montoro P, *et al.* Liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of chemical markers and principal component analysis of *Vitex agnus-castus* L. fruits (Verbenaceae) and derived food supplements. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2012; 70:224-30.
- [43]. Tamagno, G. (2009). "Are changes of prolactin levels the effectors of *vitex agnus castus* beneficial effects on the pre-menstrual syndrome?" *Maturitas* 63(4): 369.

- [44]. Carmichael AR. Can Vitex Agnus Castus be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008; 5(3):247-50.
- [45]. Daniele C, Thompson Coon J, *et al.* Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. *Drug Saf.* 2005; 28(4): 319-32.
- [46]. Tesch BJ. Herbs commonly used by women: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188(5 Suppl):S44-55.
- [47]. Webster DE, He Y, *et al.* Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus L. *Biochem Pharmacol.* 2011; 81(1):170-7.
- [48]. Berger D, Schaffner W, *et al.* Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet.* 2000; 264(3):150-3.
- [49]. Dugoua JJ, Seely D, *et al.* Safety and efficacy of chastetree (Vitex agnus-castus) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol.* 2008; 15(1):18.
- [50]. Meczekalski B, Czyzyk A. [Vitex Agnus Castus in the treatment of hyperprolactinemia and menstrual disorders - a case report]. *Pol Merkur Lekarski.* 2015; 39(229):43-46.
- [51]. Milewicz A, Gejdel E, *et al.* [Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study]. *Arzneimittelforschung.* 1993; 43(7):752-6.
- [52]. Schellenberg R, Zimmermann C, *et al.* Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. *Phytomedicine.* 2006; 19(14):1325-31.
- [53]. Budeiri D, Li Wan Po A, *et al.* Is evening primrose oil of value in the treatment of premenstrual syndrome?. *Controlled Clinical Trials.* 1996; 17(1):60-8.
- [54]. De La Cruz JP, Quintero L, *et al.* Antioxidant potential of evening primrose oil administration in hyperlipemic rabbits. *Life Sciences.* 1999; 65(5):543-55.
- [55]. Christie WW. The analysis of evening primrose oil. *Industrial Crops and Products.* 1999; 10(2):73-83.
- [56]. Court WA, Hendel JG, *et al.* Determination of the fatty acids and oil content of evening primrose (*Oenothera biennis* L.). *Food Research International.* 1993; 26(3):181-6.
- [57]. Ghasemnezhad A, Honermeier B. Seed yield, oil content and fatty acid composition of *Oenothera biennis* L. affected by harvest date and harvest method. *Industrial Crops and Products.* 2007; 25(3):274-81.
- [58]. Horrobin DF. Nutritional and medical importance of gamma-linolenic acid. *Progress in Lipid Research.* 1992; 31(2):163-94.
- [59]. Horrobin DF, Manku MS. Premenstrual syndrome and premenstrual breast pain (cyclical mastalgia): Disorders of essential fatty acid (EFA) metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 1989; 37(4):255-61.
- [60]. Montserrat-de la Paz S, Fernández-Arche MA, *et al.* Phytochemical characterization of potential nutraceutical ingredients from Evening Primrose oil (*Oenothera biennis* L.). *Phytochemistry Letters.* 2014; 8:158-62.
- [61]. Qureshi S, Sultan N. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs versus oil of evening primrose in the treatment of mastalgia. *The Surgeon.* 2005; 3(1):7-10.
- [62]. Rezapour-Firouzi S, Arefhosseini SR, *et al.* Alteration of delta-6-desaturase (FADS2), secretory phospholipase-A2 (sPLA2) enzymes by Hot-nature diet with co-supplemented hemp seed, evening primrose oils intervention in multiple sclerosis patients. *Complementary Therapies in Medicine.* 2015; 23(5):652-7.
- [63]. Rodrigues R, Costa I, *et al.* "Development and characterization of evening primrose (*Oenothera biennis*) oil nanoemulsions." *Revista Brasileira de Farmacognosia.*
- [64]. Stevinson C, Ernst E. Complementary/alternative therapies for premenstrual syndrome: A systematic review of randomized controlled trials." *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2001; 185(1):227-35.
- [65]. Zemmouri H, Ammar A, *et al.* Chemical composition and antioxidant activity of *Borago officinalis* L. leaf extract growing in Algeria. *Arabian Journal of Chemistry.* 2003.
- [66]. Tyystjärvi PSE. Stearidonic and -linolenic acid contents of common borage leaves. *Phytochemistry.* 1993; 33(5):1029-32.
- [67]. López-Martínez JC, Campra-Madrid P, *et al.* -Linolenic acid enrichment from *Borago officinalis* and *Echium fastuosum* seed oils and fatty acids by low temperature crystallization. *Journal of Bioscience and Bioengineering.* 2004; 97(5):294-8.
- [68]. Guil-Guerrero JL, Rincón-Cervera MA, *et al.* New seed oils of Boraginaceae rich in stearidonic and gamma-linolenic acids from the Maghreb region. *Journal of Food Composition and Analysis.* 2013; 31(1):20-3.
- [69]. Guil-Guerrero JL, García-Maroto F, *et al.* Gamma-linolenic acid from fourteen boraginaceae species. *Industrial Crops and Products.* 2003; 18(1):85-9.
- [70]. Gilani AH, Bashir S, *et al.* Pharmacological basis for the use of *Borago officinalis* in gastrointestinal, respiratory and cardiovascular disorders. *Journal of Ethnopharmacology.* 2007; 114(3):393-9.