



Isoflavonas como tratamento alternativo na sintomatologia climatérica: uma revisão sistemática

Isoflavones as alternative treatment in climacteric symptomatology: a systematic review

Maiara FRIGO¹, Evayne de BARROS², Paola Cristine de Bortoli dos SANTOS², Eloá Angélica KOEHNLEIN^{1,2*} 

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Laranjeiras do Sul, PR, Brasil.

²Curso de Nutrição, Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Realeza, PR, Brasil.

RESUMO

O climatério é uma fase natural da vida da mulher que ocorre entre os 40 e 65 anos de idade e é caracterizado pela transição entre a fase reprodutiva e não reprodutiva. Neste período, devido às alterações hormonais, ocorrem alterações biológicas, endócrinas e clínicas. Sintomas vasomotores são típicos do hipoestrogenismo e podem interferir negativamente na qualidade de vida das mulheres. Este estudo teve como objetivo revisar os resultados dos estudos de intervenção que utilizaram isoflavonas na sintomatologia de mulheres climatéricas não usuárias de Terapia de Reposição Hormonal (TRH). Realizou-se uma revisão sistemática de artigos publicados entre os anos de 2008 e 2019 na base de dados *PubMed*. Foram encontrados 169 estudos, e considerando os critérios de inclusão, 18 artigos foram selecionados, em que houve intervenção com isoflavonas por meio de cápsulas e/ou suplementos ou alimentos para tratamento da síndrome climatérica. Foram verificados resultados positivos nos sintomas globais, com destaque para sintomas vasomotores, em mais da metade dos estudos avaliados, em que doses entre 45 mg a 160 mg diárias de isoflavonas por pelo menos 12 semanas foram administradas, especificadamente nas mulheres no período da pós-menopausa.

Palavras-chave. Menopausa, Fitoestrógenos, Alimento Funcional, Suplementos Nutricionais.

ABSTRACT

The climacteric is a natural phase during women's life, which occurs between 40 and 65 years. It is characterized by the transition from their reproductive to non-reproductive phase. In this period, due to hormonal changes, biological, endocrine and clinical modifications also occur. Vasomotor symptoms are characteristic of hypoestrogenism and can negatively affect women's quality of life. This study aimed to review the results of intervention studies which used isoflavones to treat the symptoms of climacteric women who did not undergo Hormone Replacement Therapy (HRT). A systematic review of articles published between 2008 and 2019 in the *PubMed* database was carried out. 169 studies were found, and considering the inclusion criteria, 18 articles were selected, in which it was described isoflavones intervention with capsules and/ or supplements or foods for the treatment of climacteric syndrome. Positive results were observed regarding to global symptoms, with emphasis on vasomotor symptoms in more than half of the studies, in which daily doses of isoflavones, between 45 mg to 160 mg, for at least 12 weeks, were administered specifically in postmenopausal women.

Keywords. Menopause, Phytoestrogens, Functional Food, Dietary Supplements.

*Autor de correspondência/Corresponding author: eloa.koehnlein@uffs.edu.br

Recebido/Received: 15.04.2020 - Aceito/Accepted: 31.01.2021

INTRODUÇÃO

O climatério é uma fase fisiológica da vida da mulher que se inicia por volta dos 40 anos e termina aos 65 e divide-se em três fases: pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa. É caracterizado pela transição da fase reprodutiva para a não reprodutiva, em que ocorrem diversas mudanças biológicas, endócrinas e clínicas devido às alterações hormonais, mais especificamente em função da diminuição gradativa da produção de estrogênio^{1,2}. Os sintomas do climatério mais comumente citados incluem os vasomotores, como ondas de calor e suores noturnos, insônia, sintomas urogenitais, cardiovasculares e sintomas do sistema ósseo, como osteoporose³. Como resultado do exposto, o período do climatério é vivenciado de uma forma negativa pelas mulheres, como um processo de perdas e que pode interferir na qualidade de vida das mesmas¹.

Como forma de aliviar os sintomas do climatério pode haver a prescrição da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) por meio da administração de hormônios sintéticos à base de estrogênio e progesterona⁴. A TRH possui benefícios em curto prazo, como a melhoria ou o alívio dos sintomas vasomotores, sintomas ligados ao sistema nervoso central e urogenitais. Porém, apesar destes benefícios, estudos demonstram que os riscos apresentados por este tipo de terapia, como riscos cardiovasculares, tromboembolias, acidente vascular cerebral e o desenvolvimento de câncer de mama e endométrio, superam os benefícios^{5,6}.

Diante desse cenário, alternativas de tratamento têm sido estudadas com o objetivo de evitar os efeitos adversos da TRH. Dentre essas alternativas surgiu o interesse na utilização de fitoestrógenos, a partir da observação de menor frequência de sintomas vasomotores em mulheres asiáticas, que apresentavam dieta rica em fitoestrógenos, em comparação com as mulheres da Europa⁷.

Os fitoestrógenos são compostos bioativos presentes em alimentos de origem vegetal, que possuem ação estrogênica ou antiestrogênica, dependendo da concentração endógena de estrogênio. As duas principais classes de compostos bioativos que possuem essa característica são as isoflavonas e as lignanas⁸. Estes dois grupos fazem parte dos fitoestrógenos fenólicos, que apresentam estrutura química semelhante à dos estrógenos produzidos pelo organismo feminino, sendo assim, tornam-se capazes de interagir diretamente com os receptores estrogênicos das células humanas⁶.

Uma meta-análise realizada em 15 estudos para avaliar a efetividade da utilização de isoflavonas em curto prazo no alívio dos sintomas climatéricos e na melhora da qualidade de vida de mulheres mostrou que, apesar de não ter ocorrido alteração do Índice de Kuppermann (IK) (instrumento de avaliação clínica da sintomatologia climatérica) em comparação ao grupo placebo, houve redução significativa dos sintomas vasomotores⁷. Uma revisão da literatura sobre estudos de intervenção com fitoestrógenos de linhaça no período do climatério e alterações no perfil lipídico demonstrou que a maioria obteve resultado satisfatório na redução dos níveis plasmáticos de colesterol⁹.

A partir do exposto, nesta revisão pretendeu-se reunir de forma sistematizada evidências científicas que permitam identificar a eficácia do uso de isoflavonas na melhoria dos sintomas climatéricos.

METODOLOGIA

Para a realização dessa pesquisa empregou-se o método de revisão sistemática¹⁰ utilizando-se as seguintes palavras-chave: “Isoflavones and climacteric”, sendo essas combinadas para assegurar alcance mais eficiente de diferentes estudos. Foram considerados elegíveis os artigos publicados em periódicos indexados na base de dados *PubMed*. A busca pelos artigos se deu no mês de março de 2020.

Os critérios de inclusão dos artigos na revisão foram: 1) artigos que estivessem disponíveis de forma completa *on-line*, em inglês, português ou espanhol; 2) artigos publicados no período

de 2008 a 2019; 3) estudos clínicos que avaliaram os efeitos da intervenção com isoflavonas em mulheres entre 40 a 65 anos, que se encontravam no período do climatério, em relação à sintomatologia dessa fase. Os critérios de exclusão foram: dissertações, teses e capítulos de livros.

Para a extração dos dados desejados dos estudos, utilizaram-se os seguintes critérios: identificação, características metodológicas e resultados dos estudos.

RESULTADOS

Após a realização da busca dos artigos, de acordo com os descritores, obteve-se um total de 169 estudos. O processo de seleção realizado está representado no fluxograma (**Figura**).

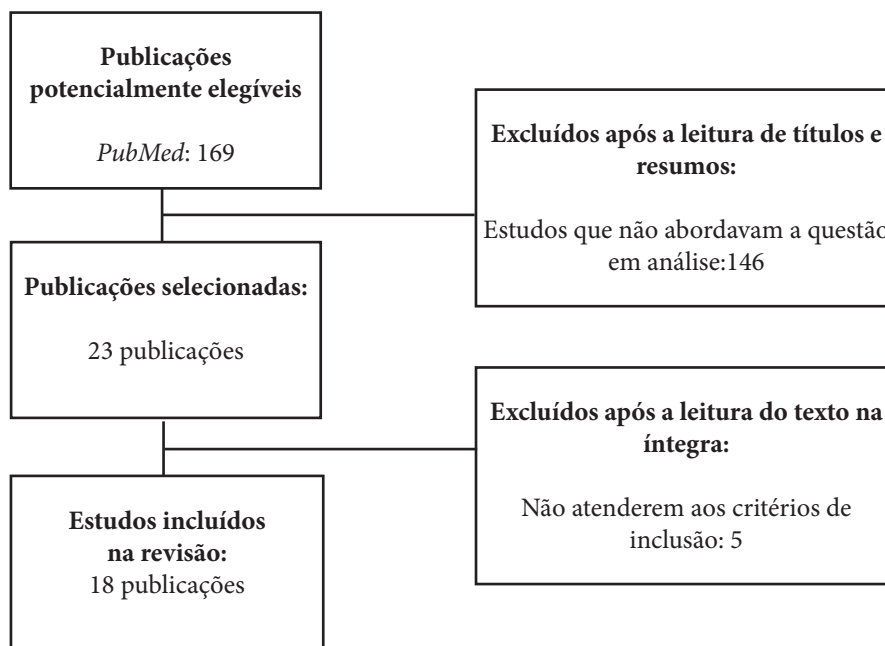


Figura. Fluxograma representativo da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática

Um total de 18 estudos foram selecionados, correspondente a 10,7% do total de artigos encontrados, em que 14 realizaram intervenção com isoflavonas administradas por meio de cápsulas e/ou suplemento em pó (77,8%) e 4 por meio de alimentos (22,2%). Os artigos encontravam-se na língua portuguesa, inglesa e espanhola. O **Quadro** mostra uma síntese dos estudos selecionados¹¹⁻²⁸.

Quadro. Síntese dos estudos incluídos na revisão sistemática, considerando intervenção com cápsulas, suplementos ou alimentos contendo isoflavonas

Autor e ano	Público Estudado	Parâmetros avaliados (Instrumentos)	Período de Consumo	Tipo de Intervenção	Resultados Encontrados
Intervenção com Suplementos e Cápsulas					
<i>Estudos com Grupo Placebo</i>					
Ferrari (2009) ¹¹	176 mulheres Perimenopáusicas e Pós-menopáusicas	- Ondas de calor (diário) - Sintomas climatéricos (IK)	12 semanas	- Grupo 1: 80 mg/dia de isoflavonas - Grupo 2: Placebo	- Redução significativa das ondas de calor em ambos os grupos ao final do período de teste*, porém maior no grupo que recebeu isoflavonas**; - Redução dos sintomas climatéricos em ambos os grupos, ao final do período de teste*, porém sem diferença estatística entre os grupos**.
Lipovac et al (2010) ¹²	109 mulheres Pós-menopáusicas	- Ansiedade e Depressão (Hospital Anxiety and Depression Scale e Zung's Self Rating Depression Scale)	12 semanas	- Grupo 1: 80 mg/dia de isoflavonas - Grupo 2: Placebo	- Redução significativa dos sintomas de ansiedade e depressão em ambos os grupos ao final do período de teste*, porém maior no grupo que recebeu isoflavonas**.
Hachul et al (2011) ¹³	37 mulheres Pós-menopáusicas	- Ondas de calor (frequência) - Sintomas climatéricos (IK) - Polissonografia	16 semanas	- Grupo 1: 80 mg/dia de isoflavonas - Grupo 2: Placebo	- Redução significativa do número de ondas de calor e de insônia no grupo isoflavonas**; - Redução significativa dos sintomas climatéricos nos dois grupos, ao final do período de teste*, porém sem diferença entre os grupos; - Aumento significativo da eficiência do sono no grupo isoflavonas**.

Continua na página 5/14

Lipovac et al (2011) ¹⁴	109 mulheres Pós-menopáusicas	- Ondas de calor e suores noturnos (Frequência) - Sintomas climatéricos (IK)	12 semanas	- Grupo 1: 80 mg/dia de isoflavonas por 12 semanas; 1 semana de descanso; Placebo por 12 semanas - Grupo 2: Placebo por 12 semanas; 1 semana descanso; 80mg/dia de isoflavonas por 12 semanas	- Redução significativa da frequência das ondas de calor, de suores noturnos e dos sintomas climatéricos após uso das isoflavonas comparado com período de placebo**.
Ye et al. (2012) ¹⁵	84 mulheres Pós-menopáusicas	- Ondas de calor (Frequência) - Sintomas climatéricos (IK)	24 semanas	- Grupo Baixa dose: 84 mg/dia de isoflavonas - Grupo Alta dose: 126 mg/dia de isoflavonas - Grupo Placebo	- Redução significativa da frequência de ondas de calor e sintomas climatéricos em todos os grupos, ao final do período de teste*, porém maior nos grupos Baixa e Alta dose**.
Amato et al (2013) ¹⁶	365 mulheres Pós-menopáusicas	- Sintomas climatéricos (MENQOL)	96 semanas	- Grupo 1: 80 mg/dia de isoflavonas - Grupo 2: 120 mg/dia de isoflavonas - Grupo 3: Placebo	- Não houve redução significativa de nenhum dos sintomas nos grupos estudados**.
Malik et al (2016) ¹⁷	189 mulheres Pós-menopáusicas	- Ondas de calor (Frequência e intensidade) - Sintomas Geniturinários - Sintomas climatéricos (GCS)	24 semanas	Grupo A: Placebo - Grupo B: 0,5mg/dia de Valerato de Estradiol - Grupo C: 0,3mg/dia de Estrogênio Conjugado - Grupo D: 60mg/dia de isoflavonas	- Redução significativa na frequência e intensidade de ondas de calor em todos os grupos*, porém maior nos grupos B e C**; - Redução significativa dos sintomas genitourinários nos grupos B, C e D ao final do período de teste*, porém maior nos grupos B e C**; - Redução dos sintomas climatéricos em todos os grupos ao final do período de teste*.

Continua na página 6/14

Carmignani et al (2010) ¹⁸	60 mulheres Pós-menopáusicas	- Sintomas climatéricos (MRS)	16 semanas	- Grupo Terapia Hormonal: 1mg de estradiol e 0,5mg de acetato de noretisterona + 2 porções de placebo em pó por dia - Grupo Soja: 1 cápsula com placebo em pó + 2 porções de um suplemento em pó contendo 24 g de proteína de soja e 90 mg/dia de isoflavonas - Grupo Placebo: 1 cápsula de placebo em pó + 2 porções de placebo em pó por dia	- Redução significativa dos sintomas somáticos (ondas de calor, desconforto cardíaco, problemas de sono, musculares e articulares) e urogenitais no grupo TH e soja em comparação ao placebo**.
<i>Estudos com Grupo Controle</i>					
Battaglia et al (2009) ¹⁹	26 mulheres Pós-menopáusicas	- Ondas de calor (diário mensal)	12 semanas	- Grupo 1: 45 mg/dia de isoflavonas - Grupo 2: Controle	- Redução significativa do número de ondas de calor no grupo isoflavonas ao final do período de teste* e em comparação com o controle**.
<i>Estudos apenas com Grupo Teste</i>					
Jenks et al (2012) ²⁰	88 mulheres Pós-menopáusicas	- Ondas de calor e suores noturnos (diário) - Sintomas climatéricos (GCS).	8 semanas	- Grupo S-Equol 1: 10 mg/dia de S-Equol - Grupo S-Equol 2: 20mg/dia de S-Equol - Grupo S-Equol 3: 40mg/dia de S-Equol - Grupo Isoflavonas: 48mg/dia de isoflavonas	- Redução significativa na frequência de ondas de calor e dos sintomas climatéricos em todos os grupos ao final do período de teste*; - A redução das ondas de calor foi maior nos grupos S-Equol**.

Continua na página 7/14

Yang et al (2012) ²¹	107 mulheres Pós-menopáusicas	- Sintomas climatéricos (GCS modificada)	24 semanas	- Grupo 1: 35 mg de extrato de soja contendo 17,5 mg/dia de isoflavonas de soja - Grupo 2: 35 mg/dia de isoflavonas de soja	- Redução significativa nos sintomas climatéricos em ambos os grupos ao final do período de teste*, porém sem diferença significativas entre os grupos**.
Palma et al (2019) ²²	72 mulheres Pós-menopáusicas	- Sintomas climatéricos (GCS e MENQUOL)	12 semanas	- Grupo Terapia Hormonal: 0,3 mg/dia de estrogênio conjugado. - Grupo Acupuntura: Acupuntura uma vez na semana. - Grupo Fitoestrogênios: 150 mg/dia de isoflavonas	- Redução significativa dos sintomas vasomotores em todos os grupos ao final do período de teste*, porém maior no grupo Terapia Hormonal**.
Chedraui et al (2011) ²³	45 mulheres Pré-menopáusicas, Perimenopausicas e Pós-menopáusicas	- Ondas de calor (Frequência e intensidade); - Sintomas climatéricos (MRS)	12 semanas	- Administração de 100mg/dia de isoflavonas para todas as participantes	- Redução significativa do número e severidade das ondas de calor ao final do período de teste*. - Redução significativa dos sintomas climatéricos ao final do período de teste*.
Palacios et al (2017) ²⁴	68 mulheres Pós-menopáusicas	- Sintomas vasomotores (diário)	16 semanas	- Grupo 1: 2 cápsulas de 425 mg/dia de ômega-3 - Grupo 2: 2 comprimidos com 54,4 mg/dia de isoflavonas = 108,8 mg/dia	- Redução significativa da severidade das ondas de calor em ambos os grupos, ao final do período de teste*. - Não foi observada diferença significativa na redução do número de ondas de calor em ambos os grupos*.

Continua na página 8/14

Intervenção com Alimentos					
<i>Estudos com Grupo Placebo</i>					
Husain et al (2015) ²⁵	61 mulheres Pós-menopáusicas	- Sintomas climatéricos (IK)	8 semanas	- Grupo Experimental: 2 biscoitos/dia com soja, contendo 54 mg/dia de isoflavonas - Grupo Placebo: 2 biscoitos por dia, sem soja	- Redução significativa da intensidade e severidade dos sintomas no grupo experimental ao final do período de teste*.
Basaria et al (2009) ²⁶	84 mulheres Pós-menopáusicas	- Sintomas climatéricos (MENQOL)	12 semanas	- Grupo Intervenção: 20 g de proteína de soja contendo 160 mg/dia de isoflavona - Grupo Placebo: 20 g/dia de proteína do leite	- Redução significativa dos sintomas somente no grupo intervenção, ao final do período de teste*.
Liu et al (2014) ²⁷	253 mulheres Pós-menopáusicas	- Sintomas climatéricos (checklist de sintomas validado)	24 semanas	- Grupo Soja: 40 g de farinha de soja contendo 49,8 mg de isoflavonas - Grupo Daidzeína: 40 g de leite em pó desnatado + 63 mg de daidzeína - Grupo Placebo: 40g de leite com baixo teor de gordura em pó	- Não houve redução significativa dos sintomas ao comparar os grupos**.
<i>Estudos com Grupo Controle</i>					
Tranche et al (2016) ²⁸	90 mulheres Perimenopáusicas e Pós-menopáusicas	- Sintomas climatéricos (MRS)	12 semanas	- Grupo 1 Controle/ Intervenção: 12 semanas de controle, 6 semanas de <i>washout</i> e mais 12 semanas de 500 ml/dia de uma bebida de soja, contendo 50mg de isoflavonas - Grupo 2 Intervenção/ Controle: 12 semanas de 500 ml/dia de uma bebida de soja, contendo 50 mg de isoflavonas, 6 semanas de <i>washout</i> e mais 12 semanas de controle	- Redução significativa dos sintomas no período de intervenção com isoflavonas em ambos os grupos**.

mg: miligramas; MFSQ: McCoy Female Sexuality Questionnaire; IK: Índice de Kupperman; MRS: Menopause Rating Scale; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; GCS: Greene Climacteric Scale; S-Equol: metabólito da daidzeína, que é um tipo de isoflavona. *análise intragrupo; **análise intergrupo

Os artigos selecionados pertenciam à categoria de ensaios clínicos, sendo estes estudos realizados nos Estados Unidos^{16,20,26}, Itália^{11,19,22}, Áustria¹⁴, China^{15,27}, Índia¹⁷, Espanha^{24,28}, Brasil^{13,18}, Equador^{12,23}, Taiwan²¹ e Irã²⁵.

Com relação ao período do climatério que as mulheres estudadas encontravam-se, verificou-se que 15 estudos (83,3%) realizaram intervenção com isoflavonas nas mulheres pós-menopáusicas^{12-22,24-27}, 2 estudos (11,1%) incluíram além de pós-menopáusicas, mulheres perimenopáusicas^{11,28} e apenas 1 (5,6%) avaliou também mulheres na pré-menopausa²³.

Referente aos métodos de avaliação dos sintomas climatéricos, observou-se que 9 estudos (50%) utilizaram escalas/índices de avaliação de sintomas climatéricos e/ou de qualidade de vida^{12,16,18,21,22,25-28}, 2 estudos (11,1%) utilizaram diário para registro de frequência e/ou intensidade de sintomas vasomotores^{19,24} e 7 (38,9%) utilizaram diário e escala de avaliação de sintomas^{11,13-15,17,20,23}. No que diz respeito ao controle dos ensaios clínicos, foi possível observar que 11 estudos (61,1%) avaliaram os efeitos das isoflavonas nos sintomas climatéricos comparativamente com um grupo placebo^{11-18,25-27}, 2 (11,1%) com um grupo controle^{19,28} e 5 (27,8%) não possuíam grupo placebo ou controle para comparação²⁰⁻²⁴.

Dentre os sintomas climatéricos avaliados, 15 estudos (83,3%) avaliaram sintomas globais^{11,13-18,20-23,25-28}, 9 (50%) avaliaram sintomas vasomotores isoladamente^{11,13-15,17,19,20,23,24} e 3 (16,7%) avaliaram outros sintomas^{12,13,17}.

A respeito dos principais achados dos efeitos das isoflavonas nos sintomas climatéricos globais (avaliados em 15 estudos), verificou-se que 6 estudos (40%) observaram redução significativa dos sintomas comparado com um grupo placebo ou controle ao final do período de teste (análise intergrupo), ou observaram redução significativa dos sintomas apenas no grupo que recebeu a intervenção com o composto bioativo^{14,15,18,25,26,28}, sendo que destes, em 3 (50%) foi realizada a intervenção com isoflavonas por meio de alimentos^{25,26,28}. Ainda observou-se que 7 estudos (46,7%) verificaram redução significativa dos sintomas ao final do período de teste (análise intragrupo), sendo 42,8% com comparação com um grupo placebo^{11,13,17} e 57,2% sem comparação com grupo placebo ou controle²⁰⁻²³. Dois estudos (13,3%) não observaram efeitos das isoflavonas nos sintomas climatéricos, sendo a intervenção com isoflavonas realizada por meio de suplemento e/ou cápsulas¹⁶ e alimento²⁷.

Já a análise dos sintomas vasomotores, principal classe de sintomas avaliados nas pesquisas, permitiu observar que 5 estudos (55,6%) registraram redução significativa dos mesmos comparado com o grupo placebo ou controle, ao final do período de teste (análise intergrupo)^{11,13-15,19} e 4 estudos (44,4%) observaram redução significativa dos sintomas ao final do período de teste (análise intragrupo)^{17,22-24}. A avaliação dos sintomas vasomotores foi realizada apenas em estudos em que a intervenção com isoflavonas foi administrada por meio de suplementos e/ou cápsulas.

Ainda foi possível identificar que 2 estudos que avaliaram outros sintomas climatéricos, além dos vasomotores e os globais, observaram redução significativa de sintomas depressivos, de ansiedade, e relacionados ao sono, em comparação com o grupo placebo ou controle ao final do período de teste (análise intergrupo)^{12,13}. O estudo que avaliou sintomas geniturinários observou redução significativa destes em mulheres climatéricas, ao final do período de teste (análise intragrupo)¹⁷. Todos os 3 estudos realizaram intervenção com isoflavonas por meio de suplementos e/ou cápsulas^{12,13,17}.

Nos estudos em que a administração de isoflavonas ocorreu por meio de suplementos e/ou cápsulas, as quantidades variaram entre 17,5 mg e 150 mg de isoflavonas ao dia, por um período de administração entre 8 e 96 semanas¹¹⁻²⁴. Já nos estudos em que a intervenção foi realizada por meio de alimentos verificou-se que 3 (75%) administraram quantidades entre 50 e 63 mg de isoflavonas/dia^{25,27,28} e apenas 1 administrou 160 mg/dia²⁶. O tempo de intervenção variou entre 8 e 30 semanas.

Com relação ao período do climatério avaliado, dos 3 estudos (16,7%) que incluíram mulheres perimenopáusicas e/ou pré-menopáusicas na avaliação dos efeitos das isoflavonas^{11,23,28}, 2 verificaram redução significativa dos sintomas climatéricos em comparação com um grupo placebo ou controle^{11,28}, sendo 1 realizado com suplementos e/ou cápsulas¹¹ e 1 com alimento²⁸. O outro estudo realizou intervenção

sem comparação com grupo placebo e/ou controle e verificou redução significativa dos sintomas ao final do período de teste²³.

DISCUSSÃO

Investigações sobre formas de tratamento que possam amenizar a sintomatologia climatérica, ressaltando-se o uso de terapias alternativas e mais seguras, entre elas, as isoflavonas têm crescido devido ao aumento da expectativa de vida em todo o mundo, especialmente maior longevidade feminina, e passagem destas pelo climatério^{2,29}. Assim, este estudo de revisão se fundamentou na busca de artigos que abordassem a utilização das isoflavonas no tratamento da sintomatologia característica do período climatérico, a fim de explorar formas para promoção da qualidade de vida das mulheres que são acometidas pelos sintomas dessa fase.

Os fitoestrógenos são compostos bioativos que apresentam afinidade seletiva com receptores estrogênicos, desempenhando função semelhante a este. Como moduladores de receptores, as isoflavonas são consideradas uma das principais classes que possuem esta característica, já que sua estrutura permite esta ligação nos receptores estrogênicos, possuindo afinidade marcante nos β -receptores, demonstrando características similares ao hormônio endógeno. As isoflavonas são geralmente utilizadas para o tratamento do climatério, principalmente por meio do uso de soja e seus produtos⁸. Ao consumir esses alimentos, as isoflavonas presentes são hidrolisadas no intestino por glicosidases intestinais, liberando as agliconas: daidzeína, genisteína e gliciteína, que são as formas biologicamente ativas, que irão atuar no organismo humano³⁰ e podem fornecer benefícios para a saúde óssea, doenças cardiovasculares e redução da incidência de patologias, como o câncer³¹.

Por meio da presente revisão pode-se verificar que dos 10 estudos (55,6%) que observaram efeitos positivos da administração de isoflavonas nos sintomas climatéricos, em comparação com um grupo placebo ou controle, as doses variaram entre 45 e 160 mg e o tempo de administração variou entre 12 a 24 semanas^{11-15,18,19,25,26,28}.

Quanto à forma de administração, observou-se que a literatura ainda é escassa na avaliação de intervenções com isoflavonas por meio de alimentos. No entanto, os 4 estudos analisados possuíam placebo ou controle para comparação, utilizaram doses e períodos de intervenção similares aos dos suplementos e/ou cápsulas e 3 deles (75%) apresentaram efeitos positivos (análise intergrupo ou redução significativa de sintomas apenas no grupo que recebeu intervenção com isoflavonas)^{25,26,28}. É importante salientar que a administração de isoflavonas por meio de alimentos constitui uma alternativa viável que poderia possibilitar o consumo de forma crônica desse composto bioativo, considerando-se que os efeitos positivos demonstrados pelos estudos foram observados por períodos superiores a três meses de administração de suplementos ou consumo de alimentos.

Os resultados positivos obtidos para os sintomas de ansiedade, depressão, distúrbios do sono, avaliados por meio de escalas ou equipamentos específicos, que afetam com frequência as mulheres na peri e pós-menopausa apontam para possibilidade de explorar os efeitos das isoflavonas em outros sintomas específicos do climatério.

Apesar do indicativo dos efeitos positivos das isoflavonas na sintomatologia climatérica demonstrados por mais da metade dos estudos avaliados, é importante destacar que a outra parcela importante não permitiu concluir da mesma forma. Esse retrato também foi observado para os sintomas vasomotores, que incluem as ondas de calor e os suores noturnos. Esses sintomas são os mais comuns do climatério e estão intimamente associados com o hipoestrogenismo e com mudanças dos mecanismos de termorregulação³². Alternativas para alívio destes são relevantes, pois afetam a qualidade de vida das mulheres e motivam a procura por atendimento médico nesse período³³.

Os diversos achados dos estudos com isoflavonas podem ser explicados pela heterogeneidade

das pesquisas, incluindo vários produtos de soja e ou tipos de isoflavonas, variedade de instrumentos para avaliar os sintomas, característica das participantes, incluindo individualidade do metabolismo das isoflavonas, frequência e gravidade das ondas de calor antes do período de intervenção, níveis hormonais, capacidade de conversão de daidzeína em S-Equol (um composto estruturalmente semelhante ao estrogênio) pela microbiota intestinal, além do efeito placebo^{27,33}.

No que diz respeito aos diferentes instrumentos de avaliação dos sintomas climatéricos que podem ser utilizados, cabe esclarecer que as manifestações clínicas que ocorrem no período do climatério formam um conjunto de sintomas, que pode ser caracterizado como “síndrome climatérica”. Embora estes sejam inespecíficos quando relacionados à deficiência estrogênica, quando analisados juntamente com outros fatores, como idade e sexo, eles são classificados como sintomas climatéricos. Para a mensuração de tais sintomas na prática clínica e de pesquisa em climatério, as escalas ou índices menopausais são largamente utilizados para avaliação dos sintomas do climatério e a efetividade da terapêutica de reposição hormonal, apesar de não serem isentos de limitações. O IK é um índice menopausal que contém informações compiladas e que caracterizam as várias manifestações clínicas, sejam elas somáticas ou psicológicas, e como trata-se de um relato do paciente, o próprio indivíduo possui melhor aptidão para descrever seus sentimentos e sintomas³⁴.

CONCLUSÃO

Após análise dos estudos incluídos na presente revisão, foi possível verificar que o uso de isoflavonas no tratamento da síndrome climatérica ainda não possui conclusão consensual, apesar dos indicativos de sua viabilidade na redução da sintomatologia das mulheres nessa fase da vida. Efeitos positivos nos sintomas globais e com destaque para sintomas vasomotores foram observados em mais da metade dos estudos avaliados, considerando as mulheres na pós-menopausa.

Cabe ressaltar a necessidade de mais estudos que explorem os efeitos do uso de isoflavonas inseridas na dieta das mulheres por meio de alimentos, uma vez que viabilizariam o consumo crônico desse composto bioativo. Ainda, outras variáveis precisam ser melhor exploradas nos estudos, como avaliação em mulheres nos diferentes períodos do climatério, especialmente na pré e perimenopausa, além da ampliação da avaliação dos efeitos das isoflavonas em outros tipos de sintomas climatéricos, que não apenas os globais ou vasomotores.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não existir conflitos de interesse

FINANCIAMENTO

Não declarado

AGRADECIMENTO

Não declarado

REFERÊNCIAS

1. Souza SS, Santos RL, Santos ADF, Barbosa MO, Lemos ICS, Machado MFAS. Mulher e climatério: concepções de usuárias de uma unidade básica de saúde. *Reprod Clim*. 2017;32(2):85-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2017.01.001>
2. Silva HCS, Prata JN, Rezende LMS. Efeitos das isoflavonas de soja sobre os sintomas climatéricos. *Cient Ciênc Biol Saúde*. 2013;15(3):239-44. Disponível em: <https://revista.pgsskroton.com/index.php/JHealthSci/article/view/687>

3. Bień A, Rzońca E, Iwanowicz-Palus G, Pańczyk-Szeptuch M. The influence of climacteric symptoms on women's lives and activities. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(4):3835-46.
<https://doi.org/10.3390/ijerph120403835>
4. Oliveira PC, Cerqueira EMM, Meireles JRC. Avaliação de danos genéticos e apoptose em mulheres menopausadas que fazem uso da terapia de reposição hormonal. *Reprod Clim*. 2016;31(3):163-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2016.08.005>
5. Souto NF, Moreira CB, Barros PAS, Fernandes AFC, Santos MCL. Hormone replacement therapy in menopause as a risk factor for developing breast cancer. *J res.: fundam care. Online*. 2014;6(3):1302-12.
<http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2014v6n3p1302>
6. Colli MC, Bracht A, Soares AA, Oliveira AL, Bôer, CG, Souza CGM et al. Evaluation of the efficacy of flaxseed meal and flaxseed extract in reducing menopausal symptoms. *J Med Food*. 2012;15(9):840-5.
<https://doi.org/10.1089/jmf.2011.0228>
7. Liu ZM, Ho CS, Chen YM, Woo J. Can soy intake affect serum uric acid level? Pooled analysis from two 6-month randomized controlled trials among Chinese postmenopausal women with pre diabetes or prehypertension. *Eur J Nutr*. 2015;54(1):51-8.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00394-014-0684-1>
8. Bedell S, Nachtigall M, Naftolin F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;139:225-36.
<http://doi.org/10.13037/rbcs.vol14n49.3545>
9. Guerra TRB, Boaventura GT. Consumo de fitoestrógeno linhaça e níveis lipídicos na menopausa: o que há de evidência? *Rev Aten Saúde*. 2016;14(49):92-7. Disponível em:
<https://www.researchgate.net/publication/312343518>
10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília (DF): Editora do Ministério da Saúde, 2012. Disponível em:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf
11. Ferrari A. Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(6):1083-90.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01058.x>
12. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Stammer M, Imhof M. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts. *Maturitas*. 2010;65:258-61.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.10.014>
13. Hachul H, Brandão LC, D'Almeida V, Bittencourt LRA, Baracat EC, Tufik S. Isoflavones decrease insomnia in postmenopause. *Menopause*. 2011;18(2):178-84.
<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181ecf9b9>
14. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Kurz C, Neuber B et al. The effect of red clover isoflavone

supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(3):203-7.

<http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2011.593671>

15. Ye YB, Wang ZL, Zhuo SY, Lu W, Liao HF, Verbruggen M et al. Soy germ isoflavones improve menopausal symptoms but have no effect on blood lipids in early postmenopausal Chinese women: a randomized placebo-controlled trial. *Menopause.* 2012;19(7):791-8.

<http://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e31823dbeda>

16. Amato P, Young RL, Steinberg FM, Murray MJ, Lewis RD, Cramer MA et al. Effect of soy isoflavone supplementation on menopausal quality of life. *Menopause.* 2013;20(4):443-7.

<http://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e318275025e>

17. Malik S, Pannu D, Prateek S, Sinha R, Gaikwad H. Comparison of the symptomatic response in Indian menopausal women with different estrogen preparations for the treatment of menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(6):1325-33.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00404-016-4034-9>

18. Carmignani LO, Pedro AO, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. The effect of dietary soy supplementation compared to estrogen and placebo on menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Maturitas.* 2010;67(3):262-9.

<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.07.007>

19. Battaglia C, Cianciosi A, Mancini F, Fabbri R, Busacchi P, Nappi RE et al. Genistein supplements might not induce clitoral modifications in postmenopausal women: a prospective, pilot study. *J Sex Medic.* 2009;6(11):3132-8.

<https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01427.x>

20. Jenks BH, Iwashita S, Nakagawa Y, Ragland K, Lee J, Carson WH et al. A pilot study on the effects of S-Equol compared to soy isoflavones on menopausal hot flash frequency. *J Womens Health.* 2012;21(6):674-82.

<http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2011.3153>

21. Yang TS, Wang SY, Yang YC, Su CH, Lee FK, Chen SC et al. Effects of standardized phytoestrogen on Taiwanese menopausal women. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012;51(2):229-35.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2012.04.011>

22. Palma F, Fontanesi F, Facchinetti F, Cagnacci A. Acupuncture or phy (F) toestrogens vs. (E) strogen plus progestin on menopausal symptoms. A randomized study. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(11):995-8.

<https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1621835>

23. Chedraui P, San Miguel G, Schwager G. The effect of soy-derived isoflavones over hot flushes, menopausal symptoms and mood in climacteric women with increased body mass index. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(5):307-13.

<https://doi.org/10.3109/09513590.2010.490614>

24. Palacios S, Lilue M, Mejia A, Menendez C. Omega-3 versus isoflavones in the control of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(12):951-7.

<https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1332588>

25. Husain D, Khanna K, Puri S, Haghighizadeh M. Supplementation of soy isoflavones improved sex hormones, blood pressure, and postmenopausal symptoms. *J Am Coll Nutr.* 2015;34(1):42-8.
<http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2013.875434>
26. Basaria S, Wisniewski A, Dupree K, Bruno T, Song M, Yao F et al. Effect of high-dose isoflavones on cognition, quality of life, androgens, and lipoprotein in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(2):150-5.
<https://doi.org/10.1007/BF03345705>
27. Liu ZM, Ho SC, Woo J, Chen YM, Wong C. Randomized controlled trial of whole soy and isoflavone daidzein on menopausal symptoms in equol-producing Chinese postmenopausal women. *Menopause.* 2014;21(6):653-60.
<http://dx.doi.org/10.1097/gme.000000000000102>
28. Tranche S, Brotons C, Pisa BP, Macías R, Hevia E, Marzo-Castillejo M. Impact of a soy drink on climacteric symptoms: an open-label, crossover, randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(6):477-82.
<http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2015.1132305>
29. Santos TR, Pereira SVM, Santos RL. Intensity of climacteric symptoms in postmenopausal women. *Rev Rene.* 2016;17(2):225-32.
<http://dx.doi.org/10.15253/2175-6783.2016000200010>
30. Souza VA, Nakamura CV, Corrêa AG. Atividade antichásica de lignanas e neolignanas. *Rev Virtual Quim.* 2012;4(3):197-207.
<http://dx.doi.org/10.5935/1984-6835.20120017>
31. Zakir MM, Freitas IR. Benefícios à saúde humana do consumo de isoflavonas presentes em produtos derivados da soja. *J Bioen Food Sci.* 2015;2(3):107-16. Disponível em:
<https://www.researchgate.net/publication/282893057>
32. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1),202-16.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78>
33. Chen LR, Ko NY, Chen KH. Isoflavone supplements for menopausal women: a systematic review. *Nutrients.* 2019;11(11):2649.
<https://dx.doi.org/10.3390/nu11112649>
34. Sousa RLD, Sousa ESS, Silva JCB, Filizola RG. Fidedignidade do Teste-Reteste na Aplicação do Índice Menopausal de Blatt e Kupperman. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2000;22(8):481-7.
<https://doi.org/10.1590/S0100-72032000000800003>

