

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

MENOPAUSA:
O PAPEL DOS
FITOESTROGÉNEOS

Maria Madalena Brito Soares Machado

2003/2004



ÍNDICE

Página

1. Lista de Abreviaturas.....	1
2. Resumo.....	2
3. Introdução.....	4
4. O Ciclo Menstrual e a Acção do Estradiol.....	5
5. Conceito de Menopausa.....	6
6. Sintomatologia da Menopausa.....	8
7. Consequências da Menopausa.....	10
7.1. Osteoporose	10
7.2. Doenças Cardiovasculares.....	11
7.3. Obesidade.....	12
7.4. Hipertensão Arterial.....	13
7.5. Alterações do Sistema Nervoso Central.....	13
7.6. Carcinomas.....	14
7.7. Distúrbios da Tiróide.....	14
7.8. Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS).....	14
8. Terapêutica na Menopausa.....	15
8.1. Terapêutica Hormonal de Substituição (THS)	15
8.1.1. Benefícios da THS.....	16
8.1.2. Desvantagens da THS.....	16
8.1.3. Contra-indicações da THS.....	17
8.2. Terapêutica Nutricional.....	17
8.2.1. Os Fitoestrogéneos.....	17
8.2.1.1. Tipos e Actuação dos Fitoestrogéneos.....	18

8.2.1.2.	Factores que Influenciam a Acção dos Fitoestrogéneos.....	21
8.2.1.3.	Efeitos Benéficos dos Fitoestrogéneos.....	21
8.2.1.3.1.	Carcinomas.....	21
8.2.1.3.2.	Sintomas Vasomotores.....	22
8.2.1.3.3.	Alterações do Perfil Lipídico e Doenças Cardiovasculares.....	23
8.2.1.3.4.	Osteoporose.....	25
8.2.1.3.5.	Sistema Nervoso Central.....	27
8.2.1.3.6.	Composição Corporal.....	27
8.2.1.3.7.	Alterações da Tiróide.....	27
8.2.1.4.	Controvérsias dos Fitoestrogéneos.....	28
8.2.1.4.1.	Sintomas da Menopausa.....	28
8.2.1.4.2.	Perfil Lipídico e Doenças Cardiovasculares.....	28
8.2.1.4.3.	Carcinomas.....	29
8.2.1.4.4.	Sistema Nervoso Central.....	30
8.2.1.4.5.	Osteoporose.....	30
8.2.2.	Precauções no Consumo de Fitoestrogéneos.....	30
8.2.3.	Fontes Alimentares, Formas e Doses Recomendadas.....	31
8.3.	Outras Recomendações.....	34
9.	Análise Crítica.....	35
10.	Conclusões.....	37
11.	Bibliografia.....	39

1. LISTA DE ABREVIATURAS

AVC: Acidente Vascular Cerebral

DCV: Doença Cardiovascular

FOS: Frutooligossacarídeos

FSH: Follicle-Stimulating Hormone

HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol

HERS: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study

HTA: Hipertensão Arterial

JPHC: Japan Public Health Center

LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterol

LH: Luteinizing Hormone

ROS: Reactive Oxygen Species

SAOS: Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator

SNC: Sistema Nervoso Central

SOPHIA: Soy and Postmenopausal Health in Aging

THS: Terapêutica Hormonal de Substituição

VCT: Valor Calórico Total

WHI: Women's Health Initiative

WHR: Waist-to-Hip Ratio

2. RESUMO

A menopausa é a fase da vida da mulher que marca a transição da idade reprodutiva para a não reprodutiva. É o cessar das menstruações espontâneas, em virtude de haver uma perda progressiva da função dos ovários, que deixam de libertar mensalmente óvulos, sendo os estrogéneos segregados em muito menor quantidade. Estas alterações hormonais dão origem a vários sintomas (vasomotores, psíquicos, urogenitais, cardiovasculares, metabólicos e ósseos), aumentam o risco de osteoporose, doenças cardiovasculares (DCV) e alguns tipos de carcinomas (útero, mama e cólon).

Estudos comprovam que a Terapêutica Hormonal de Substituição (THS) permite, na maioria dos casos, atenuar a sintomatologia, reduzindo em cerca de 40% o risco de doença cardíaca e, em cerca de 30%, o risco de fracturas ósseas devidas à osteoporose.

O efeito secundário da THS mais preocupante é o aumento do risco do carcinoma do endométrio. No entanto, parece que o risco diminui quando a terapêutica consiste numa combinação de esterogéneos-progesterona.

Caso a mulher não opte pela THS, ou se esta for contra-indicada, então deverá considerar outras alternativas de modo a minimizar as complicações relacionadas com a menopausa.

É de salientar o papel positivo que a intervenção nutricional parece exercer neste período da vida, e também nos anos que a precedem, atenuando ou prevenindo alguns sintomas característicos da menopausa. Alguns cuidados nutricionais tais como, a utilização de fitoestrogéneos, deverão fazer parte de um programa alimentar destas mulheres. O seu consumo poderá ajudar a prevenir a sintomatologia relacionada com a menopausa.

Alguns estudos têm demonstrado que as mulheres que ingerem diariamente cerca de 62mg de fitoestrogêneos, particularmente as isoflavonas dos produtos de soja, têm menos sintomatologia característica da menopausa e menor percentagem de carcinomas da mama, endométrio e ovário. O mesmo se verifica em estudos com mulheres Asiáticas que têm uma alimentação rica em isoflavonas de soja.

3. INTRODUÇÃO

Actualmente, a esperança de vida da mulher aproxima-se dos 80 anos, o que faz ultrapassar a do homem em cerca de 7 anos.¹ É sabido que o aumento da esperança média de vida e a diminuição da mortalidade têm contribuído para um envelhecimento global da população.² Como consequência, há uma percentagem cada vez maior da população feminina que está em menopausa.² Desta forma, mais de um terço da vida da mulher é vivido na pós-menopausa.¹

Além de problemas psicológicos e sociais que esta fase da vida acarreta, a mulher depara-se, ainda, com uma série de sintomas induzidos pelas alterações hormonais próprias da menopausa.² Para a prevenção ou tratamento dos sintomas e patologias, que ocorrem após a menopausa, os fitoestrogéneos parecem desempenhar um papel benéfico, devido aos efeitos hormonais que estes componentes exercem no organismo.³

Salienta-se, também, a importância de estilos de vida saudáveis (alimentação saudável do tipo mediterrânica, prática regular de exercício físico, absentismo tabágico, entre outros) na atenuação ou prevenção de sintomatologia característica desta fase da vida da mulher.¹

4. O CICLO MENSTRUAL E A ACÇÃO DO ESTRADIOL

O ciclo menstrual da mulher está dividido em duas fases: a folicular ou proliferativa e a lútea ou secretória. Em cada uma delas há produção de uma hormona específica: a Hormona Folículo Estimulante (FSH) e a Hormona Luteinizante (LH), respectivamente. A secreção de FSH e LH efectua-se por controlo do “feed-back” dos estrogéneos produzidos pelos ovários, principalmente do estradiol. A secreção de FSH é progressivamente inibida, por “feed-back” negativo, à medida que os valores de estrogéneo aumentam. Contrariamente, a secreção de LH é suprida por baixas concentrações de estrogéneos e aumenta à medida que se elevam os valores de estradiol (“feed-back” positivo). O estradiol exerce a sua actuação protectora em dois receptores de estrogéneos (α e β), que têm diferente distribuição nos tecidos.^{4,5} O receptor β encontra-se no osso, cérebro, hipófise, tracto urinário, aparelho vascular, próstata e tecidos reprodutivos como o ovário e testículos; o receptor α encontra-se no útero, fígado, tecido mamário e rins. Ambos os receptores encontram-se no ovário, cérebro, osso, sistema cardiovascular, tecido mamário e no endotélio.⁵

Quando os ciclos menstruais se tornam irregulares, durante os últimos anos da vida reprodutiva, os níveis plasmáticos de FSH e LH aumentam gradualmente e, quando a mulher entra em menopausa, a perda de “feed-back” negativo do estradiol causa subidas de FSH, quatro a dez vezes superiores à da fase folicular.⁶

5. CONCEITO DE MENOPAUSA

A menopausa é a fase da vida da mulher que marca a transição da idade reprodutiva para a não reprodutiva.⁶ Não é uma doença.⁶ É um processo lento e longo de envelhecimento reprodutivo que, para a maioria das mulheres, inicia-se por volta dos 40 anos, altura em que os ciclos menstruais se tornam irregulares até cessarem completamente.^{7,8,9} Os ovários começam por deixar de libertar óvulos, mensalmente, e produzem menor quantidade de hormonas femininas, em particular os estrogéneos, potencializando o surgimento progressivo de alguns sintomas como os calores súbitos, suores abundantes, depressão, irregularidade menstrual e alterações urogenitais.^{2,10} Estes começam a surgir por volta dos 40-45 anos, num período que se designa de perimenopausa, e que marca a transição entre os ciclos de ovulação normais e a menopausa.^{7,9,10} Os ciclos menstruais tornam-se irregulares devido a alterações dos níveis de hormonas sexuais femininas.⁹ A duração deste período é, em média, de 4 anos mas varia de mulher para mulher, estimando-se que pode durar de 2 a 10 anos ou mais.⁹

Porque tradicionalmente a perimenopausa não é reconhecida pelas mulheres, muitas delas não estão alertadas para os sintomas que começam a surgir ou podem confundi-los com outros distúrbios.⁹

A menopausa é o período que sucede a perimenopausa já que há ausência de menstruação, por um período de 12 meses consecutivos, em função da perda da actividade dos ovários.¹⁰

Após a cessação menstrual definitiva, segue-se a pós-menopausa que seguirá pelo resto da vida da mulher.¹⁰ Nesta altura, o estradiol já não é produzido e os níveis de FSH permanecem elevados.⁹

Há uma série de factores ambientais e genéticos que influenciam a idade em

que surge a menopausa.¹¹ Como factores aceleradores encontram-se o tabagismo que parece acelerar cerca de 1,5 a 2 anos a idade da menopausa, a nuliparidade, os ciclos menstruais curtos e alguns tipos de cirurgias.¹¹ A histerectomia faz cessar os períodos menstruais, enquanto a ovariectomia conduz ao rápido surgimento dos sintomas da menopausa.¹¹ Em contraste, factores como os ciclos menstruais irregulares, estatuto social elevado, múltiplas gestações e gestações antes dos 25 anos parece que atrasam a idade da menopausa.¹¹ Alguns factores nutricionais parecem, também, ser influenciadores.¹¹ Estudos indicam que uma alimentação vegetariana acelera em cerca de 2 anos, bem como a ingestão elevada de gordura (>30% do VCT), colesterol e cafeína, enquanto que o consumo moderado de bebidas alcoólicas (1 a 2 copos de vinho / dia) atrasa o seu aparecimento.¹¹ No entanto, a influência destes factores não foi documentada adequadamente, devido ao número relativamente pequeno de estudos efectuados.¹¹ Quanto a factores genéticos, a menopausa precoce na mãe parece estar relacionada com o aparecimento precoce da menopausa na filha.¹¹

Outros factores como: idade da menarca, abortos espontâneos, tabagismo passivo, índice de massa corporal, aleitamento materno, uso de contraceptivos orais, actividade profissional e sintomatologia depressiva têm sido sugeridos como influenciadores da idade da menopausa, mas o seu impacto necessita ser estabelecido através da realização de mais estudos.¹¹

O conhecimento destes factores é crucial para a prática clínica e pode conduzir a mudanças no estilo de vida da mulher (como a abstenção do tabagismo) que, por sua vez, podem contribuir para o atraso da menopausa e prolongar a natural protecção dos estrogéneos endógenos.¹¹

6. SINTOMATOLOGIA DA MENOPAUSA

A intensidade e duração da sintomatologia característica da menopausa varia de mulher para mulher.² A redução da produção de estrogéneos pode revelar-se rápida e intensa e, nestes casos, os sintomas são muito mais exuberantes do que quando essa redução é lenta e progressiva.² O tecido adiposo é um importante local de produção de estrogéneos pelo que, as mulheres obesas poderão ter menor sintomatologia causada pela diminuição da sua produção.⁶

A curto prazo, as mulheres podem queixar-se de afrontamentos, suores, irritabilidade, humor depressivo, secura vaginal, diminuição do apetite sexual, insónias, dores de cabeça, entre outros.¹ A médio e a longo prazo, a menopausa, aumenta o de risco de DCV, patologias ósseas e oncológicas.¹

Para minimizar, atenuar e prevenir o aparecimento de patologias tardias, a THS é sugerida pelos profissionais de saúde que acompanham estas mulheres.¹

No Quadro 1 está descrita a sintomatologia mais comum nesta fase da vida da mulher.²

- Irregularidades e posterior interrupção dos ciclos menstruais.
- **Sintomas Vasomotores:** afrontamentos, calores súbitos, sudação.
- **Sintomas Psíquicos:** humor depressivo, insónias, irritabilidade, perda de concentração e falha de memória.
- **Sintomas Urogenitais:** incontinência urinária, secura da vagina, dificuldades sexuais.
- **Sintomas Cardiovasculares:** aumento da pressão arterial, alteração do perfil lipídico, pré-cordialgias, alterações no e electrocardiograma (E.C.G.)
- **Sintomas Metabólicos:** aumento do peso corporal, distribuição abdominal de gordura.
- **Sintomas Ósseos:** artralguas, dores ósseas.
- **Outros sintomas:** palpitações, dores de cabeça, sensação de enfartamento, obstipação, dores e inchaço das mamas, alterações da pele e couro cabeludo, problemas dentários como o aumento da incidência de cáries e queda de dentes.

Quadro 1 – Sintomas e sinais da menopausa^{2,9}

7. CONSEQUÊNCIAS DA MENOPAUSA

7.1. OSTEOPOROSE

A deficiência da hormona ovárica é o maior factor de risco para a osteoporose, que atinge uma em cada quatro mulheres na pós-menopausa.^{9,12}

Há medida que os níveis de estrogéneo diminuem, o processo normal de remodelação óssea altera-se, ocorrendo um aumento da taxa de reabsorção óssea e diminuição do volume total ósseo. Nos primeiros 5 a 8 anos da pós-menopausa, a taxa de diminuição deste volume pode variar entre os 2 a 5% por ano.^{6,9} Nesta fase há um risco aumentado de fracturas do pulso, anca e vértebras.⁶

As causas mais comuns das alterações na massa óssea são multifactoriais e incluem a predisposição genética, factores nutricionais, alterações endócrinas, níveis de exercício físico, peso corporal e idade.^{13,14} Também as espécies reactivas de oxigénio (ROS), consideradas responsáveis pelo processo de envelhecimento, parecem potenciar o desenvolvimento de osteoporose. Num estudo, efectuado em ratos, que analisou o relacionamento entre o metabolismo ósseo e o stress oxidativo, verificou-se que este pode estar envolvido na patogénese de doenças metabólicas ósseas como a osteoporose.¹⁵

A perimenopausa está associada à diminuição da absorção de cálcio, em parte, atribuída à redução dos níveis séricos de calcitriol, daí o aumento das necessidades diárias.¹⁶

Factores nutricionais têm um papel importante na perda óssea.¹⁴ O zinco e cobre são co-factores essenciais para as enzimas envolvidas na síntese de vários constituintes da matriz óssea.¹⁴ Assim, a deficiência subclínica de zinco e/ou cobre, devido à diminuição da ingestão e reduzida absorção de micronutrientes,

parece contribuir para a diminuição da massa óssea.¹⁴ Paradoxalmente, a suplementação de cálcio parece acentuar a redução dos níveis de zinco e de cobre por impedir simultaneamente a absorção de zinco ingerido e a retenção de cobre.¹⁴ Assim, a suplementação de zinco e cobre, em mulheres pós-menopausáticas com osteoporose, pode ter um benefício potencial na redução da perda óssea e da suplementação de cálcio.¹⁴

7.2. DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Na menopausa, a incidência de patologias cardiovasculares é muito superior à do carcinoma da mama.¹⁵ A idade e a deficiência de estrogéneos são, em conjunto, as causas mais importantes do aumento deste risco.^{6,17,18,19} Aos 60 anos de idade, a morte por DCV torna-se incrivelmente prevalente no sexo feminino e, à medida que as mulheres envelhecem, a taxa de DCV ultrapassa a dos homens.^{6,9,20} Isto deve-se à perda do efeito benéfico que os estrogéneos exercem na manutenção de níveis óptimos de lípidos sanguíneos e na prevenção de DCV.^{6,9} A deficiência de estrogéneos conduz ao aumento dos níveis de LDL-C, colesterol total e triglicerídeos, e à diminuição dos níveis de HDL-C.⁹ Em adição, a perda do efeito vasodilatador dos estrogéneos no endotélio da circulação coronária pode levar a um aumento do risco de DCV.⁶

São inúmeros os factores de risco para as DCV. Entre eles, encontram-se a dislipidemia, obesidade, hipertensão arterial (HTA), intolerância à glicose, diabetes mellitus, tabagismo, abuso de álcool, e sedentarismo.^{17,18,20} Estudos demonstram que o controlo de alguns destes factores (dislipidemia, HTA, tabagismo, obesidade e sedentarismo), na perimenopausa, pode ajudar a atenuar ou a prevenir a sintomatologia cardíaca e o aparecimento posterior de DCV.^{9,21}

Após a menopausa, a prevalência de doença coronária isquêmica triplica e aumenta a proporção de casos severos.²² Esta situação pode ser potenciada pela menopausa precoce.²²

7.3. OBESIDADE

A menopausa associa-se a várias alterações metabólicas, nomeadamente a um aumento do peso corporal, aumento na distribuição de gordura abdominal e consequente aumento do risco cardiovascular, insulino-resistência e diabetes mellitus.^{9,23}

Verifica-se, na maioria das mulheres, um aumento mínimo de 2 a 3 Kg no peso habitual, o que constitui uma preocupação para estas, em especial na perimenopausa.^{24,25}

Alterações na composição corporal durante a menopausa podem ser causadas pela diminuição de estrogénio em circulação e, o aumento relativo da razão androgénio-estrogénio parece ser importante para a mudança na distribuição de gordura corporal.²³

Com o avançar da idade o metabolismo basal diminui e reduz as necessidades calóricas, daí a importância da prática de uma alimentação saudável e exercício físico regular para perda de peso ou prevenção do seu aumento. Em resultado, os efeitos benéficos são provavelmente significantes para a saúde destas mulheres.^{9,23}

O aumento do tecido adiposo visceral, na pós-menopausa, contribui para o aumento das DCV, no entanto, alguns estudos confirmam que um programa de emagrecimento parece ser mais benéfico na perimenopausa do que na pós-menopausa, já que a perda deste tecido é superior.²⁶

O excesso ponderal e a obesidade das mulheres em pós-menopausa têm sido, também, associados ao aumento do risco de carcinomas, nomeadamente mamário.^{6,27,28} Um estudo demonstrou que o aumento do risco deste carcinoma e o aumento do índice de massa corporal (IMC) nas mulheres em pós-menopausa, pode ser o resultado da associação do aumento de estrogéneo, particularmente do estradiol.²⁷ Sabe-se que, na pós-menopausa, a principal fonte de estrogéneos é a estrona, que é influenciada pelo IMC e, o aumento deste, está associado com a elevação dos níveis de estradiol e de estrona.²⁹ Assim, a obesidade pode influenciar os níveis endógenos de hormonas sexuais em circulação, especialmente na pós-menopausa, uma vez que o tecido adiposo é um importante local de produção de estrogéneos.^{6,28}

7.4. HIPERTENSÃO ARTERIAL

A HTA é um factor de risco significativo para DCV, acidente vascular cerebral (AVC), doença cardíaca congestiva e patologia renal.⁹

Há uma série de factores que podem potenciar o seu aparecimento, nomeadamente: aumento do peso corporal, insulino-resistência, retenção de sódio, aumento da viscosidade do sangue e deficiência de estrogéneo, a qual está relacionada com o aumento da proliferação das células do músculo liso, o que determina o aumento da resistência do sistema vascular.¹⁷

7.5. ALTERAÇÕES NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os estudos efectuados indicam que as mulheres menopáusicas têm três vezes maior probabilidade de contrair a doença de Alzheimer que os homens, o que sugere que, a diminuição da produção de estrogéneos pode ser um factor

causal. Assim, novos estudos estão a ser realizados para estabelecer uma possível ligação entre os estrogéneos e as funções cerebrais.^{15,27}

Evidências científicas sugerem que a obesidade, na pós-menopausa, pode ter um efeito benéfico no cognitivo, pela associação dos níveis de estradiol e de estrona com o aumento do peso corporal.²⁷

7.6. CARCINOMAS

Porque a detecção precoce do carcinoma da mama é o melhor meio para a sobrevivência longa, recomenda-se a realização de mamografias periódicas durante a perimenopausa e anos seguintes.⁹

Níveis elevados de insulina têm sido associados ao aumento do risco de carcinoma da mama e baixa sobrevivência, após o diagnóstico desta patologia. Foi confirmado num estudo que o WHR (razão cintura-anca) elevado é um indicador de mortalidade por carcinoma da mama nas mulheres em menopausa.³⁰

7.7. DISTÚRBIOS DA TIRÓIDE

A incidência de hipertiroidismo aumenta após a menopausa. Os sintomas de hipertiroidismo podem confundir-se com os da perimenopausa, como por exemplo: fadiga, aumento do peso e alterações de humor.⁹

7.8. SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (SAOS)

Os resultados de um estudo demonstram que a prevalência de SAOS é mais elevada nas mulheres em pós-menopausa comparativamente às mulheres em perimenopausa, concluindo-se que a menopausa parece ter um papel importante em modular a presença e/ou o desenvolvimento do SAOS.³¹

8. TERAPÊUTICA NA MENOPAUSA

Os estrogéneos são a principal arma de prevenção das patologias que surgem no pós-menopausa.¹

8.1. TERAPÊUTICA HORMONAL DE SUBSTITUIÇÃO (THS)

Frequentemente são utilizados nesta terapêutica os estrogéneos, progestagéneos e, eventualmente androgéneos que, além de aliviarem os sintomas indesejáveis, reduzem também o risco de aparecimento de patologias do SNC, urogenitais, ósseas, DCV e carcinomas.^{1,10,15}

A progesterona é usualmente adicionada à THS para proteger as mulheres, da indução pelos estrogéneos, de hiperplasia e carcinoma do endométrio.⁸

Apenas nas mulheres que não realizaram histerectomia devem administrar-se progesterona e estrogéneos em combinação.²

Antes de se iniciar uma THS é indispensável a realização de vários exames representados no Quadro 2. A realização da mamografia e a ecografia do útero é sobretudo importante para se efectuar o diagnóstico precoce do carcinoma mamário e uterino.¹

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Exame ginecológico com citologia cervico-vaginal (Papanicolaou)▪ Mamografia▪ Ecografia ginecológica▪ Perfil lipídico▪ Densitometria |
|---|

Quadro 2 – Exames a efectuar antes de iniciar a THS ²

Não são contra-indicação, para a THS, a maioria das hipertensões arteriais, enfarte do miocárdio, angor, AVC, trombose venosa superficial, varizes, diabetes

mellitus, obesidade, antecedentes familiares de carcinoma mamário e hábitos tabágicos. (Quadro 3).²

- HTA
- Doenças das coronárias: angor, enfarte do miocárdio
- AVC
- Varizes, trombose venosa superficial
- Obesidade, diabetes mellitus
- Antecedentes familiares de carcinoma da mama

Quadro 3 – Situações em que a THS é erradamente contra-indicada²

8.1.1. BENEFÍCIOS DA THS

Os sintomas que surgem a curto prazo, fácil e rapidamente são atenuados ou eliminados com a THS.³ O tratamento de sintomas vasomotores e atrofia urogenital, a melhoria da qualidade de vida, a prevenção da osteoporose e carcinoma do cólon são alguns dos benefícios da sua administração.³²

A THS tem sido eficaz na redução da distribuição abdominal de gordura.²⁴ E, na pós-menopausa, permite reduzir em cerca de 40% e 30% o risco de doença cardíaca e de fracturas devidas à osteoporose, respectivamente.¹

Todos os estudos experimentais e clínicos (observacionais) sugerem fortemente que a THS, administrada precocemente, tem efeito favorável na prevenção primária das DCV, doenças degenerativas do SNC, osteoporose e carcinoma do cólon.³²

Pelas razões anteriores, a THS é frequentemente recomendada.⁶

8.1.2. DESVANTAGENS DA THS

Vários estudos, incluindo o WHI (“Women’s Health Initiative”) e HERS (“Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study”), demonstram que a THS tem riscos potenciais: carcinoma da mama e endométrio, DCV, tromboembolismo venoso, havendo ainda dúvidas sobre o risco aumentado da doença de Alzheimer.^{4,32,33}

8.1.3. CONTRA-INDICAÇÕES DA THS

Os tratamentos hormonais estão contra-indicados em mulheres que tiveram ou têm doenças malignas da mama, doença hepática activa, flebites ou flebotromboses, DCV ou cérebro-vasculares recentes. A THS também está contra-indicada nas mulheres com carcinoma do útero, sangramentos vaginais de causa desconhecida, acidentes tromboembólicos em fase aguda, doenças graves do fígado e nódulos da mama de natureza não esclarecida (Quadro 4).²

- Adenocarcinomas do útero e da mama
- Sangramentos vaginais não esclarecidos
- Acidentes trombo-embólicos agudos
- Doenças graves do fígado
- Nódulos da mama de causa não esclarecida

Quadro 4 – Contra-indicações da TSH²

Estudos recentes concluem que a THS não deve ser utilizada para a prevenção secundária da DCV, patologias ósseas e do SNC, em relação às quais há muitas outras fórmulas terapêuticas não hormonais de comprovada eficácia.³²

8.2. TERAPÊUTICA NUTRICIONAL

8.2.1. OS FITOESTROGÉNEOS

Os fitoestrogéneos são componentes das plantas, com estrutura química

semelhante ao estradiol, tendo um efeito no organismo idêntico a este estrogéneo endógeno. Assim, estão a ser utilizados como uma terapêutica natural para melhorar ou atenuar a sintomatologia própria da menopausa. Podem ser encontrados em vários alimentos (cereais, hortaliças, legumes e leguminosas), ervas (verbena) e algumas especiarias.^{5,7,9,35,36,37} Mais de 300 plantas possuem actividade estrogénica.⁵

O papel potencial dos fitoestrogénios na saúde das mulheres pós-menopáusicas tem sido uma área de interesse intenso nos últimos anos. Inicialmente, foram propostos como uma terapêutica alternativa para prevenção da osteoporose.³⁶ Se a mulher recusa a THS ou esta está contra-indicada, os fitoestrogénios parecem ser uma atractiva alternativa.^{3,9}

8.2.1.1. TIPOS E ACTUAÇÃO DOS FITOESTROGÉNEOS

Os principais fitoestrogénios são as isoflavonas de soja (genistina, daidzina, biochanina A), os linhamos (enterodiol e enterolactona) e os coumestanos (coumestrol).^{5,34}

As isoflavonas encontram-se no trevo vermelho, soja, lentilhas e legumes.^{5,12,37,38} Os linhamos são componentes da parede celular das plantas, frutas e cereais e, os coumestanos encontram-se no trevo vermelho, sementes de girassol, couves de Bruxelas, entre outros.^{5,12,34}

Apesar das várias classes de fitoestrogénios, a maioria da pesquisa focaliza-se nas isoflavonas, mais comuns nas sementes de soja, e com alguma atenção nos linhamos que são abundantes nas sementes de linho.^{12,37,39,40}

Muitos dos dados disponíveis sobre a absorção e metabolismo dos fitoestrogénios da alimentação são de natureza qualitativa; sabe-se que estes

são metabolizados no intestino, absorvidos, conjugados no fígado, circulam no plasma e finalmente são excretados na urina.^{3,34}

As isoflavonas daidzina e genistina, por acção das glucosidases da flora intestinal, são transformadas em daidzeína e genisteína, respectivamente.³⁴

O equol é o produto final da biotransformação da daidzeína, e resulta exclusivamente do metabolismo bacteriano intestinal da isoflavona daidzina.⁴¹ Uma vez formado, é relativamente estável, no entanto, não é produzido por todos os adultos saudáveis que incluem a soja na sua alimentação.⁴¹ Num estudo, o equol foi identificado como um metabolito em cerca de 30 % das mulheres.⁴¹ Vários estudos referem a importância fundamental do equol em estabelecer o máximo de respostas clínicas para a proteína de soja da alimentação, conforme se observa em indivíduos bons produtores de equol.⁴¹ Aparentemente, o tipo de bactéria intestinal que existe em alguns indivíduos produtores de equol, pode ser a pista para a efectividade da proteína de soja da alimentação, no tratamento ou prevenção de sintomas ou patologias que ocorrem na menopausa devido à deficiência hormonal.⁴¹

Os estudos conduzidos até agora, em mulheres, confirmam que as isoflavonas de soja exercem efeitos hormonais, que podem ser benéficos na prevenção de algumas patologias e sintomas da menopausa observados nas populações ocidentais (como o carcinoma da mama, osteoporose) onde a alimentação é tipicamente desprovida destes componentes biologicamente activos que ocorrem naturalmente.³

Dados de estudos realizados com animais e, também, estudos *in vitro* fornecem mecanismos plausíveis que explicam como os fitoestrogéneos podem influenciar estados dependentes de hormonas. Como os fitoestrogéneos têm

estrutura química semelhante ao estradiol podem ligar-se aos receptores dos estrogéneos, com preferência para os receptores β , o que sugere que estes componentes podem exercer efeitos específicos nos tecidos.³ Relativamente ao equol, este produto com actividade estrogénica, tem afinidade com ambos os receptores (α e β) do estrogéneo.⁴¹

Sabe-se que as isoflavonas de soja (daidzeína e genisteína) são fenóis heterocíclicos com estrutura semelhante ao estradiol e ao selectivo receptor do estrogéneo, podendo funcionar como agonistas ou antagonistas dos estrogéneos.^{36,42} As isoflavonas de soja têm sido reconhecidas como potentes antagonistas do receptor β e débeis para o receptor α , o que permite classificá-las como bloqueadoras ou moduladoras naturais selectivas dos receptores de estrogéneos (SERM).^{4,5} Assim, as isoflavonas actuam sobre o sistema ósseo, cerebral, cardiovascular e reprodutivo, o que explica a sua importância na melhoria ou atenuação dos sintomas vasomotores, prevenção da osteoporose, redução provável do risco de carcinoma mamário e alteração favorável dos lípidos plasmáticos (diminuição do colesterol total, LDL-C e triglicerídeos e ligeiro aumento do HDL-C).⁵

Muitos outros efeitos biológicos, independentes dos receptores de estrogéneo, foram atribuídos a estes componentes, nomeadamente efeitos antioxidantes, antiproliferativos, antianbiogénicos, antivíricos, antibacterianos e antifúngico.^{3,35} As isoflavonas da soja também exibem a sua actividade antioxidante contra o HDL-C oxidado, embora a actividade antioxidante do equol pareça ser superior.^{35,41}

Muitos flavonóides e polifenóis incluindo o resveratrol, existente no vinho tinto, e a *Epigallocatechin gallate*, que existe no chá verde, são antioxidantes e têm

actividade estrogénica, sendo frequentemente referidos de fitoestrogéneos.⁴³

8.2.1.2. FACTORES QUE INFLUENCIAM A ACÇÃO DOS FITOESTROGÉNEOS

Sabe-se que os frutooligossacarídeos (FOS) estimulam o crescimento de bifidobactérias, que têm efeitos sobre as isoflavonas. Num estudo, com fêmeas de ratos ovariectomizadas, verifica-se que os FOS modificam a absorção e recirculação enterohepática das isoflavonas.⁴⁴ Posteriormente, resultados de outro estudo, também com fêmeas de ratos ovariectomizadas, sugerem que os FOS aumentam a biodisponibilidade das isoflavonas, conduzindo a efeitos cooperativos na prevenção da osteopenia.⁴⁴

As actuações da isoflavonas a nível celular dependem do tecido alvo, estado do receptor do tecido e do nível do estrogéneo endógeno.³⁶ Os efeitos biológicos destes componentes dependem de muitos factores incluindo da dose, duração do uso, metabolismo basal e estado estrogénico intrínseco.³

8.2.1.3. EFEITOS BENÉFICOS DOS FITOESTROGÉNEOS

8.2.1.3.1. CARCINOMAS

As isoflavonas de soja têm sido avaliadas como agentes químicos com actividade biológica preventiva de alguns tipos de carcinomas.^{42,45,46} Os resultados dos estudos HERS I/II e WHI sugerem que a soja pode ter vantagens idênticas à THS combinada (pelo menos com respeito específico às hormonas e doses usadas nos dois estudos).³³ No estudo JPHC ("Japan Public Health Center") conclui-se que o consumo frequente de sopa miso (um produto derivado de soja) e de isoflavonas está associado com a redução do risco de carcinoma

mamário em mulheres Japonesas.⁴⁷ Também, outros estudos epidemiológicos sugerem que uma alimentação com alto teor de fitoestrogéneos (> 62 mg/dia), idêntica à dos países Asiáticos, pode estar associada a uma baixa incidência de carcinoma da mama, endométrio e colorectal. Investigações realizadas em humanos e animais demonstram um efeito inibitório dos fitoestrogéneos sobre o crescimento das células tumorais.⁵ No entanto, os mecanismos moleculares não estão completamente detalhados e, existe pouca informação no que diz respeito à sua relevância para a carcinogénese, o que motiva diversos investigadores a conhecer os mecanismos que associam a soja a estes efeitos.^{5,43}

8.2.1.3.2. SINTOMAS VASOMOTORES

Vários estudos têm demonstrado que o consumo de soja atenua os sintomas vasomotores.⁴⁸

O extracto de isoflavonas de soja pode ajudar a reduzir em 10 a 20% o número, frequência e intensidade dos calores súbitos na menopausa.^{49,50} Num estudo prospectivo verificou-se que o tratamento de mulheres pós-menopáusicas, com cápsulas de isoflavonas, resultou num melhoramento significativo da sintomatologia vasomotora, resultante da carência de estrogéneo.⁵¹

Dos resultados de outro estudo, que comparou os efeitos da proteína de soja e do extracto de isoflavonas da proteína de soja, concluiu-se que a proteína de soja, com 42 ou 58 mg de isoflavonas, não é mais efectiva para melhorar o número e a severidade dos sintomas vasomotores que o extracto de isoflavonas da proteína de soja em mulheres peri e pós-menopáusicas.⁵²

8.2.1.3.3. ALTERAÇÕES DO PERFIL LIPÍDICO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Segundo algumas evidências, as isoflavonas apresentam um efeito benéfico sobre o perfil lipídico e redução do risco de DCV.^{39,53}

As conclusões de um estudo revelam que a substituição de produtos animais por alimentos à base de soja, independentemente da concentração de isoflavonas, reduz o risco de DCV devido às ligeiras diminuições nos lípidos sanguíneos, LDL-C oxidado, homocisteína e pressão sanguínea.⁵⁴ Estudos, que relacionam o consumo de soja e as concentrações séricas de lípidos, revelam que o consumo de soja diminui significativamente o colesterol total, LDL-C e os níveis de triglicerídeos.^{35,36} Vários estudos indicam que a ingestão total diária de 25g de proteína de soja em simultâneo com uma alimentação reduzida em gordura (step 1) resultam em importantes diminuições dos níveis sanguíneos de colesterol total, LDL-C e triglicerídeos.^{35,36}

Outro estudo concluiu que a substituição de carne por tofu (queijo de soja) está associado à diminuição da ingestão de gordura saturada, o que conduz a um benefício cardiovascular.⁵⁵

Os estudos que demonstram redução de colesterol usam proteína de soja em vez de extractos de fitoestrogénios.⁵⁰ Para este efeito parece ser necessário a proteína de soja, embora os extractos de fitoestrogénios possam ter outros efeitos benéficos no sistema cardiovascular, no entanto, menos compreendidos.⁵⁰

Evidências sugerem que a soja, com altas quantidades de isoflavonas (62 a 132 mg/dia), é mais benéfica para a concentração plasmática de lipoproteínas, inibição da potencial oxidação do LDL e pressão sanguínea.⁴⁰

A pós-menopausa e a hipercolesterolemia estão relacionadas com a

disfunção endotelial, um evento patogénico da arteriosclerose. Sabe-se que a proteína de soja reduz o colesterol plasmático mas a informação acerca do seu efeito na função endotelial é escassa.⁵⁶ Num estudo conclui-se que, em mulheres pós-menopáusicas, com hipercolesterolemia, a proteína de soja melhora a função endotelial, independentemente das mudanças nas lipoproteínas plasmáticas.⁵⁶

As isoflavonas de soja, como suplemento alimentar, podem reduzir a formação de lesões arterioscleróticas, que aumentam em mulheres na pós-menopausa. Outro estudo feito com ratos, verificou que as isoflavonas de soja, independentemente da fonte, previnem a hipercolesterolemia e a formação de lesões arterioscleróticas, induzidas pela deficiência hormonal dos ovários.⁵⁷

Há algumas evidências, em mulheres saudáveis na pós-menopausa, que o consumo diário de soja com isoflavonas pode resultar num efeito vascular positivo, independente do efeito lipídico e antioxidante.⁵⁸

Dados de estudos clínicos concluem que as pílulas de isoflavonas têm efeitos benéficos na submissão do sistema arterial, um indicador da elasticidade arterial, o que demonstra que os fitoestrogénios têm efeitos biológicos em alguns indicadores da função vascular das mulheres na pós-menopausa.⁴⁰

Sabe-se que a diabetes tipo 2 confere um risco adverso no perfil cardiovascular em mulheres na pós-menopausa. Um estudo demonstrou que a suplementação alimentar com fitoestrogénios de soja altera favoravelmente a resistência à insulina, o controlo glicémico e as lipoproteínas séricas nas mulheres em pós-menopausa com diabetes tipo 2, e deste modo melhora o seu perfil de risco cardiovascular.⁵³

Outro estudo também demonstrou que uma elevada ingestão de isoflavonas, está associada com menor grau de obesidade e aumento dos níveis sanguíneos

de HDL-C.⁴⁰

São escassos os estudos que consideram os efeitos cardiovasculares dos linhamos em humanos mas, estes ensaios clínicos demonstram que, as concentrações plasmáticas de lípidos melhoram com a suplementação de sementes de linho.⁴⁰ Um estudo demonstrou que uma elevada ingestão de linhamos (>788 mg/dia) parece estar associada a uma inferior WHR, diminuição da concentração dos triglicerídeos sanguíneos e menor risco cardiovascular, enquanto que, uma elevada ingestão de isoflavonas (>236 mg/dia) foi relacionada com menor concentração de triglicerídeos plasmáticos e melhoria de sintomatologia cardiovascular.⁵⁹

8.2.1.3.4. OSTEOPOROSE

Evidências demonstram que a proteína de soja pode reduzir o risco de osteoporose na perimenopausa e pós-menopausa.^{60,61} Estudos realizados, em humanos e animais, demonstram que a proteína de soja pode ser efectiva na saúde óssea, influencia positivamente a homeostase do cálcio e parece aumentar a densidade óssea na pós-menopausa, particularmente nas mulheres que não fazem THS.^{48,61,62}

Um estudo feito com mulheres Japonesas pós-menopáusicas, imigrantes no Brasil, relacionou os efeitos de uma alimentação com 37,3 mg/dia de isoflavonas no metabolismo ósseo e concluiu que, a reabsorção óssea está associada com a ingestão de isoflavonas de soja e, se esta ingestão for contínua, pode mesmo evitar a osteoporose.⁶²

Um estudo realizado com mulheres chinesas concluiu que, nas mulheres pós-menopáusicas, uma ingestão de isoflavonas habitualmente elevada (> 62mg/dia)

está associada com maiores valores de densidade mineral óssea na região da coluna e anca.⁶³ A elevada ingestão de fitoestrogéneos, pelas mulheres Asiáticas, tem sido utilizada para explicar o baixo risco de fracturas ósseas nesta população. Um estudo que relacionou os efeitos das isoflavonas (114 mg/dia) nos marcadores de reabsorção e formação óssea, concluiu que, a inibição da reabsorção induzida pelos isoflavonóides pode contribuir para o baixo risco de osteoporose, em mulheres Asiáticas.⁶⁴

Estudos com animais demonstram que os fitoestrogéneos têm um efeito protector contra a perda óssea após a ovariectomia.⁶³ Outros estudos, também realizados em animais, demonstram que as isoflavonas de soja têm um efeito preventivo na perda de massa óssea relacionada com a deficiência de estrogéneo.⁶⁵

A fonte de proteína alimentar parece alterar a perda da massa óssea. Sabe-se que esta perda é maior nas mulheres menopáusicas que consomem elevadas quantidades de proteína animal do que as consumidoras de proteína vegetal, particularmente proteína de soja.⁶⁶ Também se supõe que, a fonte alimentar com maior relação n-6/n-3 (óleos alimentares) pode estar implicada na etiologia da osteoporose.⁶⁶ Estudos, em animais e no homem, indicam que o aumento da ingestão de ácidos gordos da série n-6 aumenta os níveis das prostaglandinas, assim como, das citoquinas pró-inflamatórias.⁶⁶ Descobriu-se que, a deficiência de estrogéneos também aumenta a produção destas citoquinas pelo sistema imunológico e, activam os osteoclastos durante o período perimenopáusico.⁶⁶ O consumo de ácidos gordos da série n-3 e proteína de soja, parecem actuar como anti-inflamatórios, diminuem os níveis de citoquinas pró-inflamatórias, podendo prevenir a perda de massa óssea, através da diminuição da activação dos

osteoclastos e consequente diminuição da reabsorção óssea.⁶⁶ Alguns estudos, realizados com fêmeas dos ratos ovariectomizadas, demonstram que a perda de massa óssea diminui com uma alimentação rica em óleos de peixe e proteína de soja comparativamente com um regime alimentar à base de óleo de milho e a caseína.⁶⁶ Outro estudo, também realizado com fêmeas de ratos ovariectomizados, demonstrou que a intervenção combinada de exercício físico moderado e a administração de baixas doses de genistina tem um efeito adicional na prevenção da perda de massa óssea.⁶⁷

8.2.1.3.5. SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os resultados do estudo SOPHIA ("Soy and Postmenopausal Health In Aging") sugerem que a suplementação alimentar com isoflavonas tem um efeito favorável na função cognitiva, particularmente na memória verbal, em mulheres posmenopáusicas.⁶⁸

8.2.1.3.6. COMPOSIÇÃO CORPORAL

Um estudo com mulheres perimenopáusicas, submetidas a um tratamento diário com 40 g de soja ou proteína do soro de leite, concluiu que o ganho de massa magra na anca, no grupo com proteína de soja isolada, foi maior do que no grupo que consumia soja com baixa teor de isoflavonas, mas não reduzia a gordura abdominal promovida pela menopausa.¹⁹

8.2.1.3.7. ALTERAÇÕES DA TIRÓIDE

Uma ingestão habitualmente elevada de isoflavonas pode ajudar a reverter o estado de hipertireoidismo secundário, associado à baixa concentração de

estrogéneos que ocorre na menopausa.⁶³

8.2.1.4. CONTROVÉRSIAS DOS FITOESTROGÉNEOS

Há estudos contraditórios no que diz respeito ao efeito das isoflavonas de soja na redução do risco de diversas patologias.⁶⁹

Evidências experimentais e clínicas sugerem que as isoflavonas de soja e do trevo vermelho não preenchem os critérios de um SERM ideal, ou seja, não atenuam alguns dos sintomas da menopausa e, além disso, parece que estimulam o crescimento e desenvolvimento epitelial uterino e mamário.⁷⁰

Alguns resultados contraditórios, podem ser explicados pelo facto das isoflavonas serem selectivas e poderem actuar no organismo como “pró-estrogéneo” ou “anti-estrogéneo”, dependendo da dose.³⁵

Não está totalmente esclarecido se o consumo de soja previne as DCV e/ou as fracturas ósseas.⁴⁸

8.2.1.4.1. SINTOMAS DA MENOPAUSA

Num estudo, randomizado duplamente cego, não se encontrou evidências que a proteína de soja rica ou pobre em isoflavonas, possa aliviar alguns dos sintomas da menopausa, nomeadamente os vasomotores.⁷¹

Num grupo de mulheres pós-menopáusicas, com elevada frequência de sintomas menopáusicos, verificou-se que, a suplementação de soja contendo fitoesterogéneos, não aliviou a sintomatologia, em comparação com o grupo placebo.⁷²

8.2.1.4.2. PERFIL LIPÍDICO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Evidências indicam que a ingestão diária de quantidades superiores a 50 mg de proteína de soja têm um efeito modesto nos níveis de colesterol sanguíneo apenas em indivíduos com LDL-C elevado.⁷³

Num estudo realizado em indivíduos saudáveis que ingeriam regularmente leite de soja, não se verificou qualquer alteração dos níveis sanguíneos de colesterol, no entanto, o seu consumo mostrou ser eficaz contra a oxidação nociva de linfócitos.³⁵

Na maioria dos estudos efectuados as conclusões sobre os efeitos das isoflavonas de soja no HDL-C, são ainda contraditórias.^{35,40}

Há controvérsias sobre a eficácia das proteínas de soja e isoflavonas em moderar a reactividade e os marcadores bioquímicos das DCV em mulheres saudáveis e normolipídicas na pós-menopausa.⁵⁸

Num estudo, realizado em mulheres menopáusicas, demonstrou-se que a administração diária de 72 mg de isoflavonas derivadas da soja não têm efeito na espessura do endométrio e na reactividade vascular (índice de pulsação arterial) das artérias uterinas e cerebrais.⁷⁴

Um outro estudo demonstrou que a suplementação diária de 25 g de proteína de soja, durante 6 semanas, não teve efeito mensurável no diâmetro arterial.⁶⁰

8.2.1.4.3. CARCINOMAS

O efeito dos fitoestrogénios no carcinoma da mama é controverso.⁴⁶ Estudos *in vitro* demonstram que, na ausência de estrogénios, a genisteína, em baixas doses (20 µmol/L), parece ter um efeito pró-estrogénico nas células do carcinoma da mama. No entanto, quando a dose de genisteína aumenta (40 a 80 µmol/L), esta inibe o crescimento das células do carcinoma mamário.³⁵ Apesar da

genisteína inibir o desenvolvimento de células cancerígenas *in vitro*, parece pouco provável que se consiga atingir, através da alimentação, o mesmo efeito *in vivo*.⁷⁵

Estudos sobre a acção das isoflavonas na prevenção ou tratamento dos carcinomas mamário, uterino e do cólon não são consistentes.⁶⁹ Alguns estudos demonstram mesmo que o consumo de isoflavonas estimula o crescimento uterino e a proliferação epitelial mamária.⁷⁰

Num estudo piloto, com mulheres em pós-menopausa, concluiu-se que a ingestão de 25g de proteína de soja e 120mg de isoflavonas não protege o endométrio da hiperplasia induzida pelo estradiol exógeno.⁷⁶

8.2.1.4.4. SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Evidências de estudos laboratoriais revelaram a inexistência de qualquer efeito das isoflavonas de soja no SNC.³⁶

8.2.1.4.5. OSTEOPOROSE

Um estudo realizado com fêmeas de macacos ovariectomizadas concluiu que os fitoestrogéneos de soja podem ser fracos substitutos dos estrogéneos, na protecção contra a perda de massa óssea, resultante da deficiência de estrogéneos.⁷⁷

8.2.2. PRECAUÇÕES NO CONSUMO DE FITOESTROGÉNEOS

Resultados de um estudo parecem demonstrar que a ingestão de altas doses (200 mg/dia) de isoflavonas de soja pode inibir a função da tiróide.³⁵ O mesmo consumo parece diminuir os níveis sanguíneos de estrogéneos, na mulher em perimenopausa, o que pode ser indesejado em mulheres com baixa concentração

desta hormona.³⁵

Outro estudo, demonstrou que uma alimentação rica em soja pode interferir com alguma terapêutica medicamentosa (warfarin) utilizada para diminuir os níveis sanguíneos de colesterol elevado e, também, na pós-cirurgia de "by pass".³⁵

As mulheres que têm ou tiveram carcinoma mamário devem ser alertadas para os riscos potenciais, que o consumo de produtos à base de soja tem no desenvolvimento desta patologia.⁷⁸

Os grãos de soja podem ser de difícil digestão e causadores de flatulência e indisposição gástrica.³⁵ A soja contém altas quantidades de fitatos que podem bloquear a absorção de cálcio, magnésio, ferro e zinco.³⁵ No entanto, os produtos de soja fermentados podem ter quantidades reduzidas de fitatos devido ao processo de fermentação.³⁵

8.2.3. FONTES ALIMENTARES, FORMAS E DOSES RECOMENDADAS

No mercado existem alimentos tradicionais de soja, soja natural, tofu (queijo de soja) e leite de soja. As proteínas isoladas de soja são, também, adicionadas durante o processamento de alguns alimentos e bebidas.^{5,50}

A quantidade de isoflavonas presentes na soja depende do clima e localização da planta. Um grama de proteína de soja fornece 1 a 3 mg de isoflavonas.^{5,35} Mas, nem todos os produtos de soja contêm isoflavonas. Alguns produtos de soja processados, com extracção à base de álcool, removem as isoflavonas da soja.³⁵

A indústria alimentar tem vindo a desenvolver uma ampla variedade de novos produtos alimentares com extractos de isoflavonas de soja bem como, a indústria farmacêutica.³⁸

Na tabela 1, estão indicadas as quantidades de isoflavonas por porções de alguns produtos de soja.³⁵

Produtos de soja	Quantidade	Isoflavonas (mg)
Grânulos de proteína de soja texturados	¼ chávena	62
Nozes de soja assados	¼ chávena	60
“Tofu”	½ chávena	35
“Tempeh”	½ chávena	35
Bebida de soja em pó	1-2 colheres	25-90 Varia com o produto
Leite de soja meio gordo	1 chávena	30
Leite de soja magro	1 chávena	20
Manteiga de soja	2 colheres	17
Grãos de soja cozinhados	½ chávena	150
Comprimidos de isoflavonas de soja	Varia com o produto, ver composição	
Comprimidos de isoflavonas de soja fermentada	Contêm quantidades mais baixas, mas são melhor absorvidas	

Tabela 1 – Quantidades de isoflavonas por porções de produtos de soja³⁵

As “guidelines” do “American College of Obstetrics and Gynecology” referem o uso de plantas no controlo dos sintomas da menopausa e, referem que, a soja e as isoflavonas podem ser úteis, a curto prazo, no tratamento da sintomatologia

vasomotora.⁷⁹ Também, fazem referência à possibilidade destes componentes poderem interagir com o estrogéneo, por se considerar que possuem um potencial benefício para as mulheres com diagnóstico de carcinoma e dependentes de estrogéneo.⁷⁹

A "North American Menopause Society" afirma que o consumo moderado de produtos de soja parece ser uma alternativa eficaz à THS.⁷⁹

Não existem trabalhos que demonstrem a quantidade de soja que se deve ingerir a partir desta etapa de vida e, se produzem os mesmos benefícios que os relatados em comunidades que consomem a soja desde a infância.⁵

Alguns autores consideram que, antes de se estabelecerem recomendações de fitoestrogéneos, deve-se adquirir mais informação sobre os seus efeitos na saúde óssea, cardíaca e mamária.⁵⁰ E, enquanto não se estabelece a dose segura de fitoestrogéneos, para as mulheres com carcinoma mamário, os suplementos não devem ser recomendados.⁵⁰ No entanto, um estudo demonstrou que o consumo diário de 35 mg de isoflavonas (2 cápsulas de 17,5 mg), não traz qualquer efeito colateral severo e a tolerância foi, mesmo, excelente.⁵¹

Alguns autores expressam preocupação sobre a alta dosagem de produtos processados à base de soja e, recomendam o uso de produtos fermentados até existirem maiores conhecimentos sobre os seus efeitos.³⁵ No entanto, a maioria das evidências justificam que seja recomendado, às mulheres na menopausa, a inclusão de soja e de outros alimentos ricos em fitoestrogéneos na alimentação diária.^{33,40}

Apesar de não existir consenso relativamente à quantidade de soja, alguns autores recomendam a ingestão diária de 45 gramas de soja ou, 40 a 80 mg de isoflavonas de soja.^{9,35} Numa revisão feita à literatura actual concluiu-se que, o

consumo inferior a 2 mg/kg de peso corporal por dia deve ser considerada segura para a maioria das mulheres.³⁸

Os dados e pesquisas apresentadas em 2002, no 4^a Simpósio sobre o Papel da Soja na Prevenção e Tratamento de Doenças Crónicas sugerem que, o consumo superior a 10g/dia de proteína de soja rica em isoflavonas pode conduzir benefícios para a saúde das mulheres na menopausa (a ingestão típica das mulheres Asiáticas varia entre 20 a 150 mg/dia de isoflavonas).^{5,80}

8.3. OUTRAS RECOMENDAÇÕES

Os tratamentos (hormonais ou alternativos) são apenas um pilar das intervenções recomendáveis.¹ É essencial acentuar a importância de uma alimentação saudável, prática de exercício físico regular, manutenção de peso corporal normal para a idade, estatura e nível de actividade física e a abolição ou redução do tabaco.¹

São de igual modo importantes a normalização da pressão arterial e dos níveis de lípidos sanguíneos.³²

9. ANÁLISE CRÍTICA

A menopausa é apenas o início de mais uma fase da vida da mulher, após ter terminado a sua capacidade reprodutiva. As alterações hormonais que ocorrem conduzem ao aparecimento de sintomas indesejáveis, de intensidade variável, e ao aumento do risco de várias patologias crônicas que podem ser prevenidas ou atenuadas através de tratamentos adequados a cada mulher.

A THS é capaz de promover um grande bem-estar físico e mental durante a menopausa, prevenindo e/ou tratando a sintomatologia e as patologias decorrentes da carência estrogénica a curto, médio e longo prazos. No entanto, de acordo com estudos efectuados, a THS está relacionada a alguns efeitos colaterais e riscos, destacando-se o provável aumento do risco de carcinoma mamário. Perante estas polémicas e considerando as contraindicações da THS, justifica-se o interesse de investigar alternativas à THS convencional.

Uma das alternativas está no consumo de fitoestrogénios. Os alimentos que contêm fitoestrogénios, nomeadamente a soja, têm recebido muita atenção para a promoção da saúde e prevenção da doença. As pesquisas sobre os efeitos, para a saúde, dos alimentos de soja e dos constituintes dos grãos de soja, têm aumentado a uma velocidade fenomenal. Evidências demonstram que as mulheres Asiáticas, que ingerem grandes quantidades de fitoestrogénios (> 60 mg/dia), durante toda a sua vida, particularmente as isoflavonas dos produtos de soja, têm menos DCV, sintomas da menopausa, perda de massa óssea, carcinomas da mama, útero e ovário, do que aquelas que têm uma alimentação típica ocidental. Estes resultados sugerem e fundamentam o efeito protector da proteína de soja para a saúde das mulheres na menopausa.

Apesar dos progressos alcançados para a compreensão dos efeitos da soja,

muitos dos dados são frustradamente inconsistentes. Há estudos que apresentam resultados contraditórios sobre o papel das isoflavonas de soja na normalização do perfil lipídico, nos efeitos sobre o carcinoma mamário, osteoporose e restante sintomatologia da menopausa.

A duração, relativamente curta, e o pequeno tamanho da amostra de muitos dos estudos realizados em humanos contribuem, provavelmente, para os resultados inconclusivos sobre a acção dos fitoestrogéneos, pelo que julgo ser necessária a realização de estudos clínicos com amostras de dimensão e duração maiores.

Relativamente ao equol, a diferença que distingue as mulheres que são produtoras de equol das não produtoras pode explicar, plausivelmente, os resultados contraditórios relativamente ao benefício da soja para a saúde cardiovascular, óssea, e outra sintomatologia das mulheres menopáusicas.

Existem ainda algumas controvérsias sobre a segurança da soja em certas mulheres, nomeadamente para aquelas com diagnóstico de carcinoma mamário ou com alterações da função cognitiva.

As "guidelines" relativas à dose óptima das isoflavonas de soja que permita alcançar os efeitos benéficos específicos são ainda escassas e também existem controvérsias acerca da dose de segurança.

Assim, julgo ser necessária a realização de mais estudos para a determinação da dose segura, dose moderada, quando aconselhar o consumo de produtos de soja e por quanto tempo, para que se consigam alcançar os benefícios que as evidências epidemiológicas sugerem e fundamentam nesta etapa da vida das mulheres.

10. CONCLUSÕES

Com o aumento da expectativa de vida, as mulheres, vivem um terço das suas vidas em deficiência estrogénica, na fase da pós-menopausa. Por isso, é importante que haja consciência da importância da prevenção de patologias, através de um estilo de vida saudável que envolve a prática de exercício físico regular, manutenção do peso adequado, alimentação saudável, restrição de álcool e tabaco. Estas medidas auxiliam no bem-estar geral e na manutenção da integridade dos sistemas cardiovascular, osteomuscular entre outros.

O tipo de alimentação e particularmente os seus componentes têm uma influência substancial no desenvolvimento ou prevenção de muitas doenças. Neste contexto, o papel da soja, como componente da alimentação, pode potenciar uma acção favorável na saúde humana e nomeadamente nas mulheres menopáusicas.

A THS é considerada, pelos técnicos de saúde, como um tratamento eficaz para melhorar os sintomas da menopausa, reverter as manifestações urinogenitais, prevenir a osteoporose e possivelmente a DCV. No entanto, a sua utilização está limitada e também pode ser considerada desnecessária, uma vez que existem outras alternativas como a inclusão de produtos à base soja na alimentação das mulheres.

A soja é considerada uma alternativa à convencional THS, porque é a única fonte alimentar mais abundante de fitoestrogénios, nomeadamente de isoflavonas, componentes que têm propriedades hormonais e não hormonais.

Os fitoestrogénios podem desempenhar um papel fundamental na prevenção, manutenção ou recuperação da saúde das mulheres na menopausa, ao conferir potenciais benefícios de saúde para vários sintomas e patologias

como as DCV, osteoporose, entre outras. Não se pode rejeitar a possibilidade de que os fitoestrogêneos ingeridos em pequenas quantidades diárias (<62mg) possam ser biologicamente activos. No entanto, são necessários mais estudos clínicos para determinar o potencial efeito das isoflavonas na saúde em grupos específicos da população feminina.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Castro MN. Menopausa? O que é isso? 1999 Nov: [4 screens]. Available from: <http://www.spmenopausa.pt/faq/mpgei.html>
2. Castro MN. A Menopausa.[6 screens]. Available from :
<http://www.spmenopausa.pt/educação/menopausa.html>
3. Cassidy A. Potencial risks and benefits of phytoestrogens-rich diets. Int J Vitam Nutr Res 2003 Mar;73(2):120-6.
4. Jinping A, Tzagarakis-Foster C, Scharschmidt TC, Lomri N, Leitman DC. Estrogen receptor β -selective transcriptional activity and recruitment of coregulators by phytoestrogens. J Biol Chem 2001 May 25;276(21):17808-14.
5. Despaigne DAN. Fitoestrogéneos y su utilidad para el tratamiento del síndrome climatérico. Rev Cubana Endocrinol 2001;12(2):128-31[7 screens]. Available from:
http://www.infomed.sld.cu/revistas/end/vol/12_2_01/end09201.html
6. Genuth SM. The reproductive glands. In: Berne RM, Levy MN, editors. Physiology. 4th ed. Mosby; 1998. p.945-48.
7. National Institute on Aging US Department of health and Human Services. Menopausia. National Instituts of Health; 2002 Sep; [6 screens]. Available from: <http://www.niapublications.org/spnagepages/menopause-sp.asp.html>
8. Guyton AC. Female physiology before pregnancy; and female hormones. In: Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 10th ed. W.B. Sanders Company; 2000. p.924-14.
9. Frackiewicz EJ, Cutler NR. Women's health care during the perimenopause. J Am Pharm Assoc 2000 40(6):800-11.

10. Frias AD. Eficácia de um alimento à base de soja na sintomatologia da menopausa:[2 screens] Available from:
<http://www.nutricaoempauta.com.br/novo/61/nutriclinuca.html>
11. Biela U. Determinants of the age at natural menopause [abstract]. Przegl Lek 2002;59(3):165-9.[1 screen].Available from:<http://intapp.medscape.com>
12. Arjmandi BH. The role of phytoestrogens in the prevencion and treatment of osteoporosis in ovarian hormone deficiency. J Am College Nutr 2001;20 Suppl:398-4.
13. Isomura H, Fujie K, Shibata K, Inoue N, Iizuka T, Takebe G, et al. Bone metabolism and oxidative stress in postmenopausal rats with iron overload. Toxicology 2004 Apr 15;197(2):93-100.
14. Lowe NM, Fraser WD, Jackson MJ. Is there a potencial therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis? Proc Nutr Soc. 2002 May;61(2):181-5
15. Dia mundial da menopausa: 18 de Outubro:[2 screens]. Available from:
<http://www.spmenopausa.pt/index/diamundial.html>
16. Wishart JM, Scopacasa F, Horowitz M, Morris HA, Need AG, Clifton PM, Nordin BE. Effect of perimenopause on calcium absorption: a longitudinal study. Climacteric 2000 Jun;3(2):102-8.
17. Rossi R, Grimaldi T, Origliani G, Fantini G, Coppi F, Mod MG. Menopause and cardiovascular risk. Pathophysiol Haemost Thromb 2002 Sep-Dec;32(5-6):325-8.
18. Miller AM, Wilbur J, Chandler PJ, Sorokin O. Cardiovascular disease risk factors and menopausal status in midlife women from the former Soviet Union. Women Health 2003;38(3):19-36.

19. Moller LE, Peterson CT, Hanson KB, Dent SB, Lewis DS, King DS, et al. Isoflavone-rich soy protein prevents loss of hip lean mass but does not prevent the shift in regional fat distribution in perimenopausal women. *Menopause* 2003 Jul-Aug;10(4):322-31.
20. Czlonkowska A, Kobayaashi A. Does gender exert influence on stroke? [abstract]. *Neurol Neurochir Pol* 2003;37Suple 3:51-62.
21. Sullivan JM. Practical aspects of preventing and managing atherosclerotic disease in post-menopausal women. *Eur Heart J* 1996 Aug;17 Suppl D:32-7.
22. Setchell DR, Brown NM, Desai PB, Zimmer-Nechimias L, Wolfe B, Jakate AS, et al Bioavailability, disposition and dose-response effects of soy isoflavonas when consumed by healthy women at physiologically typical dietary intakes. *J Nut* 2003 Apr;133:1027-8.
23. Lovejoy JC. The menopause and Obesity. *Prim Care* 2003 Jun;30(2):317-25.
24. Van den Brule F, Gaspard U. [In process Citation] [abstract]. *Rev Med Liege* 2003 Dec;58(12):73:[1 screen]. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&List>
25. Breda J, Nunes E, Silva PR. Alimentação saudável. Direcção-Geral da Saúde.
26. Park HS, Lee KU. Postmenopausal women lose less visceral adipose tissue during a Weight reduction program. *Menopause* 2003 May-Jun;10(3):222-7.

27. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et col. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003 Aug 20;95(16):1218-26.
28. Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, Muti P, Mure A, Rinaldi S, et al. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. *Eur J Endocrinol* 2004 Feb;150(2):161-71.
29. Patel BN, Pang D, Stern Y, Silverman W, Kline JK, Mayeux R, et al. Obesity enhances verbal memory in postmenopausal women with Down syndrome. *Neurobiol Aging* 2004 Feb;25(2):159-66.
30. Borugian MJ, Sheps SB, Kim-Sing C, Olivetto IA, Van Patten C, Dunn BP, et al. Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. *Am J Epidemiol* 2003 Nov 15;158(10):963-8.
31. Resta O, Caratozzolo G, Pannacciulli N, Stefano A, Giliberti T, Carpagnano GE, De Pergola G. Gender, age and menopause effects on the prevalence and the characteristics of obstructive sleep apnea in obesity. *Eur J Clin Invest* 2003 Dec;33(12):1084-9.
32. Sociedade Portuguesa de Menopausa. Consenso sobre terapêuticas hormonais (normas e conselhos). 2003 Out 18: [3 screens]. Available from: <http://www.spmenopausa.pt>
33. Messina MJ. Soy foods and soybean isoflavones and menopausal health. *Nutr Clin Care* 2002 Nov-Dec;5(6):272-82.
34. Bringer J, Lefebvre P. Les phytoestrogènes. *Cah Nutr Diét* 2002; 37(3):166-70.

35. Menopause: hormones and other therapies sorting out the options. 2000 Apr 23: [8 screens]. Available from:
<http://www.woodmed.com/MenopauseHormonesOther.htm>
36. Vincent A, Fitzpatrick LA. Soy isoflavonas: are they useful in menopause? Mayo Clin Proc 2000 Nov;75(11):1174-84.
37. Brooks JD, Ward WE, Lewis JE, Hilditch J, Nickell L, Wong E, Thompson LU. Supplementation with flaxseed alters estrogen metabolism in postmenopausal women to a greater extent than does supplementation with an equal amount of soy. Am J Clin Nutr 2004 Feb;79(2):318-25.
38. Barnes S. Phyto-oestrogens and osteoporosis: what is a safe dose? Br J Nutr 2003 Jun;89 Suppl 1:S101-8.
39. Antunes AB. Alternativas à terapêutica hormonal da menopausa. Mundo Médico 2003 Mai-Jun.p.90.
40. Anthony MS. Phytoestrogens and cardiovascular disease. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 2002;22:1245:[5 screens]. Available from:
<http://atvb.ahajournals.org/cgi/content/full/22/8/1245>
41. Setchell DR, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol – a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. J Nutr 2002 Dec;132:3577-84.
42. Badger TM, Ronis MJ, Hakkak R, Rowlands JC, Korourian S. The health consequences of soy consumption. J Nutr 2002;132:559S-65S.
43. Brownson DM, Azios NG, Fuqua BK, Dharmawardhane SF, Mabry TJ. Flavonoid effects relevant to cancer. J Nutr 2002 Nov;132:3482S-9S.
44. Ohta A, Uehara M, Sakai K, Takasaki M, Adlercreutz H, Morohashi T, Ishimi Y. A combination of dietary fructooligosaccharides and isoflavones

- conjugates increases femoral bone mineral density and equol production in ovariectomized mice. *J Nutr* 2002;132:2048-54.
45. Bloedon LT, Jeffcoat AR, Lopaczynski W, Schell MJ, Black TM, Dix KJ, et al. Safety and pharmacokinetics of purified soy isoflavonas: single-dose administration to postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2002 Nov;76(5):1126-37.
46. Lemos M. Safety issues of soy phytoestrogens in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2002 Jul; 20(13):3040-2.
47. Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Soy, isoflavonas and breast cancer risk in Japan [retracted in *J Natl Cancer Inst* 2003 Dec 17;95(24):1881-2]. *J Natl Cancer Inst* 2003 Jun 18;95(12):906-13.
48. Morelli V, Naquin C. Alternative therapies for traditional disease states: menopause. *Am Fam Physician*. 2002 Jul 1;66(1):129-34.
49. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Menopause* 2002 Sep-Oct;9(5):329-34.
50. Kurzer MS. Phytoestrogen supplement use by Women. *J Nutr* 2003 Jun;133:1983S-6S.
51. Albert A, Altabre C, Baro F, Buendia E, Cabero A, Cancelo MJ, et al. Efficacy and safety of a phytoestrogen preparation derived from glycine Max (L) merr in climateric symptomatology: a multicentric, open, prospective and non-randomized trial [abstract]. *Phytomedicine* 2002 Mar;9(2):85-92.

52. Burke GL, Legault C, Antony M, Bland DR, Morgan TM, Naughton MJ, et al. Soy protein and isoflavona effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. *Menopause* 2003 Mar-Apr;10(2):147-53.
53. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, Howarth EM, Jennings PE, Hepburn DA, Atkin SL. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 Oct;25(10):1709-14.
54. Jenkins DJ, Kendall CW, Jackson CJ, Connelly PW, Parker T, Faulker D, et al. effects of high- and low-isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2002 Aug;76(2):365-72.
55. Ashton E, Ball M. effects of soy as tofu vs meat on lipoprotein concentrations. *Eur J Clin Nutr* 2000 Jan;54(1):14-9.
56. Cuevas AM, Iribarra VL, Castillo OA, Yanez MD, Germain Am. Isolated soy protein improves endothelial function in postmenopausal hypercholesterolemic women. *Eur J Clin Nutr* 2003 Aug;57(8):889-94.
57. Lucas EA, Lighfood SA, Hammond LJ, Devareddy L, Kahalil DA, Daggy BP, et al. Soy isoflavonas prevent ovariectomy induced atherosclerotic lesions in Golden Syrian hamster model of postmenopausal hyperlipidemia. *Menopause* 2003 Jul-Ago;10(4):314-21.
58. Steinberg FM, Guthrie NL, Villablanca AC, Kumar K, Murray MJ. Soy protein isoflavonas has favourable effects on endothelial function that are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003 Jul;78(1):123-30.

59. Kleijn M, Schouw Y, Wilson P, Grobbee DE, Jacques PF. Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favourable metabolic cardiovascular risk profile in postmenopausal US women: the Farmingham Study. *J Nutr* 2002;132:276-82.
60. Blum A, Lang N, Vigder F, Israeli P, Gumanovsky M, Lupovitz S, et al. Effects of soy protein on endothelium-dependent vasodilatation and lipid profile in postmenopausal women with mild hypercholesterolemia. *Clin Invest Med* 2003 Feb;26(1):20-6.
61. Arjmandi BH, Khalil DA, Smith BJ, Lucas EA, Juma S, Payton ME, Wild RA. Soy protein has a greater effect on bone in postmenopausal women not on hormone replacement therapy, as evidenced by reducing bone resorption and urinary calcium excretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Mar; 88(3):1048-54.
62. Yamori Y, Moriguchi EH, Teramoto T, Miura A, Fukui Y, Honda KI, et al. soybean isoflavonas reduce postmenopausal bone resorption in Japanese immigrants in Brazil: a ten-week study. *J AM Coll Nutr* 2002 Dec;21 (6) :560-3.
63. Mei J, Yeung SS, Kung AW. High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5217-21.
64. Nikander E, Metsä-Heikkilä M, Ylikorkala O, Tiitinen A. Effects of phytoestrogens on bone turnover in postmenopausal women with history of breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1207-12.
65. Chen YM, Ho SC, Lam SS, Ho SS, Woo JL. Soy isoflavonas have a favourable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with

- lower bone mass: a double-blind, randomised, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4740-7.
66. Fernandes G, Lawrence R, Sun D. Protective role of n-3 lipids and soy protein in osteoporosis [abstract]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003 Jun ; 68(6):361-72.
67. Wu J, Wang XX, Chiba H, Higuchi M, Takasaki M, Ohta A, Ishimi Y. Combined intervencion of exercise and genisteína prevented androgen deficiency-induced bone loss in mice [abstract]. *J Appl Physiol* 2003 Jan;94(1):335-42.
68. Kritz-Silverstein D, Von Muhlen D, Barret-connor E, bressel MA. Isoflavons and cognitive function in older women: the Soy and Postmenopausal Health In Aging Study. *Menopause* 2003 May-Jun;10(3):189-90.
69. Anderson JJ, Anthony MS, Cline JM, Washburn SA; Gamer SC. Health potencial of soy isoflavonas for menopausal women. *Public Health Nutr* 1999 Dec;2(4):489-504.
70. Wuttke W, Jarry H, Becker T, Schultens A, Christoffel V, Gordkow C, Seidlova-Wuttke D. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas* 2003 Mar 14;44 Suppl 1:S9-20.
71. St Germain A, Peterson CT, Robison JG, Alekel DL. Isoflavone-rich or isoflavona-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause* 2001 Jan-Feb;8(1):17-26.
72. Kotsopoulos D; Dalais FS; Liang YL, McGrath BP, Teede HJ. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* 2000 Sep;3(3):161-7.

73. Lichtenstein AH, Jalbert SM, Adlercreutz H, Goldin BR, Rasmussen H, Schaefer EJ, Ausman LM. Lipoprotein response to diets high in soy or animal protein with and without isoflavones in moderately hypercholesterolemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 Nov 1;22(11):1852-8.
74. Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Vigano P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries[abstract]. *Fertil Steril* 2003 May;79(5):1112-7.
75. Santell RS, Kieu N, Helferich WG. Genistein inhibits growth of estrogen-independent human breast cancer cells in culture but not in athymic mice. *J Nutr* 2000;130:1665-9.
76. Murray MJ, Meyer WR, Lessey BA, Oi RH, DeWire RE, Fritz MA. Soy protein isolate with isoflavones does not prevent estradiol-induced endometrial hyperplasia in postmenopausal women: a pilot trial. *Menopause* 2003 Sep-Oct;10(4):456-64.
77. Register TC, Jayo MJ, Anthony MS. Soy phytoestrogens do not prevent bone loss in postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4362-70.
78. Lemos ML. Effects of soy Phytoestrogens genisteína and daizein on breast cancer growth. *Am Pharmacoter* 2001 sep;35(9):1118-21.
79. What nonhormonal therapies are effective for postmenopausal vasomotor symptoms? [editorial]. *The Journal of Family Practice* 2003 Apr;52(4):[3 screens]. Available from:
<http://www.jfponline.com/content/html>

80. Messina M, Gardner C, Barnes S. Gainig insight into the effects of soy but a long way still to go: Commentary on the Fourth Internacional Symposium on the Role of Soy in Preventing and treating Chronic Disease. J Nutr 2002;132:547S-551S.