

# A EFICÁCIA DE FITOESTRÓGENOS COMO INSTRUMENTO DE TERAPIA NA REPOSIÇÃO HORMONAL EM MULHERES NO CLIMATÉRIO

JAQUELINE BOLICO FLIZIKOWSKI<sup>1</sup>  
JULIANA MARIA DA SILVA<sup>2</sup>

1. Graduanda, curso de Farmácia do Centro Universitário Católico do Sudoeste do Paraná. UNICS. Palmas-PR.
2. Docente da disciplina de Toxicologia do curso de Farmácia do Centro Universitário Católico do Sudoeste do Paraná. UNICS. Palmas-PR.

Autor responsável. J.B. Flizikowski.  
E-mail: jaque\_line\_bj@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

Os hormônios são produzidos por glândulas ou tecidos especializados. A maioria dos hormônios é produzida pelas glândulas do sistema endócrino, como a hipófise, a tireóide, as supra-renais, além dos ovários e testículos (Guyton, 1989).

Os hormônios esteróides (sexuais) secretados pelas glândulas supra-renais, ovários e testículos são sintetizados, a partir do colesterol e modificados por uma série de reações químicas, até que um hormônio fique pronto para ser posto em ação imediatamente (SOLOMONS, 2000).

A depleção folicular do fim da vida reprodutiva causa uma redução na produção de estrogênio, o que por sua vez diminui o feedback negativo hipotálamo-hipofisário, causando um aumento da secreção de LH (Hormônio Luteinizante) e FSH (Hormônio Folículo Estimulante). Essa fase de declínio do eixo reprodutivo não é, portanto, originária da diminuição da estimulação do GnRH (Hormônio Liberador de Gonadotrofina) pelo hipotálamo (Frohman et al., 1999). A menopausa seria causada pelo esgotamento da produção dos hormônios gonadais propriamente ditos.

A menopausa é um evento natural que ocorre em mulheres em torno dos 50 anos, sendo decorrente da falência gonadal e caracterizada por deficiência de hormônios esteróides (FERREIRA, 1999).

A síndrome climatérica, reconhecida como tal desde o início do século XIX, somente começou a ter a sua etiologia esclarecida a partir de 1923, quando pela primeira vez se extraiu e se caracterizou "um hormônio ovariano" (ALLEN & DOISY, 1923). Mas foi através de Sorano de Éfeso (98-138 a.C.) que se conheceu a primeira descrição anatômica do ovário (SPRITZER & REIS 1998).

Definido pela Sociedade Internacional de Menopausa (1994), o climatério representa a transição da vida

reprodutiva para a não reprodutiva (GREER, 1994). Dentro deste período de tempo ocorre a menopausa, que corresponde à última menstruação fisiológica da mulher (UTIAN, 1997).

Eventualmente o climatério pode ser assintomático. Entretanto, o declínio da atividade folicular ovariana pode caracterizar a síndrome climatérica, cujos sintomas foram classificados por KUPPERMAN nos anos 50 (KUPPERMAN et al., 1953). São eles: ondas de calor; insônia; irritabilidade; parestesias; palpitações; vertigens; fadiga; cefaléia; artralgia e mialgia. A médio prazo o hipoestrogenismo resulta em atrofia urogenital, dispareunia, polaciúria e incontinência urinária. Isto contribui para um aumento na incidência de infecções urinárias, vulvovaginites e distopias genitais (KUPPERMAN et al., 1953).

O déficit estrogênico também está associado à maior incidência de doença coronariana, assim como a uma maior taxa de mortalidade por doença cardiovascular (STAMPFER et al. 1991), a um aumento no risco de osteoporose e fraturas osteoporóticas devido à diminuição da densidade mineral óssea nesse período. Mais recentemente, alguns estudos correlacionam a deficiência estrogênica ao desenvolvimento da doença de Alzheimer (FILLIT et al., 1986).

Embora a transição da menopausa seja uma experiência universal, o mesmo não se pode afirmar sobre a síndrome do climatério (BOULET et al., 1994; ODDENS, 1994; TANG, 1994), pois existe uma grande variação na frequência e intensidade dos sintomas relatados e a queixa principal nem sempre é a mesma. Também existem evidências que fatores relacionados à dieta, em particular a ingestão de fitoestrogênios naturais, substâncias vegetais não esteróides com fraca atividade estrogênica, poderiam explicar a baixa frequência de fogachos em certas populações asiáticas. A experiência em relação à menopausa entre as culturas ocidentais e asiáticas apresenta

similaridades e diferenças. Estudos em países asiáticos mostram que mulheres chinesas relatam poucos fogachos (TANG, 1994). As japonesas apresentam principalmente cefaléia; rigidez de ombros e dores nas juntas; mulheres tailandesas e malasianas relatam não procurar médicos devido a queixas neste período (ISMAIL, 1990; SUKWATANA et al., 1991); para as indianas o final da menstruação é considerado como uma forma de libertação pessoal. Na cultura ocidental, sintomas como ondas de calor, sudorese e secreção vaginal são consideradas típicas queixas climatéricas.

A menopausa per se não é uma situação patológica, mas suas conseqüências potencialmente o são, e também podem ser atenuadas pela terapia de reposição hormonal, para a mulher usufruir uma melhor qualidade de vida e menor morbimortalidade.

Para prevenir os efeitos adversos que a carência estrogênica exerce sobre os vários sistemas orgânicos, vários autores relatam em seus trabalhos, a recomendação que as mulheres menopausadas recebam estrógenos exógenos com o objetivo de manter ou restabelecer os níveis estrogênicos da menacme.

A terapia de reposição hormonal, introduzida na Alemanha por volta de 1937, cresceu nos Estados Unidos na década de 50 e encontra hoje sua segunda fase de expansão em todo o mundo (SPRITZER & REIS, 1998). O uso de estrógenos e progestógenos tornou-se bastante difundido nas últimas décadas. Tal prática, no entanto, pode ocasionar efeitos adversos como mastalgias, sangramentos uterinos irregulares e aumento do risco relativo para neoplasias de mama e endométrio.

Dentre os principais sintomas característicos do climatério, apresentam-se os neurogênicos, psicogênicos, metabólicos e urogenitais. Os sintomas neurogênicos compreendem ondas de calor, sudorese, calafrios, palpitações, cefaléia, tonturas, parestesia, insônia, fadiga e falta de memória; os psicogênicos incluem a insegurança determinada pelo problema físico, que acarreta problemas psicológicos que podem interferir no relacionamento familiar, adaptação sexual e integração social, levando a mulher a se afastar do ambiente e se retrair, quando é o momento de ampliar o campo das relações; os urogenitais incluem incontinência urinária, secreção vaginal, dispareunia, corrimento, prurido vulvar e alterações menstruais, dependendo das flutuações e da rapidez como ocorre a diminuição dos níveis estrogênicos; e os metabólicos dizem respeito ao aumento do risco de doenças metabólicas, como osteoporose e doença cardiovascular, no período da transição menopáusicas (BOSSEMEYER, 1999; HALBE; FONSECA, 2000; HALBE et. al. 2005).

O receio das mulheres em relação às neoplasias, além das já conhecidas contra-indicações e intolerâncias medicamentosas, tem aumentado a não aceitação do tratamento hormonal. Os clínicos têm oferecido alternativas

terapêuticas com substâncias provenientes da extração de plantas e que podem apresentar efeito estrogênico, denominadas fitoestrógenos (ALLRED e col. 2001).

O interesse por fitoestrógenos surgiu a partir de estudos epidemiológicos sobre a ausência de ondas de calor (fogachos) em mulheres de países asiáticos. Nestes locais constataram que o diferencial era o consumo de soja elevado (fonte de isoflavona) e a frequência de fogachos na menopausa, era menor que em países ocidentais (Kang et al., 2002).

## 1. FITOESTRÓGENOS

Os fitoestrógenos são classificados em quatro grandes grupos: esteróis, terpenóides, saponinas e fenólicos. Dentro do grupo fenólico, encontramos as isoflavonas, lignanos, coumestanos, flavanóis, flavonas, chalconas e os esteróis. As isoflavonas apresentam-se entre as classes que possuem maior atividade estrogênica e são encontradas em vários vegetais e produtos manufaturados. Dentre as isoflavonas, os principais compostos são formados por genisteína, dadzeína, biochanina A e formononetina (NACHTIGALL, 2001) (WENDER, 2001). Estas substâncias são absorvidas no intestino, com metabolização hepática e excreção, principalmente renal. Pequena parte destas substâncias é eliminada pela vesícula biliar e intestino (ALVES, 2002).

As ações das isoflavonas nos tecidos alvos parecem ocorrer por meio de dois mecanismos classificados como genômico e não genômico. Os efeitos expressos pelo mecanismo não genômico são determinados por ações sobre a proliferação celular, inibição enzimática, inibição da angiogênese e efeitos antioxidantes (BOERSMA, 2001) (LIAN e col. 2001). Também são descritas ações de inibição da expressão e transcrição de alguns genes que promovem a regulação da proliferação, diferenciação e apoptose celular (LIAN e col. 2001). O mecanismo genômico, determinado pela ligação com receptores nucleares específicos, resulta em efeitos estrogênicos ou antiestrogênicos. A concentração dos receptores nos tecidos determina sua resposta ao hormônio (DORNSTAUDER, 2001) (LIPSETT, 1999)

Uma variável importante é a concentração da droga. Alguns fitoestrógenos podem exercer efeito agonista ou antagonista, dependendo de sua concentração. As isoflavonas, portanto, podem apresentar efeito estrogênico ou antiestrogênico, dependendo do tipo de receptor estimulado, da concentração destes receptores no tecido, do tipo de isoflavona e de sua concentração no organismo (MUELLER e col. 2004).

Estas variáveis envolvidas com o mecanismo de ação das isoflavonas podem explicar as controvérsias observadas nos estudos. Ainda existem dúvidas sobre o efeito endometrial com o uso prolongado das isoflavonas em mulheres após a menopausa.

## 1.1. Isoflavonas

Sabe-se que flavonóides de frutas, vegetais e soja (*Glycine max* Merrill), como as isoflavonas, em suas diferentes formas, desempenham importante papel no corpo humano. Podem agir como antioxidantes, anti-inflamatórios, antimicrobianos entre outras atividades biológicas, tornando os produtos que os contêm em alimento funcional ou nutracêutico. A soja está entre os alimentos funcionais e embora tenha sido mencionada somente em 1941 nas estatísticas oficiais de produção de grãos do Rio Grande do Sul, a primeira referência sobre seu cultivo no Brasil data de 1882 (VERNETTI, 1977). Sua composição química, com base em 100 g de amostra seca, constitui-se de 40 g de proteínas, 30 g de glicídios, 20 g de lipídios, 226 mg de cálcio, 546 mg de fósforo e 8,8 mg de ferro (WOLF e COWAN, 1971; SGARBIERI et al., 1981). Além da proteína, a soja fornece os ácidos graxos linoléico e linolênico (NAWAR, 1985) e algumas vitaminas (FRANCO, 1986). O grão intacto de soja pode conter além de carboidratos, ácidos graxos (83% de ácidos graxos insaturados), proteínas e minerais, 4% de saponinas, 5% de lecitinas,  $\beta$ -sitosteróis,  $\alpha$ -tocoferóis e inibidores de protease, embora as isoflavonas despertem maior interesse devido às suas propriedades biológicas.

As isoflavonas são compostos pertencentes ao grupo dos flavonóides, o total de isoflavonas encontrado na soja distribui-se, basicamente, em isoflavonas glicosiladas e isoflavonas agliconas (AHLUWALIA et al., 1953). Por outro lado, ELDRIDGE (1982) e FUKUTAKE et al. (1996) afirmaram que genistina e daidzina são os principais isoflavonóides e constituem de 50 a 90% dos flavonóides da farinha de soja. Outros derivados desses compostos glicosilados foram identificados e compreendem as formas acetil e malonil (PARK et al. 2001b), analisando diferentes cultivares de soja da mesma região brasileira, observaram grande variação na concentração dessas isoflavonas considerando o teor de isoflavonas totais. Segundo CARRÃO-PANIZZI et al. (1998) a concentração de isoflavonas em soja é geneticamente determinada e afetada por fatores ambientais e pela temperatura local. Segundo GENOVESE e LAJOLO (2001) os fatores que afetam a composição das isoflavonas em soja estão também relacionados à (1) variedade e condições de cultivo, (2) condições de processamento da soja, ou ainda (3) metodologias de análise. Esse último fator constitui etapa importante na avaliação do teor de isoflavonas em soja, tanto pela eficiência do método de extração quanto da própria análise (atualmente baseados principalmente na cromatografia líquido de alta eficiência – HPLC).

As isoflavonas estão presentes nos alimentos ligadas a açúcares e beta-glicosídeos. Nesta forma não são absorvidas pelo organismo humano. Somente as isoflavonas livres sem a molécula de açúcar, as chamadas agli-

conas, são capazes de atravessar a membrana plasmática e serem absorvidas juntamente com seus produtos metabólicos, absorvidos pela barreira epitelial do intestino, a qual ocorre passivamente via micelas. Após a absorção, estas moléculas são incorporadas nos quilomícrons, que as transportam ao sistema linfático antes de entrar no sistema circulatório. Os quilomícrons distribuem as isoflavonas em todos os tecidos extra-hepáticos, onde irão exercer seus efeitos metabólicos, antes de retorná-las ao fígado como quilomícrons remanescentes. A retomada das isoflavonas circulantes do sangue ocorre passivamente e todas as células que contêm receptores para estrógenos potencialmente podem ser influenciadas por essas moléculas. Quando estas moléculas são secretadas na bile pelo fígado, parte é reabsorvida pela circulação entero-hepática e parte é excretada pelas fezes. (ANDERSON & GARNER, 1997).

### 1.1.1. Mecanismo de ação

As isoflavonas são estrutural e funcionalmente similares ao  $17\beta$ -estradiol (KUIPER et al., 1998). Dessa forma, as similaridades entre suas estruturas conferem às isoflavonas a ocupação dos receptores estrogênicos. A ação biológica dos fitoestrógenos é complexa e a sua ação celular final é determinada por vários fatores, incluindo o nível relativo de receptores estrogênicos alfa e beta, a mistura de diversos co-ativadores e co-repressores presentes num dado tipo de célula, e a natureza da resposta com a qual os receptores interagem nos genes regulados pelo estrógeno (CASSIDY, A. 2003)

A ação biológica divide-se em 2 grandes grupos:

- Interação com os Receptores de Estrógenos
- Não Interação com os Receptores de Estrógenos. (PIRES e col. 2005).

Existem dois tipos de receptores estrogênicos: alfa e beta. Os fitoestrógenos tem maior afinidade para os receptores beta, sendo mínima ou nula a sua afinidade para os alfa, (PINO, A. 2000). É de se esperar, portanto, que os efeitos dos fitoestrógenos sejam mais marcados em tecidos e órgãos em que predominem os receptores tipo beta como sejam o SNC, o osso, a parede vascular e o trato urogenital. Comparados com o estradiol ou a estrona, os fitoestrógenos têm uma potência notavelmente inferior, sendo debilmente estrogênicos. Apesar das isoflavonas, concretamente a genisteína (II), se ligarem ao ER-beta (tipo de receptor estrogênico) com quase a mesma eficácia que o estradiol, a sua atividade difere (CORDOVA, G. 2002).

Foram também atribuídas ações não mediadas pelo receptor estrogênico: efeitos antioxidantes, inibição de enzimas envolvidas no metabolismo estrogênico, inibição de proteíno-quinases envolvendo sinalização intracelular, efeito no transporte da glicose, em processos antiinfla-

matórios, proliferação celular (ciclo celular) e inibição da angiogênese (MANACH et al. 2004).

Dependendo do ensaio empregado, as isoflavonas podem ter entre  $1.10^{-4}$  a  $1.10^{-2}$  da atividade do  $17\beta$ -estradiol. No entanto, a genisteína liga-se 5 a 20 vezes com mais afinidade pelo receptor estrogênico ER $\beta$  do que ao ER $\alpha$  (KUIPER et al., 1997). A maior afinidade ao receptor ER $\beta$  sugere que as isoflavonas podem exercer efeitos seletivos (estrogênico e antiestrogênico), dependendo do tecido e da concentração de isoflavonas. Essas substâncias ligam-se aos receptores estrogênicos ER, distribuídos principalmente nos ossos, cérebro, endotélio vascular e bexiga (PAECH et al., 1997). Já o estradiol de mamíferos tem maior afinidade por receptores estrogênicos ER $\alpha$ , presentes no tecido mamário e uterino (KUIPER et al., 1998).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Isoflavonas são conhecidas por suas propriedades biológicas, incluindo atividade estrogênica (especialmente sobre os sintomas da menopausa e da osteoporose) (MURPHY, 1982), antifúngica (NAIM et al., 1974), bactericida, antimutagênica (MIYAZAWA et al., 1999) e antitumoral, especialmente cânceres de mama e próstata (COWARD et al., 1993; PETERSON e BARNES, 1993; DENIS et al., 1999; HIROTA et al., 2000). São essenciais para a sobrevivência de plantas leguminosas, protegendo-as contra fitopatógenos pela ação antifúngica. Conforme outros estudos as isoflavonas apresentariam atividades anti-hemolítica e antioxidante, as quais foram observadas em diversos trabalhos encontrados na literatura (ESAKI et al., 1999a; ESAKI et al., 1998; SHAHIDI et al., 1992).

Segundo um estudo realizado com 50 mulheres em menopausa divididas em: G1, usuárias de isoflavona (60 mg/dia) (n=25), e G2, placebo (n=25), seguido o tratamento por 6 meses, ao final do estudo, a isoflavona foi superior ao placebo na redução dos fogachos (44% versus 12%, respectivamente), verificou-se também que os valores médios de estradiol foram superiores no G1 quando comparados ao G2 ( $18,0 \pm 6,7$  versus  $12,3 \pm 3,8$  ng/dL) (NAHÁS e col., 2003).

Isoflavonas são conhecidas também por sua atividade antitumoral (mama e próstata), a qual é mais acentuada nas formas agliconas que glicosiladas assim como ocorre com a atividade antioxidante. Muito embora os mecanismos pelos quais as isoflavonas inibem a carcinogênese não sejam conhecidos (SHERTZER et al., 1999), seus efeitos citotóxicos podem estar relacionados à inibição de enzimas como a topoisomerase II (SKIBOLA e SMITH, 2000).

De acordo com IZUMI et al. (2000), testes com IFA (isoflavonas agliconas) e IFG (isoflavonas glicosiladas)

revelaram que as agliconas apresentam maior absorção em humanos se comparada com a sua forma conjugada. Portanto as IFG necessitam de tempo maior para atingir sua concentração plasmática máxima, ao contrário do que acontece com as IFA. Além disso, os pesquisadores mostraram que a genisteína é absorvida mais eficientemente que a daidzeína, mantendo alta concentração plasmática (PARK et al. (2001).

Os fitoestrógenos funcionam como agonistas ou antagonistas estrogênicos. Até o momento, os estudos *in vitro* e *in vivo* não mostraram resultados consistentes e uniformes, em que os fitoestrógenos poderiam mimetizar as ações estrogênicas em todos os órgãos-alvo, porém, sabe-se que as isoflavonas agliconas mostram efeitos mais específicos e melhor absorção do organismo (PARK et al. (2001).

Segundo o pesquisador Young Kun Park, o organismo absorve muito pouco a substância na forma glicosilada, o que torna o tratamento praticamente inócuo. O mesmo em 2004 – conseguiu transformar, em laboratório, a isoflavona glicosilada em aglicona, que é totalmente metabolizada pelo organismo. Com isso, de acordo com o bioquímico, o tratamento tem resposta mais rápida e eficaz.

Em doses altas, isoflavonas purificadas apresentaram efeitos via receptor de estrogênio e extra-receptor de potencial interesse. No entanto os discretos efeitos na síndrome climatérica e no metabolismo ósseo não preenchem os requisitos necessários para serem considerados alternativas à TRHM. A falta de informações sobre a segurança de seu uso e controle sobre seus efeitos, além da descrição de efeitos adversos, não recomendam a prescrição de isoflavonas isoladas.

A recomendação da TRHM (Terapia de Reposição Hormonal na Menopausa) baseada na soja integral também não apresenta bases científicas adequadas.

No Brasil, a ANVISA aprova o uso de isoflavonas somente para o tratamento dos fogachos e como adjuvante na redução dos níveis séricos do colesterol (Brasil, 2002).

Com relação às diferentes doses e posologias encontradas, após analisar diferentes trabalhos, a Sociedade Norte Americana de Menopausa (NAMS) publicou em 2000 o seu Consenso a respeito do uso de isoflavonas como terapia para mulheres na menopausa, e apesar de considerarem prematuro a recomendação de quantidades específicas de isoflavonas na prevenção de doenças crônicas e tratar sintomas específicos da menopausa, o NAMS sugere as seguintes doses e posologias para isoflavonas (NAMS, 2000): na redução de colesterol usar 50mg/dia (equivalente ao consumo de 25g de proteína de soja) e no tratamento de fogachos usar 40-80mg/dia. Setchell (1998) cita como ingestão cerca de 30-50mg/dia de isoflavonas necessária para alcançar um efeito biológico em humanos

O consumo moderado de alimentos ricos em soja pode ser um hábito de vida saudável e benéfica, agindo como opção para mulheres climatéricas, auxiliando nos feitos da terapia de reposição hormonal em mulheres na menopausa.

Estudos clínicos bem estruturados, a longo prazo, utilizando fitoestrógenos isoladamente contra placebo e também em associação com estradiol, são necessários a fim de se poder avaliar as ações sinérgicas ou antagônicas dos mesmos.

Nem todas as mulheres que entram na menopausa terão os mesmos sintomas. Porém, afim de diminuir as complicações que ela traz, há a necessidade de que se façam mais estudos com medicamentos fitoterápicos que não tenham efeitos adversos. Assim, as mulheres terão maior segurança, que os hormônios sintéticos, não podem dar com relação à seus efeitos adversos e principalmente às neoplasias.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACEVEDO, P.L. – Envejecimiento poblacional y menopausia en Latinoamérica. In: CAMPOS, O .G.; URZUA, E.A.; CASTRO, P.C. – Menopausia y longevidad: perspectiva clínica y epidemiológica en Latinoamérica. Ediciones Sociedad Chilena de Climatério. Santiago de Chile, Editora Bywaters, 1998. p.49-72.
- ALLRED C.D, ALLRED K.F, JU Y.H, VIRANT S.M, HELFERICH W.G. Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of estrogen-dependent (MCF-7) tumors in a dose-dependent manner. *Cancer Res.* 2001;61:5045-50.
- ALLEN, E. & DOISY, E.A. – An Preliminary report on is. *JAMA.*, 81:819-21, 1923.
- ALVES D.L, SILVA C.R. Fito-hormônios: abordagem natural da terapia hormonal. São Paulo: Atheneu; 2002. p.1-54.
- BOERSMA, B.J. BARNES, S. KIRK, M. WANG, C.C. SMITH, M. KIM, H. et al. Soy isoflavonoids and cancer metabolism at the target site. *Mutat Res.* 2001;480-481:121-7.
- CASSIDY, A., British Nutrition Foundation, *Nutrition Bulletin*, 2003, 28, 205
- COLDITZ, G.A. Relationship between estrogen levels: use of hormone replacement therapy and breast cancer. *J Nat Cancer Inst.* 1998;90:814-23.
- CÓRDOVA, G.; MANERO, M.; MUNILLA, I., *Medicine*, 2002.
- DORNSTAUER E., JISA E., UNTERRIEDER I., KRENN, L., KUBELKA W., JUNGBAUER A. Estrogenic activity of two standardized red clover extracts (Menoflavon®) intended for large scale use in hormone replacement therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001;78:67-75
- FERNANDES, C.E. & PEREIRA FILHO, A. S. (eds.) – Climatério – Manual de Orientação – FEBRASGO – Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, 1995. 103p
- FERNANDES, C.E. – Osteoporose: conceito, epidemiologia e fisiopatologia – Programa de prevenção à osteoporose. Sobrac – Whitehall, 1, 1999
- FERREIRA, J.A.S. A perimenopausa. In: Fernandes CE, Melo NR, Wheba S. Climatério feminino. São Paulo: Ed. Lemos; 1999. p.41-56.
- FERRIANI, R.A. – O grande dilema das mulheres: tomar ou não estrogênios – *Reprod. Clim.*,12:6-7, 1997.
- FILLIT, H.; WEINREB, H.; CHOLST, I.; LUINE, V.; McEWEN, B.; AMADOR, R.; ZABRISKIE, J. – Observations in a preliminary open trial of estradiol therapy for senile dementia – Alzheimer's type. *Psychoneuroendocrinology*, 11:337-45, 1986.
- FRIES, J.F. & CRAPO, L.M. – The rectangularization of life. In: BYNNY, R.L. & SPEROFF, L. – A clinical guide for the care of older women. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990. p.1-28.
- GREER G. Mulher: maturidade e mudança. Ed. Augustus, São Paulo. 1994
- GUYTON, A.C. Tratado de Fisiologia Médica. 7a.ed. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 1989.
- HALBE, H.W. – Qualidade de vida, estilo de vida e saúde – Sinopse de Ginecologia e Obstetrícia. *Sintofarma*, 4:74-8, 1999.
- ISMAIL, N.M. – A study of menopause in seven Far-Eastern countries – Malaysia. Presented at the 6th International congress on the menopause, Bangkok, Thailand, art.015, 1990.
- KANG, H.J., ANSBACHER R, HAMMOUD, M.M. Use of alternative and complementary medicine in menopause. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 79:195-207.
- KUPPERMAN, H.S.; BLATT, M.H.G.; WIESBADER, H.; FILLER, W. – Comparative clinical evaluation of estrogenic preparatipms by the menopausal and amenorrheal indices. *J. Clin. Endoc. Metab.*, 13:688-803, 1953.
- LETHABY, A.E, KONENBERG F, ROBERTS H, EDEN J. Phytoestrogens for menopausal symptoms (Protocol for a Cochrane Review). *Cochrane Library*; 1 (1) [online]. Available from: <http://www.bireme.br/cgi-bin/wxisind.exe/iah-cochrany>. [cited maio 2002].
- LIAN Z., NIWA K., TAGAMI K., HASHIMOTO M., GAO, J., YOKOYAMA Y., et al. Preventive effects of isoflavones, genistein and daidzein, on estradiol-17b-related endometrial carcinogenesis in mice. *Jpn J Cancer Res.* 2001;92:726-34
- LIPSETT, M.B. Hormônios esteróides. In: Yen SSC, Jaffe RB, Endocrinologia reprodutiva: fisiologia, fisiopatologia e tratamento clínico. 2ª ed. São Paulo: Ed. Roca; 1999. p.135-47.
- LOBO, R.A. & SPEROFF, L. – International consensus on posmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system. *Fertil. Steril.*, 62:176-9, 1994.
- LOCK, M.; KAUFERT, P.; GILBERT, P. – Cultural construction of the menopausal syndrome: the Japanese case. *Maturitas*, 10:317-22, 1988.
- MANACH, C.; SCALBERT, A.; MORAND, C.; RÉMÉSY, C.; JIMÉNEZ, L.; J Clin Nutr 2004.

- MELO, N.R. – Terapia hormonal de reemplazo y metabolismo lipídico In: CAMPOS, O. G.; URZUA, E.A.; CASTRO, P.C. – Menopausia y longevidad: perspectiva clínica y epidemiológica en Latinoamérica. Ediciones Sociedad Chilena de Climaterio. Santiago de Chile, Editora Bywaters, 1998. p.180-96.
- MUELLER S.O., SIMON S., CHAC K., METZIER M., KORACH K.S. Phytoestrogens and their human metabolites show distinct agonistic and antagonistic properties on estrogen receptor a (ERa) and b (ERb) in human cells. *Toxicol Sci.* 2004;80:14-25.
- NACCHTIGALL, L.E. Isoflavones in the management of menopause. *J Br Menopause Soc.* 2001;(Suppl 1):8-11.
- NAMS. North American Menopause Society .The role of isoflavones in menopausal health: Consensus Opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7(4):215-29.
- NAMS. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11(1):11-33.
- NAVARRO, P.A.A.S, GOMES, F.M., AZEVEDO G.D., COSTA, F.S., FERRIANI, R.A., IANNETTA, O. Fatores locais envolvidos na etiopatogênese da osteoporose pós-menopausa. *Reprod Clim.* 2001;16:167-72.
- PARK, Y.K., AGUIAR, C. L., ALENCAR,S.M., MASCARENHAS, H.A., SCAMPARINI, A. R. P., Conversão de malonil-b-glicosil isoflavonas em isoflavonas glicosiladas presentes em alguns cultivares de soja brasileira. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, Campinas, v. 22, n. 2, p. 130-135, maio-ago 2002.
- PINO, A.; VALLADRE, L.; PALMA, M.; MANCILLA, A.; YÁÑEZ, M.; ALBALA, C.; *Journ. Clinic. Endoc. Metab.*, 2000.
- PIOVESAN, A.C., SIMÕES, R.S., MOSQUETE, R., SIMÕES JUNIOR, M.J., BARACAT, E.C. Efeitos das isoflavonas no tecido mamário. *Femina.* 2004;32:759-63.
- PIRES, M.; CASTILHO, M. C.; CAMPOS, M. G.; RAMOS, F.; SILVEIRA, I., *Artigos de Revisão-Medicina Interna*, 2005.
- REIS FILHO, R. W., ARAÚJO, J.C., VIEIRA, E.M. Hormônios Sexuais Estrógenos: Contaminates Bioativos. *Quím. Nova* vol.29 no.4 São Paulo July/Aug. 2006. [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422006000400032&script=sci\\_arttext&tling=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422006000400032&script=sci_arttext&tling=pt) Acessado dia 17/09/2007.
- SOLOMONS, G., FRYHLE, C. *Química Orgânica*, 7ª ed., LCT: Rio de Janeiro, 2000
- SPRITZER, P.M. & REIS, F.M. – Climateric hormonal replacement: therapy based on evidences. *Reprod. Clim.*, 13:32-41, 1998.
- STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; WILLETT, W.C.; MANSON, J.E.; ROSNER, B.; SPEIZER, F.E.; HENNEKENS, C.H. – Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten year follow-up from the nurses health study. *New Engl. J. Med.*, 325:756-62, 1991.
- SETCHELL, K.D.R., CASSIDY, A. Dietary Isoflavones: biological effect-sand relevance to human health. *J Nutr* 1999; 129:758-67.
- TANG, G.W.K. – The climateric of chinese factory workers. *Maturitas*, 19:177-82, 1994.
- URBANETZ, A.A., RIBEIRO, M.C. Fitoestrogênios: verdade ou mito? *Reprod Clim.*2001;16:92-7.
- UTIAN, W. H. – Menopause – a modern perspective from a controversial history. *Maturitas*, 26:73-82, 1997.
- VERAS, A.B., NARDI, A.E. Hormônios Sexuais Femininos e Transtornos de Humor. Artigo de Revisão. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria.* vol. 54(1): 57-68, 2005. [http://www.ipub.ufrj.br/documentos/artigohormonio1\\_05.pdf](http://www.ipub.ufrj.br/documentos/artigohormonio1_05.pdf), acessado em 12/09/2007,
- WEHBA, S. – Considerações a respeito dos benefícios e riscos da terapêutica de reposição hormonal no climatério. *Reprodução*, 9:205-6, 1994.
- WENDER, M.C.; CAMPOS, L.S. Fitoestrogênios: examinando as evidências do seu emprego no climatério. *Reprod Clim.* 2001;16:155-62.
- WILBUSH, J. – Surveys of climateric semeiology in non-Western populations: a critique. *Maturitas*, 7:289-96, 1985.
- YOUNG, J.Z. – An introduction to the study of man. Oxford, Claredon Press, 1971.