

# Effectiveness of phytoestrogens in the management of hot flashes

## Eficácia dos fitoestrogénios no tratamento dos fogachos

Fátima Dinis\*, Paula Freitas\*

Unidade de Saúde Familiar de Ronfe, ACES do Alto Ave (Guimarães)

Unidade de Saúde Familiar Ara de Trajano, ACES do Alto Ave (Guimarães).

### Abstract

**Introduction and Objectives:** There are an abounding number of commercial preparations of phytoestrogens available which have been used for the relief of menopausal hot flashes. The purpose of this review is to evaluate if the treatment of per menopause and post menopause hot flashes with phytoestrogens is supported by scientific evidence.

**Sources:** Evidence based medicine websites.

**Review methods:** This study began in November 2012. The studies analyzed included guidelines, meta-analyzes (MA), systematic reviews (SR) and randomized controlled trials (RCT), researched with the MESH terms "hot flashes" linked with MESH terms "phytoestrogens" OR "Isoflavones" OR "Flavonoids", published in the last five years. The American Family Physician Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) was used to assess the quality of these studies and assign a strength of recommendation score.

**Results:** Of 44 articles identified, 15 were selected (one guideline, five RS and nine original researches). The guideline concludes that phytoestrogens therapy has a conflicting result in symptoms relief. The RS reveals contradictory results about the Isoflavones efficacy, mentioning further research is needed to evaluate the effectiveness of lignans. Only one RCT evaluates the use of pomegranate seed oil, considering its use ineffective. The crimson clover's Isoflavones were considered in two researches with conflicting results. Also the three RCT that evaluated the efficiency of Isoflavones found inconsistent results. All three studies that evaluated synthetic Isoflavones have proven it to be an effective alternative to HT on hot flashes relief, either with the administration of genistein or with daidzen rich in isoflavone.

**Conclusions:** The dissimilarity of researches and conflicting results does not make possible to confirm the phytoestrogens effectiveness. Therefore, the most recent scientific evidence does not support the use of phytoestrogens for relief of menopausal hot flashes.

**Keywords:** Menopause; Hot flashes; Phytoestrogens.

### INTRODUÇÃO

A menopausa ocorre habitualmente entre os 45 e 55 anos. Trata-se de um diagnóstico clínico realizado após um ano de amenorreia<sup>1</sup>, e é o resultado da falência ovárica provocada pela diminuição dos níveis circulantes de estrogénios e progesterona<sup>1,2</sup>.

Embora algumas mulheres possam ser assintomáticas, os sintomas associados à deficiência de estrogénios tais como ondas de calor, hipersudorese, insónia e secura vaginal podem atingir até 85% da população feminina<sup>2</sup>.

Os fogachos, que ocorrem em cerca de 75% das mulheres pós-menopausa nos Estados Unidos da América, são o sintoma mais frequente e normalmente têm início no período da perimenopausa. Devem-se a um distúrbio da termorregulação, manifestam-se como uma sensação súbita de calor centrada na face, pescoço e parte superior do tórax e que rapidamente se generaliza. Dura entre 2 a 4 minutos, por vezes associada a sudorese profusa e ocasionalmente palpitações, podendo de seguida ocorrer tremores e calafrios, para ajudar a restabelecer a temperatura corporal. A frequência varia entre 1 a 2 episódios por dia até um por hora e, sendo mais comuns no período noturno, podem provocar distúrbios secundários do sono<sup>3</sup>.

Os fitoestrogénios são moléculas esteróides deriva-

\*Interna de formação específica em MGF

das de espécies vegetais<sup>1,2</sup>. São estruturalmente semelhantes aos estrogénios humanos, interagem e têm atividade semelhante à dos estrogénios nos respetivos recetores (com grande afinidade para os recetores beta)<sup>1,2,4</sup>.

Podem ser agrupados em 3 grandes classes: isoflavonas (genisteína e daidzeína), lignanos (enterodiol e enterolactona) e cumestanos<sup>1,2,4</sup>.

As isoflavonas são polifenóis encontrados naturalmente na dieta, principalmente em legumes como soja, grão-de-bico, alfafa, tofu e trevo vermelho<sup>4,5</sup>. Os lignanos, por sua vez, são maioritariamente encontrados na linhaça<sup>4</sup>.

O metabolismo dos fitoestrogénios é complexo: uma vez ingeridos, os lignanos são transformados pela microflora intestinal e convertidos em compostos semelhantes a hormonas, enquanto as isoflavonas, que estão presentes na soja como glicosídeos, são inicialmente hidrolisadas pelas glicosidasases das bactérias intestinais e depois metabolizadas em glicuronoconjugados no intestino e fígado<sup>4</sup>. Deste modo, a biodisponibilidade dos fitoestrogénios é muito variável e vai depender da microflora intestinal e do tipo de dieta (rica em hidratos de carbono, aumenta a biodisponibilidade de metabolitos ativos; rica em fibras, diminui a quantidade de genisteína)<sup>1,4,6</sup>.

Os fitoestrogénios, sobretudo as isoflavonas, têm sido propostos para tratamento dos fogachos, após constatação de que as mulheres asiáticas que tinham uma dieta rica em isoflavonas (40 a 80 mg/dia versus as americanas com uma dieta de <3 mg/dia) apresentavam uma taxa inferior destes sintomas<sup>2</sup>.

Desde então, numerosas preparações comerciais de isoflavonas derivadas de soja e trevo vermelho (*Trifolium pratense*) foram disponibilizadas e têm sido utilizadas para alívio dos fogachos na menopausa.

Pretendemos com esta revisão esclarecer se a utilização dos fitoestrogénios é fundamentada pela evidência científica para tratamento dos fogachos na mulher na peri e pós-menopausa.

## MÉTODOS

Em Novembro de 2012 foi realizada a pesquisa bibliográfica, cujas palavras-chave foram determinadas utilizando a base de dados de termos MeSH da Pub-Med. Na pesquisa foi usado o termo MeSH "Hot Flashes" associado aos termos MeSH ("Phytoestrogens" OR "Isoflavones" OR "Flavonoids"). A pesquisa foi limitada

aos artigos publicados nos últimos 5 anos, referentes a humanos e com resumo disponível.

Realizou-se a pesquisa nas seguintes bases de dados: *Primary Care Clinical Practice Guidelines National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines Finder* da *National Electronic Library for Health* do NHS britânico, *Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase*, *Bandolier*, *The Cochrane Library*, *DARE* e *Pubmed*.

Foi efetuada a leitura do título e do resumo de todos os artigos e, no caso de dúvidas, do texto integral. Foram incluídos todos aqueles que cumpriam os seguintes critérios: Normas de Orientação Clínica (NOC's)/*Guidelines*, meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos aleatorizados (ECAs) cuja população alvo era indivíduos do sexo feminino no período da peri/pós-menopausa, sintomáticos e saudáveis; cuja intervenção era a administração de fitoestrogénios, com avaliação da sua eficácia na diminuição da frequência e intensidade dos fogachos em comparação com placebo ou tratamento hormonal.

Foram excluídos os estudos já incluídos em RS mais recentes ou repetidos; ensaios clínicos cujo desenho de estudo não incluía aleatorização; sem comparação com placebo ou terapêutica hormonal (TH); com comparação com outro tratamento ou suplemento; ou cujo desfecho era a diminuição de outros sintomas climatéricos, que não fogachos, ou a prevenção de patologias associadas à pós-menopausa.

Foram excluídos os estudos cuja população alvo consistia em não-humanos; indivíduos do sexo feminino não incluídos no período peri/pós-menopausa; mulheres no período peri/pós-menopausa assintomáticas ou com sintomatologia que não fogachos; mulheres com patologia que contraindique a TH (contraindicação relativa ou absoluta); e indivíduos do sexo masculino.

Para aquilatar da validade dos estudos e atribuir a força de recomendação foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician*.

## RESULTADOS

Obteve-se um total de 44 artigos (3 NOCs/*Guidelines*, 14 RS e 27 estudos originais), dos quais 15 foram incluídos na presente revisão (1 NOC/*Guideline*, 5 RS e 9 estudos originais).

As duas *guidelines* excluídas não avaliavam o desfecho pretendido. As RS foram excluídas por não cumprirem os critérios de intervenção (n=2), população

(n=1) e tipologia (n=1); por serem repetidas (n=4) e por serem escritas em língua não dominada pelas autoras (n=1). Já os ECA's excluídos não cumpriam os critérios de comparação (n=3), população (n=3), intervenção (n=4), desfecho (n=5) e tipologia (n=2).

Os resultados dos artigos incluídos estão descritos nos Quadros I a III, agrupados por tipologia de artigo.

A *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), lançou em 2011 a única *guideline* incluída nesta revisão (ver Quadro I), que visava mulheres na perimenopausa e menopausa precoce, sintomáticas, e cujo objetivo consistia em apresentar recomendações para a utilização de terapêutica hormonal para o alívio dos sintomas da menopausa<sup>2</sup>. Concluíram que a terapêutica com fitoestrogénios, incluindo os derivados das isoflavonas de soja, resultaram num alívio inconsistente

dos sintomas, e recomendaram que as mulheres com uma significativa história familiar ou pessoal de tumores hormonodependentes (mama, útero ou ovário), eventos tromboembólicos ou antecedentes de patologia cardiovascular, não deveriam utilizar terapias à base de soja. Foi atribuída, pelas autoras, uma força de recomendação (SORT) B, com Nível de Evidência 2.

Foram incluídas cinco RS que estão agrupadas no Quadro II.

Em 2012, Eden J.<sup>5</sup> realizou uma revisão, com o objetivo de examinar a eficácia dos fitoestrogénios no alívio dos sintomas da menopausa (em particular, fogachos), na qual foram incluídas 6 RS recentes (das quais 3 MA), cuja população alvo eram mulheres na pós-menopausa tratadas com isoflavonas de soja ou isoflavonas de trevo vermelho, em comparação com placebo. Em 5

#### QUADRO I. GUIDELINES

Referência	Recomendação	Força de recomendação
American Association of Clinical Endocrinologists <sup>2</sup>	- Fitoestrogénios resultam num alívio inconsistente dos sintomas	B 2

#### QUADRO II. REVISÕES SISTEMÁTICAS

Referência	N	Intervenção	Resultados	Força de recomendação
Eden J. 2012 <sup>5</sup>	6 RS (dos quais 3 MA)	Isoflavonas de soja (n=6)/ /Isoflavonas de trevo vermelho (n=2) ( <i>vs</i> placebo)	O efeito das isoflavonas é altamente variável e <b>não podem ser tiradas conclusões</b>	<b>B 2</b>
Taku K. 2012 <sup>7</sup>	RS (19 estudos) MA (17 estudos)	Isoflavonas de soja ( <i>vs</i> placebo)	Isoflavonas de soja são <b>significativamente mais efetivas que o placebo</b>	<b>B 2</b>
Thacker L. 2011 <sup>8</sup>	Não descrito	50-100 mg isoflavonas ( <i>vs</i> placebo)	Resultados contraditórios: <b>não é possível tirar conclusões sobre a eficácia</b> dos fitoestrogénios.	<b>B 2</b>
Kelley W. 2010 <sup>9</sup>	<b>Isoflavonas de soja</b> (10 ECA)  <b>Isoflavonas do trevo vermelho</b> (6 ECA)	33-72 / 50-100 mg/dia ( <i>vs</i> placebo) 120 mg/dia ( <i>vs</i> 0,623mg EE conjug.) 40-82 / 80-57 mg/dia ( <i>vs</i> placebo)	Resultados contraditórios: as isoflavonas de soja <b>não são recomendadas</b> .  O uso do trevo vermelho não tem um efeito considerável e <b>não é recomendado</b> .	<b>B 2</b>
Borrelli F. 2010 <sup>10</sup>	<b>Isoflavonas de linhaça</b> (4 ECA)	40g e 25g de linhaça/dia (= 21mg e 40-50mg de lignanos) ( <i>vs</i> placebo)	<b>Sem evidência de efeito significativo</b> dos fitoestrogénios lignanos.	<b>B 2</b>

das RS incluídas, a heterogeneidade dos estudos e a variabilidade dos resultados levou os autores a concluir que a eficácia das isoflavonas de soja, para o tratamento dos fogachos, não pode ser estabelecida com certeza. Apenas uma MA (Howes LG. *et al.* 2006) favoreceu as isoflavonas sobre o placebo. No entanto a magnitude da diferença foi muito pequena e não se mostrou clinicamente relevante. Deste modo, o autor concluiu que o efeito das isoflavonas nos sintomas vasomotores da menopausa, a existir, era muito pequeno e não muito superior ao placebo, pelo que estas não foram recomendadas. Atribuiu-se uma força de recomendação (SORT) B, com Nível de Evidência 2.

Também em 2012, Taku K.<sup>7</sup> realizou uma RS (e MA), na qual incluiu apenas ECA's, duplamente cegos, cuja população eram mulheres na peri e pós-menopausa, com o objetivo de determinar a eficácia das isoflavonas sintetizadas ou extraídas da soja no alívio dos fogachos em comparação com o placebo. Nos estudos incluídos foi administrada uma média de 54 mg de isoflavonas de soja, num período variável entre 6 semanas e 12 meses. A MA mostrou que as isoflavonas reduziram significativamente a frequência (-20.6%;  $p < 0.00001$ ) e a severidade (-26.2%;  $p = 0.001$ ) dos fogachos, em comparação com o placebo. Os autores observaram que eram necessários estudos adicionais para esclarecer os fatores que poderiam influenciar a eficácia destas substâncias, tais como a dose e classe de isoflavonas, a frequência de base dos fogachos e a duração do tratamento. Foi classificado pelas autoras com Força de Recomendação (SORT) B (Nível de Evidência 2).

Outra RS foi realizada em 2011 por Thacker L.<sup>8</sup> com o intuito de determinar os riscos e benefícios das opções terapêuticas para a abordagem dos sintomas vasomotores na pós-menopausa. Foram incluídos ensaios clínicos (número não descrito) nos quais as mulheres receberam tratamento com isoflavonas numa dosagem diária variável entre 50 a 100mg, em comparação com placebo. O autor concluiu que a evidência não suportava a eficácia dos fitoestrogénios, já que os resultados contraditórios entre os estudos não permitiam tirar conclusões sobre a eficácia destas substâncias. Foi atribuída uma Força de Recomendação (SORT) B (Nível de Evidência 2).

Em 2010 Kelley K. e Carroll D.<sup>9</sup> realizaram uma RS de ECA's na qual procuraram avaliar a evidência existente sobre os benefícios, para a saúde, do consumo de suplementos alimentares à base de plantas, entre os quais isoflavonas (derivadas de soja e derivadas

do trevo vermelho). Dos estudos incluídos na revisão, 10 avaliavam o efeito de 33-72 mg e 50-100 mg/dia de isoflavonas de soja, versus placebo e 120 mg/dia de isoflavonas de soja, versus 0,623 mg de estrogénios conjugados. Quatro ECA's não mostraram diferenças significativas entre 33 e 72 mg/dia de isoflavonas, comparando com o placebo, tanto no número como na frequência dos fogachos, enquanto outros cinco ECA's mostraram benefício estatisticamente significativo desta intervenção. Apenas um estudo comparava 120 mg/dia de isoflavonas com 0,623mg de estrogénios conjugados, no qual, pelo *score* de índice de Kupperman, não foram observadas diferenças significativas. Assim, os autores concluíram que as isoflavonas de soja não são recomendadas para o alívio dos fogachos. Nesta mesma revisão foram incluídos 6 ECA's nos quais as mulheres eram submetidas a tratamento com uma dose de 40, 57, 80 e 82 mg/dia de isoflavonas de trevo vermelho (versus placebo). Também nestes os resultados foram díspares: o maior estudo incluído ( $n=232$ ) não mostrou diferenças significativas entre as duas doses de isoflavonas (80 ou 57 mg/dia) e o placebo. O segundo maior estudo mostrou grande diminuição nos fogachos comparando com o placebo (mas não forneceu dados estatísticos) e os dois estudos mais pequenos mostraram diferenças significativas tanto na frequência (44%-49%) e severidade (47%) dos fogachos. Igualmente neste caso, dada a falta de evidência quanto à eficácia das isoflavonas de trevo vermelho, os autores concluíram que estas não deveriam ser recomendadas. Atribuiu-se uma força de recomendação (SORT) B, com Nível de Evidência 2.

No que diz respeito à eficácia dos lignanos derivados da linhaça, Borrelli F. and Ernest E.<sup>10</sup> realizaram, em 2010, uma RS para examinar a evidência da eficácia das terapêuticas alternativas nos sintomas da menopausa, em mulheres pós-menopausa, comparando com o placebo. Foram incluídos quatro ECA's cujos resultados foram contraditórios: três estudos, dos quais o mais longo (12 meses de duração) e com dose mais elevada de lignanos (40g de linhaça/dia equivalente a 21mg de lignanos), não mostraram maior eficácia que o placebo no tratamento dos fogachos; noutro estudo, com a mesma dose de lignanos, durante 3 meses, estes mostraram ser efetivos nas mulheres com sintomas moderados, segundo o *score* de Kupperman. Deste modo, os autores referiram a necessidade de mais estudos para avaliar, adequadamente, a efetividade dos lignanos. Foi atribuído pelas autoras uma Força de Recomendação (SORT) B (Nível de Evidência 2).

Existem inúmeras limitações nas RS incluídas. Todos os autores fizeram notar que a heterogeneidade dos estudos não permitia estabelecer, com certeza, a eficácia da intervenção, dificultando a realização de MA e a interpretação dos resultados. Os estudos apresentam grandes variações no desenho, na dose administrada, na duração da intervenção, no desfecho (avaliação do número e/ou severidade de fogachos e/ou *score* de Kupperman), e nos critérios de inclusão (mulheres perimenopausa e/ou pós-menopausa).

Torna-se assim necessária a realização de estudos adicionais mais homogêneos para determinar, de modo mais seguro, a sua eficácia que, no caso dos lignanos é inconclusiva pois os estudos existentes são escassos (4 ECA's, n= 331).

Em todas as RS os estudos incluídos apresentavam amostras populacionais de tamanhos reduzidos, como períodos de seguimento curtos.

Foram incluídos 9 ECA's, cujas principais características estão representadas no Quadro III. Tratam-se, todos eles, de estudos prospetivos, aleatorizados, controlados com placebo e duplamente cegos, com boa qualidade metodológica (pontuação >3 na escala de Jaddad). A duração é variável entre 12 semanas e 24 meses (5 com 12 semanas<sup>10,12,13,17,19</sup>, 1 com 16 semanas<sup>15</sup>, 1 com um ano<sup>16</sup> e 2 com 2 anos<sup>11,18</sup> de duração), assim como os critérios de inclusão dos indivíduos para intervenção (ver Quadro III).

Dos ECA's incluídos, um avaliava a eficácia das isoflavonas derivadas das sementes de romã, dois utilizavam o trevo vermelho, dois recorriam às isoflavonas de soja e dois utilizavam as isoflavonas sintéticas.

Apenas um ECA, publicado por Auerbach L. *et al*<sup>2</sup> em 2012 avalia a eficácia da utilização de óleo de semente de romã, submetendo o grupo de intervenção a 30mg/dia desta substância, correspondente a 127µg de fitoestrogénios. Tanto no grupo de intervenção como no grupo placebo se verificou uma redução da frequência dos fogachos, cuja diferença não foi estatisticamente significativa (38,7% *versus* 25,6%, respetivamente; p=0,17). Os autores concluíram, portanto, que a administração de óleo de semente de romã não era superior ao placebo no alívio da frequência desta sintomatologia. Tratava-se, no entanto, de um estudo sem validade interna. Foi classificado como Nível de Evidência 2.

As isoflavonas do trevo vermelho foram avaliadas em dois estudos. O mais recente, publicado por Lipovac M. *et al*<sup>13</sup>, em 2012, com delineamento cruzado (*cross-over*). Verificou-se uma redução da frequência e

intensidade dos fogachos significativamente superior na fase de tratamento com isoflavonas, comparando com a fase de placebo [grupo 1: 73,5% (fase de isoflavonas) *vs* 20,5% (fase placebo); grupo 2: 8,2% (fase placebo) *vs* 70% (fase de isoflavonas)]. Foi classificado como Nível de Evidência 2. Também Giorno C. e colaboradores<sup>16</sup> avaliaram os efeitos das isoflavonas do trevo vermelho nos sintomas climatéricos das mulheres na pós-menopausa, mas não verificaram uma diferença significativa na melhoria dos fogachos entre o grupo de intervenção e de placebo (sem significância estatística descrita). Concluíram portanto que o efeito das isoflavonas de trevo vermelho nos sintomas climatéricos não é superior ao placebo. Foi classificado como Nível de Evidência 1. Em ambos os estudos não são descritas limitações, embora apenas no primeiro não exista validade interna.

Tanto Carmignani L. e os seus colaboradores<sup>15</sup> em 2010 como Ferrari A.<sup>17</sup> em 2009 concluíram que a administração de isoflavonas de soja podem ser eficazes no tratamento dos fogachos na mulher pós-menopáusicas. No primeiro foi observada uma diferença estatisticamente significativa na melhoria dos sintomas somáticos no grupo tratado com 0,5 mg de acetato de noretisterona (45,6%) e no grupo tratado com isoflavonas (49,8%), comparando com placebo (p=0,06). É de notar, no entanto, que a avaliação conjunta dos fogachos e dores musculares (sintomas somáticos) pode resultar num viés de resultado. Já Ferrari A.<sup>17</sup> avaliou a frequência dos fogachos de modo isolado e observou uma redução superior no grupo tratado com isoflavonas (p=0,038), concluindo que a administração de isoflavonas de soja pode ser utilizada para controlo dos fogachos em mulheres na pós-menopausa que não sejam candidatas à terapia hormonal, embora não seja descrita a análise de intenção-de-tratar. Corresponde a um Nível de Evidência 2. Por seu lado, Lewis S. e colaboradores<sup>11</sup> concluíram que a administração de 200 mg/dia de isoflavonas de soja não era superior ao placebo na redução dos sintomas da menopausa já que, segundo os autores, ao fim de dois anos de intervenção, a presença de fogachos no grupo tratado com isoflavonas não era estatisticamente diferente quando comparado com o grupo placebo (48,4% *vs* 31,7%, respetivamente, p=0,02). Ressalvaram, no entanto, que a interpretação dos resultados estava limitada pela não representatividade da amostra, devido ao maior número de mulheres caucasianas relativamente às hispânicas. É de notar, no entanto, que correspondia ao estudo com maior amostra populacional e cuja duração

QUADRO III. ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS					
Referência	N	População	Intervenção	Resultados	NE
Aurbach L. 2012 <sup>2</sup>	100	Mulheres entre os 45-60 anos, com mínimo de amenorreia >12 meses, sem tratamento nas últimas 12 semanas, com >5 fogaços /dia	30mg/d de óleo de semente de romã (127µg de fitoestrogénio) (vs placebo) Duração: 12 meses	A administração de óleo de semente de romã não é superior ao placebo na redução dos fogaços (p=0,17)	1
Lipovac M. 2012 <sup>13</sup>	113	Mulheres >40 anos, com mínimo de amenorreia >12 meses, sem tratamento nas últimas 12 semanas, com índice de Kupperman ≥15 e >5 fogaços /dia	80mg/d de isoflavona de trevo vermelho vs placebo Cross-over da intervenção após wash-out de 7 dias Duração: 90 + 7 + 90 dias	A administração de isoflavonas de trevo vermelho é superior ao placebo na redução da frequência e intensidade dos sintomas vasomotores	2
Lewis S. 2011 <sup>11</sup>	182	Mulheres entre os 45-60 anos com 1 a 5 anos de pós-menopausa, entre 6-12 meses de pós-menopausa e FSH≥40mIU/ml e menopausa precoce, sintomáticas	200 mg de isoflavonas de soja/dia (vs placebo) Duração: 2 anos	A administração de isoflavonas de soja não é superior ao placebo (p=0,02)	2
Evans M. 2011 <sup>14</sup>	78	Mulheres entre os 40-65 anos, com mínimo de amenorreia >3 meses e FSH ≥ 35IU/L, ou >42 dias pós menopausa cirúrgica, com >40 fogaços/semana	30 mg/d de genisteína sintética (vs placebo) Duração: 12 semanas	Eficaz na redução da frequência dos fogaços (p=0,026) Sem eficácia na redução da gravidade dos fogaços	1
Carmignani L. 2010 <sup>5</sup>	60	Mulheres na pós-menopausa, entre os 40-60 anos, com mínimo de amenorreia de 12 meses, FSH > 30 IU/L e estradiol <20 pg/ml, com >8 fogaços/dia	90 mg isoflavonas de soja vs 0,5 mg de acetato de norethisterona vs placebo Duração: 16 semanas	As isoflavonas de soja podem ser uma alternativa eficaz para o tratamento de fogaços e dores musculares (p=0,06)	1
Giorno C. 2010 <sup>16</sup>	100	Mulheres entre os 45-65 anos, com mínimo de amenorreia >12 meses, sem tratamento nos últimos 6 meses, com FSH>30mIU/ml e estradiol <30pg/ml e sintomáticas	40mg/d de isoflavona de trevo vermelho (vs placebo) Duração: 12 meses	A isoflavona do trevo vermelho não promoveu melhoria dos sintomas climatéricos em relação ao placebo	1
Ferrari A. 2009 <sup>17</sup>	121	Mulheres entre os 45-60 anos, com mínimo de amenorreia de 6 meses ou 6 semanas após ooforectomia bilateral, com FSH≥30 IU/L e estradiol ≤40 pg/ml e com >5 fogaços/dia nos últimos 7 dias	80 mg de isoflavonas de soja/dia (= 60mg de ginesteína) (vs placebo) Duração: 12 semanas	As isoflavonas de soja podem ser utilizadas devido à maior eficácia em relação ao placebo (p=0,038)	2
D'Anna R. 2009 <sup>18</sup>	236		54mg/d de genisteína vs placebo 24 meses	A administração de genisteína é superior ao placebo na redução da frequência e intensidade dos sintomas vasomotores	2
Khaodhiar L. 2008 <sup>19</sup>	147	Mulheres entre os 38-60 anos, com mínimo de amenorreia >6 meses e FSH ≥ 35IU/L, com 4-14 fogaços/dia	40 mg/de/60 mg/d de isoflavona rica em daidzeína (vs placebo) Duração: 12 semanas	Sem eficácia na redução da frequência dos fogaços (p=0,07 - 40 mg/d; p=0,07-60 mg/d)	2

da intervenção foi mais longa. Foi atribuído um Nível de Evidência 2.

Por fim, as isoflavonas sintéticas foram avaliadas em três dos estudos incluídos. Em 2010, Evans M. e colaboradores<sup>14</sup>, avaliaram o efeito de 30 mg/dia de genisteína e verificaram uma maior eficácia desta, em comparação com o placebo, na diminuição da frequência (-51% vs -27%,  $p=0,026$ ) e duração dos fogachos ( $p=0,009$ ), mas sem alterações na sua gravidade. Devido à análise de intenção-de-tratar com um número de indivíduos menor que aquele que seria de esperar para uma amostra representativa, foi classificado como Nível de Evidência 2. A mesma substância foi avaliada por D'Anna R. et al<sup>18</sup>, em 2009, numa dose de 54mg/d, e também neste estudo se encontrou uma maior eficácia da genisteína na redução da frequência e intensidade dos fogachos aos 12 e 24 meses de intervenção, em comparação com o placebo ( $p>0,001$ ). Consistiu num estudo sem validade interna e por isso atribuiu-se um nível de evidência 2. Também Khaodhilar L. e os seus colaboradores<sup>19</sup> concluíram que a administração de outra isoflavona, rica em daidzeína, se mostrou uma alternativa eficaz à TH para controlo dos fogachos, tendo sido encontrada uma redução na frequência e gravidade quando comparada com o placebo, após 12 semanas de tratamento [39% (grupo placebo) vs 52% (40mg/dia de isoflavonas),  $p=0,07$ ; e 51% (60mg/dia de isoflavonas),  $p=0,09$ ]. Classificou-se como Nível de Evidência 2.

Todos os estudos realizados apresentavam, como principais limitações, o tamanho da amostra reduzido e a elevada taxa de abandonos. Constatou-se, em alguns estudos, amostras com um número de indivíduos inferior ao valor mínimo calculado para se considerar uma amostra representativa. Também os tempos de seguimento eram curtos. Os períodos de *washout* eram muito reduzidos, variando entre 3 a 6 meses, o que limita também a interpretação dos resultados.

Os estudos realizados eram muito heterogêneos, dificultando a análise dos resultados. Foram incluídas mulheres com idades variáveis, o número de fogachos/dia necessários para se considerarem sintomáticas eram díspares, e a inclusão de mulheres na peri e pós-menopausa poderia introduzir um viés de resultado uma vez que, com a idade, diminui a frequência dos fogachos. Também as intervenções foram variáveis, tanto nas doses utilizadas, composição e tipo de isoflavonas, como na duração da intervenção. A heterogeneidade era notada também nos desfechos avaliados: frequência, duração, gravidade e/ou *score* de Kup-

perman. Por fim, a interpretação do significado estatístico dos resultados, pelos autores, por vezes ausente, nem sempre é consistente com o valor de significância considerado na análise estatística.

É de realçar que em todos os estudos a população da amostra consistia em mulheres saudáveis sem fatores de risco, e portanto sem contraindicação para a realização de TH, pelo que os fitoestrogénios não podem ser considerados uma terapêutica alternativa à TH.

## CONCLUSÕES

Os resultados contraditórios obtidos nos estudos avaliados, em relação à utilização das isoflavonas para alívio da sintomatologia vasomotora da menopausa, podem ser explicados pelas diferenças relacionadas com a dose administrada, com a composição e com as características individuais. Se efeito existe, é muito subtil e não significativamente superior ao placebo. Não tendo sido alvo de avaliação nesta revisão, não se podem tirar conclusões quanto à evidência sobre a segurança da utilização destes produtos por longos períodos de tempo.

Pelo exposto e pela heterogeneidade dos estudos e resultados contraditórios não é possível afirmar da eficácia dos fitoestrogénios. Assim, a utilização dos fitoestrogénios para alívio dos fogachos na menopausa não é suportada pela evidência científica mais recente (SORT B).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. "Consenso & Estratégias Para a Saúde da Mulher na Pós-Menopausa". 2004
2. Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, Katz IA, Woode DE. "American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause". *Endocr Pract.* 2011;17(Suppl 6):1-25.
3. Casper RF, Santen RJ. "Menopausal hot flashes" [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2011 [acesso em Outubro 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/>
4. Borrelli F, Ernest E. "Alternative and complementary therapies for the menopause". *Maturitas.* 2010; 66:333-343
5. Eden JA. "Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review". *Maturitas.* 2012;72:157-159
6. Williamson G, Coppens P, Serra-Majem L, Dew T. "Review of the efficacy of green tea, isoflavones and aloe vera supplements based on randomized controlled trials". *Food Funct.* 2011;2(12): 753-759.
7. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. "Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". *Menopause.* 2012;19(7):776-790.

8. Thacker HL. "Assessing risks and benefits of nonhormonal treatments for vasomotor symptoms in perimenopausal and postmenopausal women". *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(7):1007-1016.
9. Kelley W, Carroll G. "Evaluating the evidence for over-the-counter alternatives for relief of hot flashes in menopausal women". *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2010;50(5):e106-115.
10. Borrelli F, Ernst E. "Alternative and complementary therapies for the menopause". *Maturitas*. 2010;66(4):333-343.
11. Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, Xu P, et al. "Soy Isoflavones in the Prevention of Menopausal Bone Loss and Menopausal Symptoms-A Randomized, Double-blind Trial". *Arch intern med*. 2011;171 (15):1363-1369.
12. Auerbach L, Rakus J, Bauer C, Gerner C, et al. "Pomegranate seed oil in women with menopausal symptoms: a prospective randomized, placebo-controlled, double-blinded trial". *Menopause*. 2012;19(4):426-432.
13. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, et al "The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women". *Gynecol Endocrinol*. 2012 Mar;28(3):203-207.
14. Evans M, Elliott JG, Sharma P, Berman R, Guthrie N. "The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: A multi-center, randomized, placebo-controlled study". *Maturitas*. 2011;68:189-196.
15. 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;67:262-269.
16. Giorno C, Fonseca AM, Bagnoli VR, Assis JS, et al. "Efeitos do trifolium pratense nos sintomas climatéricos e sexuais na pós-menopausa". *Assoc Med Bras*. 2010; 56(5): 558-562.
17. Ferrari A. "Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms". *J. Obstet. Gynaecol*. 2009; 35(6):1083-1090.
18. D'Anna R, Cannata ML, Marini H, Atteritano M, et al. "Effects of the phytoestrogen genistein on hot flashes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study". *Menopause*. 2009 Mar-Apr;16(2):301-306.
19. Khaodhilar L, Ricciotti HA, Li L, Pan W, et al. "Daidzein-rich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women". *Menopause*. 2008;15(1):125-132.