

Avaliação da terapêutica hormonal de substituição e das isoflavonas de soja na peri e pós-menopausa

Ana Catarina Correia

Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto – Instituto Politécnico do Porto.
anacatarinasc93@gmail.com

Maria do Céu Lamas

Hospital de Magalhães Lemos,
E.P.E.

Centro de Investigação em Saúde e Ambiente (CISA), Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Instituto Politécnico do Porto (ESTSP/IPP).

Unidade de Investigação e Formação sobre Adultos e Idosos (UniFAI), ICBAS-Porto.
mcl@estsp.ipp.pt

Rita Ferraz Oliveira

Núcleo de Investigação e Intervenção em Farmácia (NIIF), Centro de Investigação em Saúde e Ambiente (CISA), Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Instituto Politécnico do Porto (ESTSP/IPP).

Secção Autónoma de Ciências da Saúde, Universidade de Aveiro.
M&M Biotechnology.
rfo@estsp.ipp.pt

RESUMO

No processo de envelhecimento da mulher, nas etapas peri e pós-menopausa, ocorre um défice hormonal responsável por vários sintomas. Para os ultrapassar, surgiu a Terapêutica Hormonal de Substituição (THS). Atendendo às suas desvantagens, outras terapêuticas têm sido exploradas. Assim, pretende-se comparar a eficácia do uso da THS e das Isoflavonas no alívio dos sintomas menopausais. Para o efeito, procedeu-se à pesquisa da bibliografia na base de dados PubMed. A THS demonstra resultados positivos sobre todos os sintomas em estudo. As isoflavonas, apesar de apresentarem um efeito positivo na maioria dos sintomas estudados, é necessário estudar melhor a sua eficácia.

Palavras-chave: Terapêutica Hormonal de Substituição. Isoflavonas. Perimenopausa. Pós-Menopausa. Envelhecimento. Mulher.

ABSTRACT

On the woman's aging process in peri and postmenopausal stages, there is a hormonal deficit responsible for various symptoms. Hormone Replacement Therapy (HRT) has emerged as a strategy to overcome this type of symptoms. However, given the disadvantages showed by some studies, other therapies have been explored. So, we intend to compare the efficacy of HRT and isoflavones for the relief of menopausal symptoms. To this end, a research in PubMed database allowed to access important studies on this topic. HRT demonstrates positives results on all the symptoms under study. About isoflavones, despite having a positive effect on most symptoms studied, it is necessary to deeper investigate its effectiveness.

Keywords: Hormone Replacement Therapy. Isoflavones. Perimenopause. Menopause Post. Aging. Women.

1. INTRODUÇÃO

No percurso natural do envelhecimento, a mulher passa por uma fase de transição do estado reprodutivo para o não produtivo – perimenopausa – caracterizado por alterações da função ovárica e por um défice hormonal bastante acentuado, principalmente de estrogénios. Consiste no intervalo de tempo imediatamente antes da menopausa, quando se iniciam as alterações hormonais, biológicas e clínicas próximas à falência ovárica, e o primeiro ano após a menopausa¹. Neste período, as queixas mais frequentemente relatadas incluem as irregularidades menstruais, os sintomas vasomotores (SVM) – afrontamentos e suores (frequentemente noturnos), que podem surgir associados com alterações do sono (o que por si contribui para a fadiga e irritabilidade da mulher, condicionando a sua qualidade de vida), as alterações tróficas urogenitais, cognitivas e sexuais^{2,3}.

Neste enquadramento, surgiu a Terapêutica Hormonal de Substituição (THS), com o objetivo de repor o défice hormonal, estabelecendo um novo equilíbrio por forma a evitar as consequências da privação das hormonas endógenas. São várias as vantagens desta terapêutica, revelando-se bastante eficaz no alívio dos SVM e das queixas relacionadas com a atrofia urogenital na peri e pós-menopausa. A toma diária contínua de estrogénios reduz em 75% os SVM, o que equivale a uma redução de cerca de 18 afrontamentos/semana⁴. Apesar dos benefícios reconhecidos – a curto e longo prazo – existem fatores e contra indicações que influenciam a sua utilização, sendo por isso, necessário avaliar os riscos da THS e o impacto que podem ter na vida de cada mulher^{4,5}. Atendendo a estas limitações, têm surgido alternativas não farmacológicas a partir de substâncias extraídas de plantas que possuem atividade estrogénica – fitoestrogénios⁴. De todos, as isoflavonas são as que apresentam maior atividade estrogénica, uma vez que são estrutural e funcionalmente semelhantes ao estradiol, o que lhes permite ligarem-se e ativarem os receptores estrogénicos⁶, pelo que vários estudos têm sido realizados neste âmbito. Tem-se verificado a ocorrência de menos efeitos adversos, uma vez que a atividade estrogénica exercida nos receptores é inferior à exercida pela terapêutica química, pela maior afinidade pelos receptores β. Aspeto relevante, porque a maior parte dos efeitos secundários advém da ligação do estrogénio aos receptores α – os que se encontram nos locais mais suscetíveis ao aparecimento de tumores hormono-dependentes⁶.

Nesta revisão pretende-se reunir de forma sistematizada evidências científicas que permitam comparar a eficácia do uso da Terapêutica Hormonal de Substituição e das Isoflavonas de Soja no alívio dos sintomas menopausais.

2. METODOLOGIA

Procedeu-se à pesquisa da bibliografia na base de dados PubMed segundo as palavras-chave: *Hormone Replacement Therapy*, *Isoflavones* e *Menopause*, recorrendo ao uso do conector *AND* e em pesquisas separadas. Definiram-se como critérios de inclusão: estudos realizados nos últimos 10 anos, em humanos, escritos em português, inglês ou espanhol. Da pesquisa efectuada, obtiveram-se 83 artigos sobre a THS, dos quais se selecionaram 8 após análise dos mesmos. Para as Isoflavonas de Soja obtiveram-se 39 artigos e selecionados 7.

3. RESULTADOS

Tabela 1: Análise da eficácia da terapêutica hormonal de substituição

Referências	Tipo de estudo	Objetivos	Aplicação	Amostra	Duração (semanas)	Sintomas	Substância	Eficácia #	Resultados
Caglayan et al., 2014 ⁷	Estudo prospectivo, randomizado, controlado e duplo-cego	Avaliar os efeitos de dienogest e medroxiprogesterona nos sintomas psicológicos em mulheres na peri e pós-menopausa	Turquia	N=73 SD	24	Sintomas psicológicos ♦	Estradiol (2 mg) + Dienogest (2 mg)	Sim <i>p < 0,0001</i>	Nos SVM, as duas substâncias atuam eficazmente. Nos sintomas psicológicos, o dienogest atua eficazmente mas a medroxiprogesterona tem efeito contrário.
							Estradiol (2 mg) + Medroxiprogesterona (10 mg)	Não <i>p < 0,0001</i>	
						SMV *	Estradiol (2 mg) + Dienogest (2 mg)	Sim <i>p < 0,0001</i>	
							Estradiol (2 mg) + Medroxiprogesterona (10 mg)	Sim <i>p < 0,0001</i>	
Menati et al, 2014 ⁸	Estudo duplo-cego e randomizado	Comparar os efeitos do Alcaçuz no alívio dos afrontamentos em mulheres menopásicas	Irão	N=60, 45-60 anos	12	Afrontamentos 1 - Frequência 2 - Severidade	Estrogénio conjugado (0,312 mg) + medroxiprogesterona (2,5 mg)	Sim 1 - <i>p = 0,008</i> 2 - <i>p = 0,031</i>	Redução significativa da frequência e severidade dos sintomas
Stevenson et al, 2010 ⁹	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado	Avaliar a eficácia de dose oral ultra-baixa de THS no tratamento dos SVM em mulheres pós-menopausicas	15 Centros distribuídos: França, Polónia, Rússia e Roménia	N=249, 45-65 anos	52	SMV *	Estradiol + 0,5 mg + 2,5 mg	Sim <i>p < 0,001</i>	A dose oral mais baixa (0,5 mg estradiol + 2,5 mg didrogesteronina) foi eficaz no alívio dos SVM, melhorou a qualidade de vida dos utentes e foi associada a uma maior taxa de amenorreia e boa tolerabilidade
							1 mg + 5 mg	Sim <i>p < 0,001</i>	
						Distúrbios do sono	Estradiol + 0,5 mg + 2,5 mg	Sim	
							1 mg + 5 mg	Sim <i>p < 0,05</i>	
						Hemorragias vaginais	Estradiol + 0,5 mg + 2,5 mg	Sim <i>p < 0,01</i>	
							1 mg + 5 mg	Sim	
Kwee et al, 2007 ¹⁰	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado	Analisar a eficácia da Medicina Tradicional Chinesa na redução dos sintomas menopausais em comparação com a THS	Holanda	N= 31, 45-65 anos	16	Afrontamentos - Frequência	Estrogénio conjugado (0,625 mg) + Medroxiprogesterona (5 mg)	Sim <i>p < 0,01</i>	Redução significativa no número de afrontamentos sentidos durante as semanas de tratamento.

Autor, Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Aplicação	Amostra	Duração (semanas)	Sintomas	Substância	Eficácia #	Resultados
Maddalozzo et al., 2007 ¹¹	Estudo observacional	Analizar o efeito independente e combinado da THS e exercícios de resistência na prevenção da perda óssea em mulheres pós-menopáusicas precoces	EUA	N = 122 SD	48	Perda óssea: 1 – Coluna lombar 2 – Trocanter maior do fêmur 3 – Colo femoral	Estrogénio conjugado (0,625 mg)	1 – Sim 2 – Sim $p < 0,05$ 3 – Sim	Efeito positivo na redução da perda de massa óssea
Mattsson et al., 2007 ¹²	Estudo multicêntric, randomizado e duplo-cego	Avaliar a eficácia e tolerabilidade da THS em relação a sintomas climatéricos em mulheres na pós-menopausa precoce	45 centros distribuídos: República Checa, Alemanha, Hungria, Polónia, Finlândia, Rússia, Suécia e Dinamarca	N=401 SD	52	SMV * Hemorragias vaginais - Nº de dias/ciclo - Intensidade	Estradiol + Medroxiprogesterona Estradiol + Medroxiprogesterona	1 mg + 2,5 mg $p < 0,0001$ 1 mg + 5 mg $p < 0,0001$ 2 mg + 5 mg $p < 0,0001$ 1 mg + 2,5 mg $p < 0,02$ 1 mg + 5 mg $p < 0,02$ 2 mg + 5 mg Sim	O esquema de tratamento com dosagens de 1 mg + 2,5 mg revelou-se o melhor em relação ao equilíbrio tolerabilidade/benefício
Anderer et al., 2005 ¹³	Estudo duplo-cego, controlado, comparativo e randomizado	Avaliar o efeito da THS em pacientes pós-menopáusicas com declínio cognitivo relacionado com a idade	Áustria	N=42, 60-66 anos	16	Funcionamento cognitivo: memória e atenção	Estrogénio conjugado (1.25 mg) + medrogestona (5 mg)	Sim $p < 0,01$	Melhoria da atenção e memória, tendo por isso efeitos benéficos sobre aspectos fundamentais do processamento cognitivo
Taaffe et al., 2005 ¹⁴	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado	Analizar o efeito da THS na preservação ou melhoria do desempenho muscular em mulheres pós-menopáusicas	Finlândia	N=51, 50-57 anos	50	Densidade muscular	Estradiol (2 mg) + Noretisterona (1 mg)	Sim $p = 0,047$	As substâncias utilizadas contribuíram para a preservação da densidade muscular, apresentando um efeito benéfico sobre o músculo esquelético

Abreviaturas: SD – Sem dados, EUA – Estados Unidos da América, SVM – Sintomas vasomotores

* Sintomas vasomotores: afrontamentos, ondas de calor e suores noturnos

◆ Sintomas psicológicos: ansiedade e depressão

Considerado estatisticamente significativo quando valor $p < 0,05$

Tabela 2: Análise da eficácia da terapêutica com Isoflavonas de Soja

Referências	Tipo de estudo	Objetivos	Aplicação	Amostra	Duração (semanas)	Sintomas	Substância	Eficácia [#]	Resultados
Jenks et al., 2012 ¹⁵	Estudo duplo-cego e randomizado	Comparar o S-Equol (extrato de Isoflavonas de Soja) no alívio dos sintomas menopausais	EUA	N=88, 45-65 anos	12	Afrontamentos	Isoflavonas de Soja (48 mg)	Sim	Eficaz no alívio destes sintomas, contudo, quando há produção de S-Equol os resultados são mais evidentes
						Dor muscular e articular		Sim <i>p</i> = 0,005	
Chedraui et al., 2011 ¹⁶	Estudo único-cego	Avaliar o efeito das Isoflavonas de Soja nos afrontamentos, humor e sintomas gerais da menopausa em mulheres com elevado IMC	Equador	N=45, 40-59 anos	12	Afrontamentos	Isoflavonas de Soja (100 mg)	Sim <i>p</i> < 0,001	Melhoria significativa de todos os sintomas estudados nesta população de alto risco
						Sintomas gerais da menopausa		Sim	
						Humor depressivo		Sim <i>p</i> < 0,05	
Levis et al., 2011 ¹⁷	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado	Determinar a eficácia das Isoflavonas de Soja na prevenção da perda óssea e em outros sintomas menopausais	Flórida	N=159, 45-60 anos	96	Perda óssea: 1 – Coluna vertebral 2 – Colo femoral 3 – Anca	Isoflavonas de Soja (200 mg)	1 - Sim <i>p</i> = 0,03 2 – Não 3 – Não	Melhoria na taxa de perda óssea da coluna vertebral. Nos restantes ossos não se verificaram diferenças significativas entre o grupo que usou placebo e o que utilizou Isoflavonas
						Afrontamentos		Não	
Basaria et al., 2009 ¹⁸	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado	Determinar os efeitos de dose relativamente elevada de Isoflavonas de Soja na qualidade de vida e cognição de mulheres pós-menopásicas	EUA	N=84, 56 anos	12	Capacidade cognitiva SMV*	Isoflavonas de Soja (160 mg)	Sim	Melhoria da capacidade cognitiva e dos SVM. Melhoria significativa dos parâmetros físicos, sexuais e psicossociais
						Parâmetros físicos, sexuais e psicossociais		Sim	
								Sim <i>p</i> = 0,03	

Referências	Tipo de estudo	Objetivos	Aplicação	Amostra	Duração (semanas)	Sintomas	Substância	Eficácia [#]	Resultados
Ferrari, 2009 ¹⁹	Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado	Avaliar a eficácia de um extrato padronizado de Isoflavonas de Soja no alívio dos afrontamentos em mulheres na menopausa	Itália	N=121, 40-65 anos	12	Afrontamentos 1 - Frequência 2 - Severidade	Isoflavonas de Soja (80 mg)	Sim 1 - $p = 0,023$ 2 - $p = 0,016$	Melhoria nos afrontamentos. Redução dos lípidos no sangue e benefícios nos marcadores ósseos
Fournier et al., 2007 ²⁰	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado	Avaliar se as Isoflavonas de Soja podem melhorar o funcionamento cognitivo em mulheres pós-menopáusicas	EUA	N=79, 48-65 anos	16	Funcionamento cognitivo: atenção e memória	Isoflavonas de Soja (70 mg)	Não $p > 0,05$	Sem efeito significativo na atenção e memória de mulheres pós-menopáusicas saudáveis
Ye et al, 2006 ²¹	Estudo único-cego, randomizado e controlado	Determinar o efeito de diferentes doses de Isoflavonas de Soja na perda óssea em mulheres pós-menopáusicas precoces	China	N=84, 45-60 anos	24	Perda óssea 1 - Coluna lombar 2 - Colo femoral	Isoflavonas de Soja 84 mg 126 mg	Sim 1 - $p = 0,114$ 2 - $p = 0,053$	A dose mais elevada apresenta efeito mais significativo na retardação da perda óssea

Abreviaturas: SD – Sem dados, EUA – Estados Unidos da América

* Sintomas vasomotores: afrontamentos, ondas de calor e suores noturnos

• Sintomas gerais da menopausa: distúrbios do sono, irritabilidade, ansiedade, problemas musculares, atrofia vaginal

Considerado estatisticamente significativo quando valor $p < 0,05$

4. DISCUSSÃO

A maioria dos estudos são do tipo duplo-cego, randomizados e controlados.

Destaca-se a maior incidência na avaliação da eficácia das duas terapêuticas sobre os SVM, provavelmente por serem, geralmente, os primeiros sintomas a surgir e os mais frequentes. A eficácia da terapia farmacológica (THS) vs não farmacológica (isoflavonas) revela-se semelhante e positiva sobre estes sintomas. No entanto, existem diferenças nos estudos entre as substâncias ativas e as dosagens utilizadas, apesar de todas serem eficazes. Atendendo à relação risco/benefício, podemos afirmar que a melhor dosagem a utilizar será a concentração mínima eficaz, na medida em que quanto maior a concentração, maior a probabilidade de ocorrerem efeitos adversos, como as hemorragias vaginais¹². Por esta razão, é comum associar-se a progesterona (tabela 1), por forma a minimizar os riscos e os efeitos adversos⁹. Independentemente da progesterona associada, verifica-se uma melhoria das hemorragias vaginais^{9,12}.

A terapêutica com isoflavonas, também, parece estar bem sustentada, pelos efeitos positivos obtidos.

Os aspectos psicológicos foram avaliados com maior expressão na THS, constatando-se que a eficácia depende do tipo de progesterona associada. No estudo de Caglayan⁷, essa questão ficou bem clara ao verificar-se o agravamento dos sintomas com a medroxiprogesterona (10 mg).

Verificou-se, também, que a THS pode proteger as mulheres na menopausa contra o declínio cognitivo, por promover efeitos benéficos sobre a memória e a atenção¹³, melhoria da qualidade de vida^{9,18} e componente sexual¹⁸. Resultados também obtidos com as isoflavonas, apesar da necessidade de estudar melhor a sua eficácia.

Na preservação da densidade muscular, a THS apresenta igualmente um efeito benéfico. São, contudo, necessários mais estudos para saber qual a substância eficaz - estrogénio, progesterona ou a terapêutica combinada¹⁴. Existem ainda evidências de uma redução significativa de perda de massa óssea na pós-menopausa, diminuindo assim a probabilidade de ocorrência de fraturas¹¹. Neste domínio, os resultados obtidos com as isoflavonas são controversos, o que demonstra a necessidade de estudar a sua eficácia na prevenção/manutenção da massa óssea^{17,21}.

Globalmente, os estudos com as isoflavonas, apresentam um efeito positivo na maioria dos sintomas estudados, mas será importante atender às diferenças na

composição e dosagens utilizadas. Nas dosagens mais elevadas, constata-se uma melhoria mais rápida e mais evidente, enquanto que dosagens mais baixas requerem um período de administração mais longo para se obterem os mesmos resultados, sendo por isso consideradas eficazes a longo prazo.

5. CONCLUSÃO

Quando se comparam as duas terapêuticas, apesar de estudos independentes, verifica-se que são eficazes no alívio dos SVM e em alguns sintomas psicológicos. Relativamente ao funcionamento cognitivo e à perda óssea existem evidências que comprovam benefícios com a utilização da THS, enquanto que para as isoflavonas, mais estudos são necessários.

Apesar da THS continuar a ser uma boa opção, não devem ser menosprezadas as contra indicações os riscos associados⁵. Naturalmente, as Isoflavonas apresentam menos riscos, pela afinidade aos receptores estrogénicos β ser menor. No entanto, para que se obtenham efeitos positivos significativos, é necessário um período de utilização mais longo, mas nem por isso deixa de ser uma alternativa cada vez mais procurada. Seria, pois, vantajoso a realização de estudos que comparassem as duas terapêuticas em simultâneo e no estadio perimenopausa, uma vez que durante esta etapa verifica-se uma forte oscilação hormonal, existindo por isso SVM e uma grande probabilidade de ocorrerem distúrbios do sono, do humor e depressão³.

6. REFERÊNCIAS

1. WHO. (1994). *Research on the menopause in the 1990s: report of a WHO scientific group* (pp. 1-79). Geneva: World Health Organization. Retrieved from <http://www.who.int/iris/handle/10665/41841>
2. Godinho, A., Rato, I., & Calhaz-Jorge, C. (2012). Endocrinologia da mulher. In J. Neves, *Medicina da mulher na pós-menopausa* (1st ed., pp. 9-25). Lisboa: LIDEL. ISBN: 978-972-757-768-2
3. Lamas, M., Paúl, C., & Montenegro, N. (2015). Saúde Mental e bem-estar da mulher na perimenopausa. Uma Revisão Sistemática. *V Congresso Internacional ASPESM: Consensos em Saúde Mental* (1st ed., pp. 201-214). Braga: Sociedade Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental. Retrieved from http://issuu.com/spesm/docs/2015_consensos_sa_de_mental_ebook_
4. Passos, F., Ribeiro, S., Calhaz-Jorge, C. (2012). Terapêutica hormonal do climatério e pós-menopausa. In J. Neves, *Medicina da mulher na pós-menopausa* (1st ed., pp. 26-50). Lisboa: LIDEL. ISBN: 978-972-757-768-2

5. Polonini, H., Raposo, N., & Brandão, M. (2011). A terapia de reposição hor-monial e a saúde da mulher no climatério: riscos e benefícios. *REVISTA DE APS - ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE*, 18(3), 354-361. Retrieved from <http://aps.ufjf.emnuvens.com.br/aps/article/viewFile/1129/514>
6. Dolores Juliá, M., Ferrer, J., Allué, J., Ignacio Bachiller, L., Beltrán, E., & Jesús Cancelo, M. et al. (2008). Posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia sobre el uso clínico de las isoflavonas en el climaterio. *Progresos De Obstetricia Y Ginecología*, 51(3), 146-161. [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-5013\(08\)71069-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-5013(08)71069-0)
7. Caglayan, E. K., Kara, M., Etiz, S., Kumru, P., Aka, N., & Kose, G. (2014). The effects of progesterone selection on psychological symptoms in hormone replacement therapy. *Adv Clin Exp Med*, 23(1), 63-67.
8. Menati, L., Khaleghinezhad, K., Tadayon, M., & Siahpoosh, A. (2014). Evaluation of contextual and demographic factors on licorice effects on reducing hot flashes in postmenopause women. *Health Care Women Int*, 35(1), 87-99.
9. Stevenson, J. C., Durand, G., Kahler, E., & Pertynski, T. (2010). Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17beta-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*, 67(3), 227-232.
10. Kwee, S. H., Tan, H. H., Marsman, A., & Wauters, C. (2007). The effect of Chinese herbal medicines (CHM) on menopausal symptoms compared to hormone replacement therapy (HRT) and placebo. *Maturitas*, 58(1), 83-90.
11. Maddalozzo, G. F., Widrick, J. J., Cardinal, B. J., Winters-Stone, K. M., Hoffman, M. A., & Snow, C. M. (2007). The effects of hormone replacement therapy and resistance training on spine bone mineral density in early postmenopausal women. *Bone*, 40(5), 1244-1251.
12. Mattsson, L. A., Skouby, S., Rees, M., Heikkinen, J., Kudela, M., Stadnicki-Kolendo, A., ..., Mustonen, M. (2007). Efficacy and tolerability of continuous combined hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Menopause Int.*, 13(3), 124-31.
13. Anderer, P., Saletu, B., Gruber, D., Linzmayer, L., Semlitsch, H. V., Saletu-Zyhlarz, G., . . . , Huber, J. (2005). Age-related cognitive decline in the menopause: effects of hormone replacement therapy on cognitive event-related potentials. *Maturitas*, 51(3), 254-269.
14. Taaffe, D. R., Sipila, S., Cheng, S., Puolakka, J., Toivanen, J., & Suominen, H. (2005). The effect of hormone replacement therapy and/or exercise on skeletal muscle attenuation in postmenopausal women: a yearlong intervention. *Clin Physiol Funct Imaging*, 25(5), 297-304.
15. Jenks, B. H., Iwashita, S., Nakagawa, Y., Ragland, K., Lee, J., Carson, W. H., . . . Uchiyama, S. (2012). A pilot study on the effects of S-equol compared to soy isoflavones on menopausal hot flash frequency. *J Womens Health (Larchmt)*, 21(6), 674-682.
16. Chedraui, P., San Miguel, G., & Schwager, G. (2011). The effect of soy-derived isoflavones over hot flushes, menopausal symptoms and mood in climacteric women with increased body mass index. *Gynecol Endocrinol*, 27(5), 307-313.
17. Levis, S., Strickman-Stein, N., Ganjei-Azar, P., Xu, P., Doerge, D. R., & Krischer, J. (2011). Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med*, 171(15), 1363-1369.
18. Basaria, S., Wisniewski, A., Dupree, K., Bruno, T., Song, M. Y., Yao, F., . . . Dobs, A. S. (2009). Effect of high-dose isoflavones on cognition, quality of life, androgens, and lipoprotein in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest*, 32(2), 150-155.

-
19. Ferrari, A. (2009). Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. *J Obstet Gynaecol Res*, 35(6), 1083-1090.
 20. Fournier, L. R., Ryan Borchers, T. A., Robison, L. M., Wiediger, M., Park, J. S., Chew, B. P., Beerman, K. A. et al. (2007). The effects of soy milk and isoflavone supplements on cognitive performance in healthy, postmenopausal women. *J Nutr Health Aging*, 11(2), 155-164.
 21. Ye, Y. B., Tang, X. Y., Verbruggen, M. A., & Su, Y. X. (2006). Soy isoflavones attenuate bone loss in early postmenopausal Chinese women: a single-blind randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr*, 45(6), 327-334.

Maria Céu Lamas

Licenciada em Análises Clínicas e Saúde Pública pela Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto (ESTSP), mestre em Hidrobiologia pela Faculdade de Ciências-UP, e doutoranda do Programa Doutoral em Gerontologia e Geriatria do ICBAS-UP. Desenvolve a sua atividade profissional no laboratório do Hospital de Magalhães Lemos, EPE, e é docente na Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto-IPP. Membro da UNIFAI - Unidade de Investigação e Formação sobre Adultos e Idosos, e do Centro de Investigação em Saúde e Ambiente (CISA-ESTSP).

Ana Catarina Correia

Licenciada em Farmácia pela Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto (ESTSP).

Exerce funções de técnica de farmácia na farmácia Portela, Vila Nova de Gaia.

Rita Ferraz Oliveira

Licenciada em Farmácia pela Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Instituto Politécnico do Porto (ESTSP/IPP), mestre em Toxicologia pela Universidade de Aveiro e doutoranda do Programa Doutoral em Ciências e Tecnologias da Saúde, Especialização Decisão Clínica, da Secção Autónoma de Ciências da Saúde, da Universidade de Aveiro.

Desenvolve a sua atividade profissional como docente da Área Técnico-Científica de Farmácia da ESTSP/IPP, onde integra o Núcleo de Investigação e Intervenção em Farmácia (NIIF) do Centro de Investigação em Saúde e Ambiente (CISA).

Colabora na empresa M&M Biotechnology, realizando trabalhos de consultadoria, na área dos Produtos Naturais.
