



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS – RIO CLARO



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE
(ÁREA: ATIVIDADE FÍSICA E SAÚDE)

**EFEITOS DO EXTRATO DE SOJA (*Glycine max*) NA MOTRICIDADE, NAS
FUNÇÕES COGNITIVAS E SINTOMAS DO CLIMATÉRIO: UM ESTUDO DUPLO
CEGO**

OSCAR GUTIÉRREZ HUAMANÍ
ORIENTADORA: RUTH FERREIRA SANTOS-GALDURÓZ

Tese apresentada ao Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências da Motricidade.

RIO CLARO
Junho- 2015

OSCAR GUTIÉRREZ HUAMANÍ

**EFEITOS DO EXTRATO DE SOJA
(*Glycine max*) NA MOTRICIDADE, NAS FUNÇÕES COGNITIVAS E SINTOMAS
DO CLIMATÉRIO: UM ESTUDO DUPLO CEGO**

ORIENTADORA: RUTH FERREIRA SANTOS-GALDURÓZ

Tese apresentada ao Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências da Motricidade.

**RIO CLARO
2015**

796
H874e Huamani, Oscar Gutiérrez
Efeitos do extrato de soja (*Glycine max*) na motricidade,
nas funções cognitivas e sintomas do climatério : um estudo
duplo cego. / Oscar Gutiérrez Huamani. - Rio Claro, 2015
132 f. : il., figs., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Biociências de Rio Claro
Orientador: Ruth Ferreira Santos-Galduróz

1. Educação física. 2. Sintomas do climatério. 3.
Estrogênio. I. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha esposa
Guadalupe, grande incentivadora para a realização
do doutorado.

E aos meus pais Víctor e Teófila, aos meus filhos
Fréderik, Ángela, Stivent e Natali e irmãos Félix, Liliana e
Marcelino: pessoas únicas, queridas, acessíveis que me dão a
fortaleza e apoio fundamental para a minha sobrevivência no
Brasil.

AGRADECIMENTOS

É com grande satisfação que venho a agradecer com muito carinho as pessoas:

A minha orientadora, Profa. Dra. Ruth Ferreira Santos-Galduroz, pela oportunidade, pelo acolhimento, por todos os ensinamentos ao longo destes anos de convivência, pela amizade, pela confiança em meu trabalho, pela liberdade de opinião e por todas as respostas quase que instantâneas a qualquer dúvida.

Ao Prof. Dr. Sebastião Gobbi, que me acolheu dentro do LAFE e pelo aprendizado que adquiri para a toda a vida acadêmica. Agradeço a oportunidade e a confiança que teve em meu trabalho e especialmente obrigado pela amizade, apoio e conversas, tudo isso contribuiu para a formação do doutorado, por ser uma grande pessoa.

Ao Prof. Dr. José Luiz Riani Costa, pela oportunidade de compartilhar no PRO-CDA, no LAFE e seu apoio e colaboração na minha pesquisa.

Ao Prof. Dr. José Carlos Fernandes Galduróz, pela colaboração e apoio científico no desenvolvimento de meu trabalho.

As “irmãs” Thays, Angélica, Renata e Danilla, pela grande amizade e companheirismo em todos os momentos difíceis e alegres na minha estadia no Brasil, pelo respeito, apoio, conversas, conselhos, foi muito gratificante trabalhar com vocês, pessoas muito competentes e dedicadas.

Aos meus amigos Gilson, Elisangela e Paula, pela amizade e apoio incondicional na coleta de dados. Sem vocês não conseguiria realizar este trabalho.

A todos meus “irmãs” e “irmãos” do Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento (LAFE) que sempre estiveram presentes nos momentos de alegria e dificuldade, pela colaboração, pela excelente convivência e pela troca de

experiências que com certeza enriqueceram e facilitaram o desenvolvimento deste trabalho.

A Jessica, “irmã” do Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento (LAFE) pela amizade e apoio incondicional no desenvolvimento deste trabalho.

As “irmãs” e “irmãos” da UFABC pelo apoio e carinho.

As participantes que gentilmente se disponibilizarem a participar da pesquisa. Obrigado pelo carinho e confiança.

Ao Grêmio Recreativo Cultural Bela Vista de Rio Claro e aos amigos que encontrei por lá, por ter me recebido todos os finais de semana para jogar futebol, por haver-me dado a oportunidade de conhecer parte da cultura brasileira, por haver compartilhado bons momentos esportivos e de amizade.

Agradeço a Associação Iberoamericana de Pós-graduação (AUIP), pela oportunidade de realizar meu sonho de estudar o doutorado no Brasil com a bolsa concedida para meus estudos.

RESUMO

Durante o climatério há uma redução nas concentrações dos hormônios femininos. Neste período pode ocorrer também, perdas em funções cognitivas, além do aparecimento de sintomas que afetam a vida das mulheres. O extrato de soja contém fitoestrógenos naturais (isoflavonas) os quais, na atualidade, se apresentam como uma possível alternativa à terapia de reposição hormonal convencional, pois começam a surgir, cada vez mais, estudos que descrevem seus efeitos favoráveis na manutenção e melhora das funções motoras e cognitivas. Assim, o objetivo desta tese foi descrever as alterações cognitivas, motoras e funcionais de mulheres no climatério, bem como, verificar os efeitos de extrato seco da soja (*Glycinemax* 150mg/dia) sobre estes parâmetros.

A presente tese foi dividida em cinco capítulos: No primeiro capítulo é apresentada uma introdução ao tema climatério, destacando-se aspectos relevantes aos capítulos subsequentes. O capítulo dois consiste em um artigo de revisão sobre as alterações em funções cognitivas e motoras de mulheres no climatério. O capítulo três é uma revisão sistemática sobre os efeitos da isoflavona nas funções cognitivas e no climatério. O capítulo quatro, é resultado de um estudo que versa sobre os efeitos do extrato de soja na motricidade, funções cognitivas e nos sintomas do climatério, por meio de um ensaio clínico duplo cego. Para finalizar, o capítulo cinco trata-se de um fechamento da tese, onde são apresentadas as considerações finais.

PALAVRAS CHAVE: funções cognitivas, motricidade, sintomas do climatério, extrato da soja, estrogênio.

ABSTRACT

During climacteric there is a reduction of female hormones concentrations. In this period, losses in cognitive functions in addition to the appearance of symptoms that affect women lives may occur. The soy extract contains natural phytoestrogens (isoflavones) which, currently, are presented as a possible alternative to conventional hormone replacement therapy. Studies describing their favorable effects on maintenance and improvement of the motor and cognitive function are, increasable, emerging. Thus, the objective of this thesis was to describe the cognitive, motor and functional changes in climacteric women as well as to check the effects of dry extract of soybean (Glycine max 150mg / day) on these parameters.

This present thesis has been divided into five chapters: The first chapter presents an introduction to climacteric theme, highlighting relevant aspects to the subsequent chapters. Chapter two consists in an article review about the changes in cognitive and motor functions of climacteric women. Chapter three is a systematic review about the effects of isoflavones on cognitive function and menopause. Chapter four is the result of a study that addresses the effects of soy extract in motor and cognitive functions as well as the climacteric symptoms through a double blind clinical trial. Finally, chapter five is the closing of the thesis, where final considerations are presented.

KEY WORDS: cognitive, motor, climatériol symptoms, soy extract, estrogen.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1. Períodos do climatério	22
Figura 3.1. Etapas de seleção do ensaio clínico randomizado	44
Figura 4.1. Delineamento do ensaio clínico randomizado	58
Figura 4.2. Fluxograma do processo de recrutamento e seguimento das participantes	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1. Escala de Jadad: Apreciação da validade dos ensaios clínicos randomizado (ensayos clínicos aleatorizado - ECA) selecionados	45
Tabela 3.2. Características dos Ensaio Clínicos Randomizados (ECA)	46
Tabela 4.1. Componentes do extrato de soja	62
Tabela 4.2. Dados de caracterização geral amostral no momento inicial	70
Tabela 4.3. Comparação da amostra no momento inicial, em relação ao fator de Índice de Massa Corporal	70
Tabela 4.4. Comparação da amostra no momento inicial, em relação ao tempo de climatério 0 a 3 e >4 anos	71
Tabela 4.5. Comparação dos grupos (placebo e Isoflavona) no momento inicial para a variável Procurar Símbolos- Acertos e Erros	72
Tabela 4.6. Análise de correlação de teste “ <i>Timed Up-and-Go</i> ” (tempo) no momento inicial com as demais variáveis	73
Tabela 4.7. Análise de correlação de força no membro inferior com as demais variáveis no momento inicial	73
Tabela 4.8. Análise de correlação do teste “6 minutos” (Distancia) com as demais variáveis no momento inicial	74
Tabela 4.9. Análise de correlação de Mini Exame do estado Mental com as demais variáveis no momento inicial	75
Tabela 4.10. Análise de correlação de Fluência verbal com as demais variáveis no Momento inicial	76
Tabela 4.11. Análise de correlação da ansiedade da Escala Hospitalar Ansiedade e Depressão com as demais variáveis no momento inicial	76
Tabela 4.12. Análise de correlação da depressão da Escala Hospitalar Ansiedade e Depressão com as demais variáveis no momento inicial	77
Tabela 4.13. Distribuição participante do tipo de atividade física habitual, segundo a classificação determinada pelo questionário IPAQ	78
Tabela 4.14. Comparação dos valores delta dos componentes da capacidade Funcional expressos em média e desvio-padrão, mediana / quartil 1/ quartil 3 dos grupos Placebo e grupo Isoflavona	79

Tabela 4.15. Comparação de valores delta da dos sintomas depressivos (em pontos) e das funções cognitivas expressos em média e desvio-padrão, mediana/ quartil 1/ quartil 3 dos grupos Placebo e grupo Isoflavona	81
Tabela 4.16. Comparação dos valores delta do Índice menopáusico de Kupperman and Blatt, expressos em média e desvio-padrão, mediana / quartil 1 / quartil 3 dos grupos Placebo e grupo Isoflavona	82
Tabela 4.17. Comparação de valores delta dos pontos de desconforto (dor em pontos) expressos em média e desvio-padrão, mediana/quartil 1/ quartil 3 dos grupos Placebo e grupo Isoflavona	83
Tabela 4.18. Dados de caracterização amostral com 3 anos do climatério no momento inicial com 3 anos do climatério	84
Tabela 4.19. Comparação dos valores delta dos componentes da capacidade funcional expressos em média e desvio-padrão, mediana / quartil 1/ quartil 3 dos grupos Placebo e Isoflavona das participantes com 3 anos do climatério	85
Tabela 4.20. Comparação de valores delta dos sintomas depressivos e das funções cognitivas expressos em média e desvio-padrão, mediana / quartil 1/ quartil 3 dos grupos Placebo e Isoflavona das participantes com 3 anos do climatério	86
Tabela 4.21. Comparação dos valores delta do Índice menopáusico de Kupperman and Blatt expressos em média e desvio-padrão, mediana / quartil 1/ quartil 3 dos grupos Placebo e grupo Isoflavona das participantes com 3 anos do climatério	87
Tabela 4.22. Comparação de valores delta dos pontos de desconforto (dor em pontos) expressos em média e desvio-padrão, mediana/quartil 1/quartil 3 dos grupos Placebo e Isoflavona das participantes com 3 anos do climatério	87
Tabela 4.23. Comparação intergrupo dos sintomas depressivos e nas funções cognitivas no momento inicial de participantes classificadas ativas fisicamente no domínio Trabalho (IPAQ).	88
Tabela 4.24. Comparação intergrupo do Índice menopáusico de Kupperman and Blatt no momento inicial das participantes classificadas ativas fisicamente no domínio de trabalho (IPAQ).	89

Tabela 4.25. Comparação intergrupo dos pontos de desconforto (dor em pontos) no momento inicial das participantes classificadas ativas fisicamente no domínio trabalho (IPAQ).	89
Tabela 4.26. Comparação intergrupo dos sintomas depressivos e nas funções cognitivas no momento inicial de participantes classificadas ativas fisicamente no domínio Transporte (IPAQ).	90
Tabela 4.27. Comparação intergrupo do Índice menopáusico de Kupperman and Blatt no momento inicial das participantes classificadas ativas fisicamente no domínio de transporte (IPAQ).	91
Tabela 4.28. Comparação intergrupo dos pontos de desconforto (dor em pontos) no momento inicial das participantes classificadas ativas fisicamente no domínio transporte (IPAQ).	91
Tabela 4.29. Comparação intergrupo dos sintomas depressivos e nas funções cognitivas no momento inicial de participantes classificadas ativas fisicamente no domínio Casa (IPAQ).	92
Tabela 4.30. Comparação intergrupo do Índice menopáusico de Kupperman and Blatt no momento inicial das participantes classificadas ativas fisicamente no domínio de casa (IPAQ).	92
Tabela 4.31. Comparação intergrupo dos pontos de desconforto (dor em pontos) no momento inicial das participantes classificadas ativas fisicamente no domínio casa (IPAQ).	93
Tabela 4.32. Comparação intergrupo dos sintomas depressivos e nas funções cognitivas no momento inicial de participantes classificadas ativas fisicamente no domínio Lazer (IPAQ).	93
Tabela 4.33. Comparação intergrupo do Índice menopáusico de Kupperman and Blatt no momento inicial das participantes classificadas ativas fisicamente no domínio de Lazer (IPAQ).	94
Tabela 4.34. Comparação intergrupo dos pontos de desconforto (dor em pontos) no momento inicial das participantes classificadas ativas fisicamente no domínio Lazer (IPAQ).	94

SÚMARIO

	Página
Prefácio	14
CAPÍTULO 1: Introdução ao tema	18
1.1. Objetivo do capítulo	21
1.2. Revisão de literatura	21
1.2.1. O climatério	21
1.2.2. Os hormônios no climatério	23
1.2.3. Hormônio Andrógeno	25
1.2.4. Hormônio Estrógeno	25
1.2.5. Estradiol	26
1.2.6. Progestágeno	27
1.2.6. A Fitoterapia	27
1.2.7. A soja (<i>Glycine max</i>): isoflavona	29
CAPÍTULO 2: Artigo - Alterações cognitivas e motoras em mulheres no climatério	31
2.1. Introdução	32
2.1.1. Cognição e climatério	33
2.1.2. Motricidade e climatério	36
2.2. Considerações finais	39
CAPÍTULO 3: Artigo - Efeitos das isoflavonas sobre a função cognitiva no climatério: uma revisão sistemática (submetido com o título: Efectos de las isoflavonas en las funciones cognitivas en el climaterio: una revisión sistemática)	40
3.1. Introdução	42
3.2. Materiais e método	42
3.3. Resultados	43
3.4. Discussão	48
3.5. Conclusão	51
CAPÍTULO 4: Artigo - Efeitos do extrato de soja (<i>glycine max</i>) na motricidade, funções cognitivas e nos sintomas do climatério	55
4.1. Introdução	56
4.2. Materiais e métodos	58
4.3. Resultados	69
4.3.1. Motricidade	78
4.3.2. Funções cognitivas	80

4.3.3. Sintomas do climatério	82
4.4. Discussão	94
4.5. Conclusão	99
CAPÍTULO 5: Considerações Finais	100
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104
ANEXOS	116
APÊNDICES	125

Prefácio

O autor é formado como em Educação Física (bacharelado e licenciatura) pela *Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga (UNSCH)*, da cidade de Ayacucho- Perú, mestre pela *Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM)* da cidade de Lima, Peru. Tem especialização em Qualidade Educativa na Universidade Livre de Berlim com o programa *Internationale Weiterbildung und Entwicklung gGmbH (InWent)* Alemanha, especialização em Gestão e Administração Educativa na UNMSM e em Basquetebol na Universidade de Leipzig –Alemanha. Foi docente substituto do *Instituto de Educación Superior Pedagógica Pública Nuestra Señora de Lourdes, da UNSCH, da Universidad Alas Peruana*. Teve uma trajetória de 15 anos como docente titular em escolas de ensino básico na cidade de Ayacucho – Perú e atualmente é docente titular na *UNSCH*, devolvendo atividades de ensino, pesquisa e extensão na graduação e na Pós-graduação com publicações de artigos críticos, poemas e conto infantil nas revistas locais. Na extensão universitária o autor desenvolveu o projeto pedagógico PUKLLASUNCHIK – Escola esportiva, projeto que nasceu da experiência no estágio docente em uma escola esportiva *Poelchau Oberschule* em Berlin – Alemanha.

O interesse em estudar no Brasil, foi impulsionado pelas boas referências sobre as pesquisas brasileiras, sobretudo aquelas relacionadas ao desenvolvimento pedagógico, esportivo e científico. O sonho de conhecer a cultura do povo brasileiro e algum dia ter a possibilidade de fazer o doutorado no Brasil sempre foi latente. A oportunidade surgiu com a convocatória de Associação Universitária Iberoamericana de Pós Graduação (AUIP), entre as dificuldades em para o aceite do doutorado no Brasil, estava o fato de, a partir do Regulamento Geral da *UNSCH*, só permitir um novo afastamento após 24 meses do afastamento anterior, faltando ainda um mês para concluir o período estipulado pelo regulamento. Outra dificuldade foi a necessidade de concluir a pesquisa em nível de doutorado em apenas dois anos, prazo máximo oferecido pela *UNSCH* para um afastamento para um estudo desse nível, dada a exigência de maior profundidade na pesquisa. Sem dúvidas, um atrevimento concluir uma pesquisa em apenas dois anos, levando-se em conta todas as dificuldades como adaptação, aprendizado da língua portuguesa, ler e compreender textos em inglês, escrever e apresentar em português, e pensar e entender em espanhol. Durante minha estada no Brasil, o regulamento da *UNSCH*

foi alterado, passando a aceitar o prazo de conclusão de três anos. Contudo, a decisão mais difícil foi a familiar, passando pela dor de deixar os filhos, mais uma vez, em uma etapa tão importante de desenvolvimento (adolescência) e a amada esposa, Guadalupe, a qual deu todo o apoio em favor dos estudos neste momento tão delicado sendo o esteio necessário para que este autor alcançasse seus objetivos. Entre os aspectos que contribuíram para este intento, estavam o apoio dos colegas docentes do Departamento Acadêmico de Educação e Ciências Humanas da UNSCH, os quais assumiram minhas atividades acadêmicas durante minha ausência, a aprovação de uma bolsa AUIP (Associação Iberoamericana de Apoio a Pós-Graduação), como parte do processo de internacionalização da UNESP através do Programa de Apoio a Estudantes de Doutorado do Exterior - PAEDEX /AUIP para o programa de Ciências da Motricidade sede Rio Claro e a oportunidade de realizar o estudo de doutorado em um programa de Educação Física cuja conceito de avaliação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) é "6".

A trajetória para o desenvolvimento de uma pesquisa teve início na área de pedagogia, pela relação com a linha de pesquisa desenvolvida durante o mestrado (Educação Física) junto as populações idosas - *La educación física gerontológica y el adulto mayor peruano*.

A Coordenação do Programa de Ciências da Motricidade, com o intuito de melhorar cada vez a dinâmica de estudos dos estrangeiros proporcionou a possibilidade de conhecer os trabalhos, os laboratórios, os programas de extensão e as equipes de trabalho do programa, facilitando a escolha de uma linha de pesquisa dentro do programa de Ciências da Motricidade. As possibilidades de desenvolver pesquisas e extensão no Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento se mostravam profícuas, levando o pesquisador a conhecer pessoas comprometidas com temas envolvendo atividade física e saúde. Assim, procurei a Professora Doutora Ruth, quem gentilmente sinalizou a possibilidade de integrar a sua "família" encontrando "irmãs" os quais foram imprescindíveis para a conclusão da pesquisa. Dessa forma, um novo desafio se apresentava, uma nova linha de pesquisa diferente da do mestrado (idosos), agora envolvia atividade física e saúde. A orientação da Dr^a. Ruth Ferreira Santos-Gaduróz, proporcionou o amadurecimento em muitos aspectos da pesquisa clínica, a qual inicialmente envolveria *telômeros* e *telomerase*, cujo tema, associado ao tempo disponível para conclusão se mostrou

inadequado, sendo feita nova proposta, a qual realizada se transformou na presente tese.

1.1. OBJETIVO GERAL DA TESE

O objetivo geral desta tese, foi descrever as alterações cognitivas, motoras e funcionais de mulheres no climatério, bem como, verificar o impacto do nível de atividade física nos sintomas do climatério e os efeitos de extrato seco da soja (*Glycine max* 150mg/dia) sobre aspectos neuropsiquiátricos, motricidade de mulheres no climatério.

1.2. HIPOTESE GERAL DA TESE

Com o climatério ocorrem diversas alterações cognitivas, motoras e funcionais que podem ser influenciadas pelo nível de atividade física, bem como, o extrato seco da soja (*Glycine max* 150mg/dia) pode contribuir para redução dos desconfortos, melhora em aspectos cognitivos que podem refletir em melhora no nível de atividade física de mulheres no climatério

Com o intuito de responder a esse objetivo, foram produzidos artigos que são apresentados nesta tese, na forma de capítulos.

No Capítulo um é feita uma introdução ao tema climatério, bem como, apresenta de forma sucinta as principais características deste período. No Capítulo doisé apresentado um artigo de revisão (não sistemática) sobre as alterações cognitivas e motoras em mulheres no climatério, visando a difusão de aspectos científicos à profissionais da área. No Capítulo três é apresentado um artigo de revisão sistemática sobre os efeitos da isoflavona em funções cognitivas de mulheres no climatério. Já no Capítulo quatro são apresentados os resultados deum estudo Longitudinal, duplo-cego controlado com placebo, sobre os efeitos do extrato de soja na motricidade, nas funções cognitivas e nos sintomas do climatério. Por último, é apresentado no Capítulo cinco as considerações finais a partir da reflexão sobre todos os capítulos apresentados nesta tese.

CAPÍTULO 1: Introdução ao tema

1. INTRODUÇÃO

A população mundial, assim como do Brasil, vem passando por mudanças caracterizadas por um processo de envelhecimento populacional. A expectativa de vida em 2009 era de 73 anos, tendo-se observado um aumento na proporção de idosos, de 9,1% em 1999 para 11,3% em 2009 (SOUZA, 2012). No envelhecimento ocorre uma série de alterações, dentre elas as hormonais, e no caso específico das mulheres, o climatério.

No início do climatério ocorre um aumento dos riscos de as mulheres desenvolverem doenças relacionadas à diminuição do estrogênio. Em países ocidentais, após os 65 anos é comum problemas como: hipertensão, problemas ósseos articulares, dificuldade de locomoção e deficiências funcionais (SHAPIRA, 2013), bem como alterações cognitivas e de qualidade de vida (JONES et al., 2012). Esses problemas tornam-se cada vez mais frequentes em decorrência do aumento na expectativa de vida (RAFTERY et al., 2014; HOSSEINPOOR, 2012).

Na Classificação Estatística Internacional de Doenças (CID-10) os sintomas do climatério estão como Transtornos do climatério e da periclimatério (N95 *Climatériol and other periclimatériol disorders*) e no N95-1 inclui os sintomas associados à climatério: rubor, insônia, dor de cabeça, falta de concentração. Os sintomas podem ser divididos de acordo com época de aparecimento, podendo ser precoce (antes dos 45 até os 55 anos), intermediário (55 até os 65 anos) e tardio (60 anos até os 70 anos). Outra forma de classificar é de acordo com os sintomas: Distúrbios neurovegetativos, distúrbios geniturinários e alterações cutâneas. Os distúrbios neurovegetativos são os primeiros a surgir com distúrbios vasomotores (fogachos), cefaleia, ansiedade, depressão, fadiga, insônia dentre outros. A intensidade dos sintomas depende de fatores biológicos, psicológicos e sociais relacionados à vida de cada mulher (LOPES, 2007).

Os fogachos têm uma prevalência de 22% a 74% nas mulheres e é um dos motivos principais para que as mulheres procurem terapias hormonais. O fogacho é uma elevação da temperatura com vaso dilatação periférica e transpiração no rosto, pescoço e na área do tórax. Gera um impacto negativo na qualidade de vida da mulher, é mais frequente na periclimatério e na pós-climatério. Há outros sintomas que afetam as mulheres: queimação e prurido vaginal, infecções urinárias e

vaginais, disfunção urinárias causada por estreitamento dos tecidos, lentidão na excitação sexual, dor durante a relação sexual devido ao adelgaçamento dos tecidos vaginais e lubrificação inadequada, dores articulares ou musculares, dores de cabeça, insônia e fadiga (BEDELL et al., 2014; FERREIRA et al., 2013).

Para minimizar o impacto destes sintomas que afetam a qualidade de vida da mulher, a reposição hormonal surge como uma alternativa, porém pelos riscos de câncer e efeitos colaterais (como sangramento irregular, sintomas gastrintestinais, mastalgia, cefaleia, náusea, ganho de peso e retenção hídrica) cerca de 70% das mulheres abandonam o tratamento após o primeiro ano. Uma outra possível alternativa ao tratamento de reposição hormonal são os tratamentos com fitoterápicos (GUIDONI et al., 2007; GIACOMINI et al., 2006). Dentre os fitoterápicos, destacam-se a isoflavona que é um derivado natural da soja (*Glycine max*). Assim, investigar os efeitos do extrato de soja nos sintomas do climatério (considerando as funções cognitivas e a motricidade) pode contribuir não apenas para a consolidação desta temática envolvendo fitoterápicos e climatério, mas também para políticas públicas relacionadas à saúde e qualidade de vida de mulheres nesta etapa da vida.

O presente estudo busca uma alternativa, visando a redução dos sintomas do climatério, que geram desconfortos os quais afetam a qualidade de vida das mulheres.

1.1.OBJETIVO DO CAPITULO

O objetivo do presente capítulo é apresentar o tema climatério a partir das mudanças hormonais, bem como, descrever de forma breve a questão da reposição hormonal e também o uso de fitoterápica como possível alternativa de redução dos sintomas do climatério.

1.2. REVISÃO DE LITERATURA

1.2.1. O CLIMATÉRIO

O climatério, derivado do grego *KLIMACTON*, que significa crise, é um acontecimento endócrino decorrente do esgotamento dos folículos ovarianos, o que leva a uma queda progressiva na secreção de estradiol levando a um conjunto de modificações no organismo da mulher, sendo que pode ocorrer durante um período longo e com muitos sintomas (LORENZI et al., 2009). O climatério é um processo natural, caracterizado pela transição entre o período reprodutivo e não reprodutivo, e por isso não pode ser considerado e confundido com uma patologia. Durante esta etapa, a grande maioria das mulheres sente desconfortos de diversos tipos como: sintomas vasomotores, nervosismo, insônia, melancolia, cefaleia, dor nas articulações etc. A intensidade dos sintomas do climatério afeta a vida das mulheres, suas atividades da vida diária, e pode levar ao sentimento de fracasso, de perda da juventude, de beleza e de oportunidades. A intensidade desses sintomas físicos e psicológicos pode ser influenciada por fatores particulares do indivíduo como escolaridade, cultura, estado civil e atividade profissional (BIEN et al., 2015). Na figura 1.1. Pode-se observar as fases do climatério.

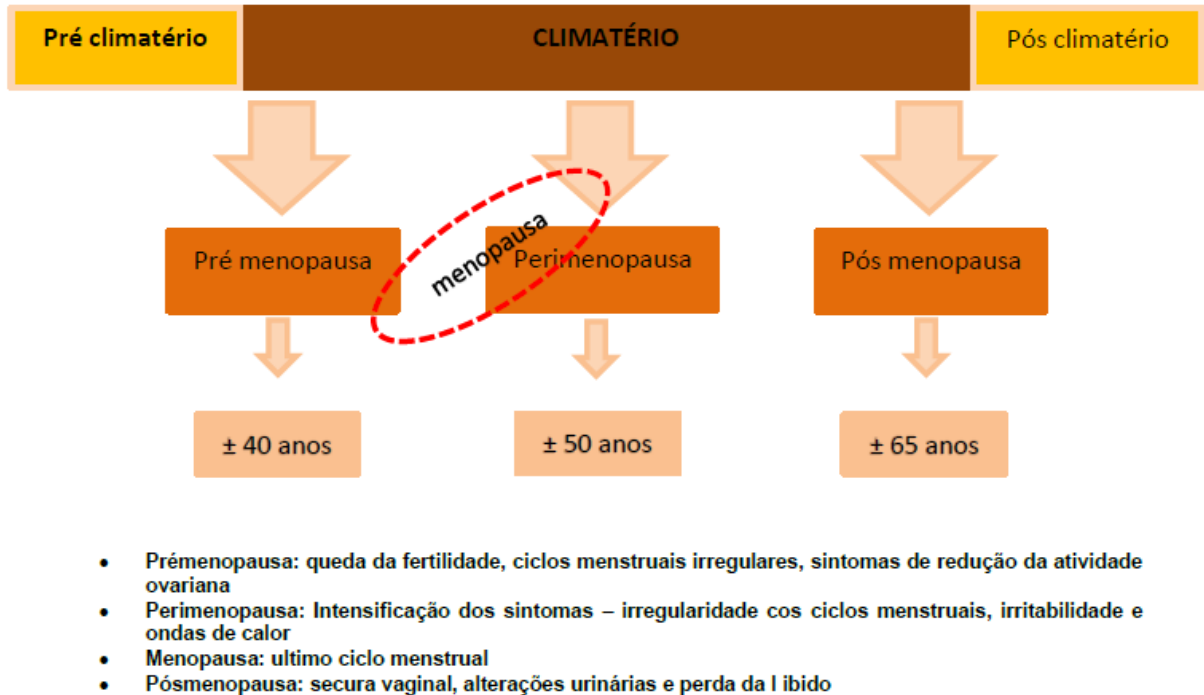


Figura 1.1. Períodos do climatério

O climatério, que tem origem do grego *men* (mês) e *pausis* (cessação), é definida como o período que antecede a menopausa e o período pós-menopausa. A menopausa refere-se ao último ciclo menstrual só pode ser confirmada após doze meses sem a ocorrência de menstruação - amenorréia (YANG et al., 2012).

O climatério ocorre devido à redução ou perda da atividade folicular do ovário, mas também pode ser induzida devido à perda da função ovariana não fisiológica (por extirpação cirúrgica de ambos os ovários, por quimioterapia ou por Ooforectomia) (MARTINEZ et al., 2010).

A grande maioria das mulheres relata sintomas quando estão passando pelo processo de climatério, sendo que aproximadamente 70% referem sintomas somáticos e também dificuldades emocionais nesse período (LORENZI et al., 2009).

Os sintomas do climatério podem ser classificados em três grandes grupos: somáticos, psicológicos e urogenitais. Entre os sintomas somáticos estão os sintomas vasomotores (ondas de calor ou fogachos) e a sudorese noturna que são marcantes no climatério, acometendo cerca de 80% das mulheres (SIMÕES et al., 2013). A fisiologia do fogacho ainda não é entendida, mas acredita-se que tem origem no hipotálamo e ocorre devido à queda dos estrógenos, liberando calor inapropriado podendo-se comprovar pela dosagem de hormônio folículo estimulante.

Sintomas classificados como psicológicos podem ser distúrbios do humor, irritabilidade, dificuldade de concentração, diminuição da função cognitiva e depressão. Os sintomas urogenitais tratam-se de alterações físicas dos genitais, secura vaginal, desconforto, prurido, dispareunia e diminuição da libido (JONES et al., 2012; POLI et al., 2010; SIMÕES et al., 2013).

Os primeiros sintomas são distúrbios vasomotores, cefaleia, ansiedade, depressão, fadiga, insônia, diminuição da libido, podendo ocorrer também alterações no sono. A intensidade dos sintomas e/ou dos sinais clínicos é influenciada principalmente por três fatores: ambiente sociocultural; situação pessoal, conjugal, familiar e profissional e diminuição de estrogênio endógeno (PEREIRA, 2012).

Os fogachos representam o segundo sintoma mais frequente da perimenopausa e etiologia ainda não está clara (ALDRIGHI; ALDRIGHI, 2013).

Os distúrbios do sono (principalmente insônia) são frequentes em mulheres na perimenopausa e também após o climatério, e se associam à fadiga, falta de motivação, irritabilidade (CAMPOS et al., 2005). Com o envelhecimento, o ciclo do sono passa por modificações, a atividade delta diminui em amplitude e quantidade; também é observado um aumento no número e na duração dos despertares ou mesmo a superficialização do sono (para estágios iniciais do ciclo, sem que a pessoa chegue de fato a despertar), estas alterações reduzem a eficiência do sono. (KAWADA, 2013; RIBEIRO, 2013).

1.2.2. OS HORMÔNIOS NO CLIMATÉRIO

O sistema endócrino é constituído por glândulas e hormônios que regulam a comunicação entre as células (GHISELLI; JARDIM, 2007; BILA; DEZOTTI, 2007). Os hormônios são mensageiros químicos e as células os reconhecem através de estruturas proteicas especializadas em reconhecimento molecular – os receptores. Os hormônios são conhecidos por afetar a função e estabilidade do sistema nervoso central e no envelhecimento contribuem para o declínio cognitivo, bem como, para um aumento no risco de doenças neurodegenerativas (ISHIHARA et al., 2015; BLAIR et al., 2015).

O hormônio sexual tem também efeito sobre a cognição de homens e mulheres idosas. É conhecido que os estrogênios podem ser fatores de proteção em relação às funções cognitivas e que, os andrógenos e o hormônio luteinizante podem modular a aprendizagem e a memória. Os hormônios reprodutivos são

influentes na manutenção da saúde neural e prevenção do comprometimento cognitivo (BLAIR et al., 2015; ISHIHARA et al., 2015).

O hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH) realizam a liberação do óvulo no ciclo menstrual (SALVADOR, 2008). O FSH regula a secreção de estrogênio e progesterona e os processos reprodutivos do corpo. O FSH e o LH, em conjunto, atuam no sistema reprodutor. Os níveis de ambos aumentam significativamente durante a perimenopausa e após a menopausa, quando comparado ao período reprodutivo (SCHIAVON; JIMÉNEZ, 2001). Para que seja considerado climatério, deve haver uma redução na atividade folicular ou insensibilidade dos receptores, o que pode aumentar de 10 a 15 vezes o FSH e de 3 a 5 vezes o LH (SALVADOR, 2008). No entanto, o estradiol e a progesterona diminuem significativamente nas fases da perimenopausa e climatério (OGUNRO et al., 2014).

Os hormônios sexuais são produzidos a partir do colesterol e também em tecidos não-endócrinos, tais como fígado, tecido adiposo e encéfalo e podem classificar-se em: hormônios sexuais femininos (estrógenos); hormônios sexuais masculinos (andrógenos) e hormônios da gravidez (progesteronas) (REIS et al., 2006).

Entre os esteroides sexuais podemos mencionar:

- a. ANDRÓGENOS: testosterona, androstenediona, dihidrotestosterona, dehidroepiandrosterona, esteroides anabólicos.
- b. ESTRÓGENOS: estradiol, dietilestilbestrol.
- c. PROGESTÁGENOS: progesterona, progestinas.

Estudo demonstrou uma importante ação neuroprotetora dos hormônios esteróides, estando esta ligada a atenuação do estresse oxidativo (ISHIHARA et al., 2015).

Quanto aos desconfortos comumente observados no climatério, pode-se afirmar que há uma proporção significativa de mulheres que apresentam tais sintomas e na tentativa de minimizar os desconfortos ou alterações decorrentes da baixa hormonal, algumas mulheres se submetem a terapia de reposição hormonal (TRH) no entanto, há mulheres que recusam ou interrompem o tratamento por causa de efeitos colaterais, tais como sangramento vaginal, inchaço e sensibilidade de

mamas, além de preocupações com o aumento do risco de câncer (CARDINI et al., 2010; AIDELSBURGER et al., 2012).

A TRH com estrógenos é efetiva no controle dos sintomas do climatério, mas está relacionada a um aumento no risco de câncer de mama e esôfago (KRITZ-SILVERSTEIN et al., 2003; WANG et al., 2015; SHAPIRO, 2015; LORENZI et al., 2009). Além disso, os possíveis benefícios da TRH sobre o risco de doenças cardiovasculares não estão evidenciados. Na tentativa de terapia alternativa a TRH, surgem o uso de produtos alimentícios com propriedades curativas ou os suplementos de extrato de soja, os quais têm sido propostos como alternativas para o tratamento hormonal (ROZENFELD, 2007). Um estudo com uma amostra de 403 mulheres pós-menopáusicas que utilizaram a suplementação de extrato de soja durante dois anos, foi detectado uma menor taxa de câncer quando comparado aos padrões observados nesta população (STEINBERG et al., 2011; HUANG et al., 2006).

1.3.2.1. Hormônio Andrógeno

Os androgênios têm relevantes funções fisiológicas nas mulheres. A deficiência ocorre mais frequentemente em mulheres com extirpação de ovário (Ooforectomia ou ovariectomia), já que tais órgãos representam uma das principais fontes destes hormônios. Usando técnicas imuno-histoquímicas identificaram-se androgênios marcados, localizaram-se receptores androgênicos nas áreas ligadas às emoções, do comportamento e regulação endócrina (hipotálamo, amígdala, septo e hipocampo) assim como no lobo temporal, sugerindo que possam estar envolvidos em atividades cognitivas em adultos (MEDEIROS et al., 2007). Os androgênios, no SNC têm efeitos positivos sobre o humor, cognição, memória e libido. Os esteroides sexuais podem influenciar o humor e a cognição, pois o encéfalo é uma fonte de esteroides e também ter receptores de hormônios sexuais em algumas de suas áreas (ROSA; SILVA, 2006).

1.3.2.2. Hormônio Estrógeno

O hormônio estrogênio pode ser de três formas: a estrona (E1), o estradiol (E2) e o estriol (E3), sendo o estradiol o mais potente. No período reprodutivo o principal estrogênio é o estradiol, e no climatério é a estrona (MEDEIROS et al., 2007). Em mulheres na pré-climatério e não grávidas, os estrógenos são

primariamente sintetizados nos ovários, utilizando o colesterol como precursor através da conversão em pregnenolona (precursor dos hormônios sexuais e adrenais abundantes no encéfalo) (REIS et al., 2006; NASSIF et al., 2005). O estrógeno e os receptores estrógeno (RE) são conhecidos como reguladores de vários aspectos do metabolismo e à proteção de mulheres na pré-climatério (SHAPIRA, 2013).

Estudos apontam os estrogênios como responsáveis pela ativação ou inibição de neurotransmissores (acetilcolina, catecolaminas e serotonina). Os estrogênios atuam em diferentes áreas encefálicas, a depender da densidade dos receptores alfa e beta. Estes receptores específicos se encontram no citoplasma e no núcleo da célula, funcionando como fatores de transcrição ligante-ativados, possuindo acesso direto ao DNA celular, inclusive nos neurônios (VERSINI et al., 2010; NASSIF et al., 2005). Além de efeito trófico, os estrogênios têm ações regenerativas sobre neurônios, protegendo contra o estresse oxidativo, hipoglicemia e danos causados pela proteína amiloide. O aumento do número de receptores dos neurotransmissores (serotonina, dopamina e noradrenalina) melhora a perfusão encefálica (McEWEN, 2001). Em cultura celular, o estradiol aumenta o tempo de sobrevivência dos neurônios. Além disso, os estrogênios inibem a enzima monoaminoxidase (MAO), aumentam albumina e triptofano, aumentam endorfinas e produzem vaso dilatação (ROSA; SILVA, 2006).

1.3.2.3. Estradiol

O estradiol (E2 ou 17β -estradiol) é um hormônio esteroide sexual feminino produzido pelos folículos ovarianos. Nos anos reprodutivos da mulher seus níveis sanguíneos são altos. O estradiol não é unicamente produzido nas gônadas, mas também no tecido adiposo, no encéfalo e nas paredes arteriais. A cessação da função ovariana após o climatério resulta na retirada dos hormônios sexuais com uma diminuição de estradiol, este é substituído pela estrona. Resultados de pesquisas revelaram que o estradiol tem uma ação protetora da memória verbal e possivelmente também das funções do lobo frontal (WOLF; KIRSCHBAUM, 2002). O estradiol que chega aos neurônios pode provenir da circulação pela conversão da testosterona ou, após a conversão da testosterona recém produzida nos astrócitos (síntese local) (NASSIF et al., 2005).

1.2.2.4 Progestágenos

Os progestógenos são esteroides naturais ou sintéticos. A progesterona é o único progestógeno natural. Os sintéticos são chamados de progestinas e apresentam diferentes propriedades farmacológicas (VIGO et al., 2011). Os progestógenos evitam hiperplasia endometrial nas pacientes com útero intacto. A adição progestógenos ao esquema de reposição estrogênica pode levar à diminuição de HDL e triglicerídeos (ISOTTON et al., 2008).

1.2.3. A FITOTERAPIA

O termo Fitoterapia deriva do grego *Phyton* que significa “vegetal” e de *therapeia*, “tratamento”, e caracteriza-se pelo o uso interno ou externo de vegetais para o tratamento de doenças ou simplesmente melhorando disfunções, sejam eles “in natura” ou sob a forma de medicamentos. Esta prática data dos primórdios da existência humana. Nos últimos 25 anos se incrementou a produção científica sobre fitoterapia e a inserção nos serviços de atenção primária no Brasil (PICCININI, 2008; ANTONIO et al., 2014).

Entre os fitoterápicos, existem os classificados como fitoestrógenos (ou fitoestrogênio) que são polifenóis similares aos estrogênios humanos. Os fitoestrogênios constituem um grande grupo de compostos naturais e com semelhança estrutural ao estrogênio. Existem três principais classes de fitoestrogênios: isoflavonas, cumestanos e lignanas. Os dois subgrupos principais de fitoestrogênios, isoflavona e lignana, estão presentes em alimentos como a soja, lentilhas, feijão, grão de bico, cereais integrais, legumes e frutas (BONDESSO; GUSTAPSSON, 2010; LANDETE et al., 2015).

Os fitoestrogênios estão entre os produtos mais procurados como alternativas à reposição hormonal tradicional e inclui *Cimicifuga racemosae* extrato de fitoestrógenos de soja, na forma de cápsulas (41,4%), bem como o uso adicional de soja na dieta (26%) (CARDINI et al., 2010).

A metabolização das isoflavonas, elagitaninos e lignanas pelas bactérias intestinais (microflora intestinal) para produzir equol, urolitinas e lignanas é essencial, sendo que eles têm mais atividade estrogênica e antioxidante do que seus precursores. Além disso, tem propriedades contra doenças crônicas, cardiovasculares, osteoporose e sintomas do climatério. A produção de equol ocorre

em forma diferenciada pela particularidade individual das microfloras intestinais (LUDEÑA et al., 2007; LANDETE et al., 2015).

Como toda planta, as que possuem os fitoestrogênios, também têm em sua composição componentes tóxicos e o chamado princípio ativo. A expressão “princípio ativo” é aplicada para toda matéria de origem humana, animal, vegetal, químico ou outro tipo, à qual se atribui uma atividade apropriada para constituir um medicamento (CLAUDIO, 1996).

Na Alemanha, a fitoterapia já é utilizada há mais de 30 anos e é reconhecida pelos organismos oficiais de saúde, sendo que 50% dos medicamentos fitoterápicos são prescritos (AIDELSBURGER et al., 2012).

No Brasil foram institucionalizados no Sistema Único de Saúde (SUS) com a publicação da Cartilha sobre Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) que envolvem a busca de estimular e implementar práticas como Acupuntura, homeopatia, fitoterapia, crenoterapia e medicina antroposófica. Esta publicação visa também traçar as diretrizes para as Práticas integrativas no âmbito do serviço público de atendimento à saúde, possibilitando à prevenção de doenças, manutenção ou recuperação da saúde baseada em modelo de atuação integrada e humanizada (SAMPAIO et al., 2006). No capítulo sobre plantas medicinais e fitoterapia, destaca que o uso das plantas como forma de cura é muito antigo na medicina, sendo esta uma prática popular que deva ser valorizada. Esta prática, nos serviços de saúde do Brasil, está regulamentada pela Resolução Ciplan nº 8/88 e há também a portaria nº 3916/98 sobre a política nacional de medicamentos descrevendo o apoio a pesquisas que visem ampliar o conhecimento e aproveitamento do potencial terapêutico da flora e fauna nacional. Também a Resolução nº 338/04 do Conselho Nacional de Saúde sobre a política nacional de assistência farmacêutica, cita o uso de plantas medicinais e de medicamentos fitoterápicos como formas de atenção à saúde e respeito aos conhecimentos empíricos, incorporados às práticas de saúde. Em 2005, um Decreto Presidencial criou um grupo de trabalho para elaboração da Política nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Estas, entre outras ações, tem se concretizado como importantes contribuições para a formulação e implantação de uma Política Nacional para o uso de Plantas Medicinais e Fitoterapia no Brasil.

1.2.4. A SOJA (*Glycine max*): ISOFLAVONA

A soja ou *Glycinemax* é uma espécie de leguminosa nativa da Ásia Oriental. Há evidência histórica e geográfica de que leguminosa remonta ao século 11 AC. na metade oriental do Norte de China. A planta é classificada como uma semente oleaginosa e seus grãos contêm quantidades significativas de ácido fítico, ácido alfa-linolénico e isoflavonas (SHURTLEFF et al., 2014; PRAMODKUMAR et al., 2014).

A planta da soja pertence à ordem de *Fabeles*; Família *Fabaceae* (*Leguminosae*); Subfamília: *Faboideae*; Gênero: *Glycine*; Espécie: *G Max*. É comparável na digestão com outras fontes de proteína, o nome do gênero *Glycine* é também o mesmo para um aminoácido simples (LIU, 1997).

A soja (*Glycinemax*) contém isoflavonas, cuja ação, é predominantemente estrogênico-símile para os sintomas do climatério, bem como para a melhora do perfil lipídico. Estudos vêm sendo realizados com o objetivo de investigar os efeitos da isoflavona na manutenção da massa óssea, ação antioxidante, ação anti-inflamatória e atividade antitumoral (HUANG et al., 2006; PRAMODKUMAR et al., 2014).

As isoflavonas ou isoflavonóides são fenólicos encontrados em maior quantidade nas leguminosas (soja), pertencem à classe dos fitoestrógenos, com estrutura química similar ao estrogênio que se ligam aos receptores alfa estrogênio (ER α) e beta (ER β) e, por este motivo, são comumente referidas como fitoestrógenos que podem reduzir os riscos de doenças cardiovasculares, osteoporose, diabetes por meio do controle do perfil lipídico (MESSINA; WOOD, 2008; SILVA, 2013; RABABAH et al., 2015). Os fitoestrogênios mais usados pelas mulheres no climatério são as isoflavonas extraídas da soja (LAGARI; LEVIS, 2014).

Um estudo que avaliou o efeito do uso de uma dose média diária de 50g de extrato de soja, por um período entre 6 a 12 meses revelou que 1240 mulheres no climatério tiveram um aumento de 2,38% na densidade mineral óssea da coluna. Em 22 ensaios clínicos randomizados medindo parâmetros cardiovasculares, foi observado também, que 3% das mulheres que fizeram o uso de extrato da soja possuíam menores concentrações de lipoproteína (colesterol de baixa densidade). Até o momento não há relatos de efeitos adversos pelo uso de extrato de soja em mulheres no climatério (BONDESSO; GUSTAFSSON, 2010). Alguns estudos têm relatado os efeitos benéficos do extrato da soja em relação à osteoporose, a vários

tipos de cânceres, sintomas do climatério, sistema imunológico e doenças cardiovasculares (PEREIRA et al., 2009), mas ainda se faz necessários maiores estudos controlados, pois embora não se encontre relato de efeitos colaterais, os benefícios descritos, ainda não representam um consenso.

A suplementação diária com 80-120mg de isoflavonas de soja apresenta risco mínimo na saúde das mulheres segundo autores, sendo que o efeito colateral mais grave apresentado, foi o desconforto gastrointestinal (HUANG et al., 2006).

CAPÍTULO 2

**ALTERAÇÕES COGNITIVAS E MOTORAS
EM MULHERES NO CLIMATÉRIO.**

2.1. Introdução

O climatério é um fenômeno fisiológico na vida das mulheres, que acontece de forma progressiva e inevitável e é caracterizada pela última menstruação, e pela diminuição do hormônio estrógeno, o qual pode estar associado com algumas alterações cognitivas e motoras que afetam as mulheres que passam por este momento e que podem repercutir em suas atividades no dia a dia e qualidade de vida (MOHAMMADALIZADEH et al., 2015; YAZDKHASTI et al., 2015). O climatério coincide com o envelhecimento das mulheres. O processo de envelhecimento é um processo complexo, multifatorial e irreversível, que ocorre durante toda a vida, do nascimento à morte, e é acompanhado do declínio das funções biológicas da maior parte dos órgãos, entre eles pelo envelhecimento neuronal que é marcado pela perda de células nervosas (MATTSON et al., 1998; SHEPHARD, 2003; CANÇADO; HORTA, 2002). Desta forma, a comunicação entre os neurônios torna-se prejudicada, podendo haver diminuição do volume cerebral, caracterizando certa atrofia no encéfalo. Essa redução ocorre devido a morte neuronal, principalmente no córtex dos giros pré-centrais e giros temporais (JARDIM et al., 2011; HAYFLICK, 1997), córtex do cerebelo (CARVALHO; PAPALÉO, 2000), hipocampo, amígdala, substância negra, núcleos hipotalâmicos (MORA; PORRAS, 1998) núcleos de base, tálamo, tronco cerebral (núcleo facial) e medula espinhal.

Este processo de perda neural (e/ou retração) parece ocorrer em todo o córtex, porém não se apresenta da mesma forma nas diversas regiões (CANÇADO; HORTA, 2002), variando de intensidade e não ocorrendo necessariamente ao mesmo tempo. Assim, a perda das células gliais, pode ter efeitos negativos na captação e liberação de neurotransmissores, controle do metabolismo iônico e produção de fatores neurotróficos (MACHADO-VIEIRA, 2002).

No climatério mudanças cognitivas e motoras podem ser sutis, estas podem ser explicadas a partir das influências dos hormônios sexuais na modulação das funções encefálicas, bem como, na organização e plasticidade sináptica (NAFTOLIN et al., 2007).

O declínio cognitivo e motor podem apresentar-se mais precocemente na mulher do que no homem, sendo relacionado à diminuição do estrógeno nas mulheres a partir do climatério. O declínio dos esteroides sexuais principalmente do estrogênio, durante as décadas de pós-reprodutividade é acompanhado por mudanças no

metabolismo, na alimentação, no sono, no comportamento, no humor, na sexualidade, na resposta imune, na atividade motora, na memória e demais funções cognitivas (CARDOSO et al., 2007).

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura com o objetivo reunir informações sobre as alterações cognitivas e motoras observadas no climatério.

2.2. Cognição e Climatério

A cognição como o termo indica é o funcionamento intelectual humano, incluindo percepção, atenção, memória, raciocínio, tomada de decisões, solução de problemas e formação de estruturas complexas do conhecimento (DE MORAES et al., 2010). A capacidade cognitiva permite a resolução de problemas da vida diária, segundo as teorias fatoriais pode ser decomposta em diversos fatores como desenvolvimento linguístico, informação, raciocínio indutivo, raciocínio sequencial geral, visualização, memória, fluência verbal, entre outros (BARRIOS; GUARDA, 2001; JÓDAR-VICENTE, 2004).

A cognição é um conjunto de processos mentais que envolve o pensamento e manutenção de estados posturais. Trata-se de processos complexos de classificação, reconhecimento, compreensão, raciocínio para soluções de problemas. Estes processos complexos têm origem em diferentes áreas do cérebro, de acordo com a especificidade da função cognitiva. Por exemplo, o hipocampo é a estrutura responsável pela formação de novas memórias do tipo declarativa e, alterações nas conexões hipocampo e outras estruturas do sistema límbico podem levar ao surgimento de prejuízos cognitivos (ou quadros psicopatológicos), como por exemplo, uma estrutura chamada amígdala, a qual desempenha importante papel relacionado a aspectos emocionais cuja disfuncionalidade pode produzir quadros de disforias, que podem ser comuns no envelhecimento (SILVA; NAFTOLIN, 2013).

Outra estrutura de elevada importância para os processos neuropsiquiátricos (envolve de forma ampla aspectos psiquiátricos e neurológicos, bem como, a relação entre ambos) é o hipotálamo, que contém núcleos envolvidos na regulação do sono, estando associado ao chamado “relógio biológico” e “ritmo circadiano”. O sono é uma função encefálica reparadora importante para a manutenção das funções cognitivas, este possui fases ou estágios, os quais, em conjunto, denominam-se arquitetura do sono. A arquitetura do sono é influenciada por sinais internos e

externos, incluindo estrogênios e progesterona. A perda destes hormônios pode resultar em alterações na arquitetura do sono (SILVA; NAFTOLIN, 2013).

O envelhecimento natural do ovário e desequilíbrio metabólico no climatério tem efeitos sobre o sistema nervoso. Com o envelhecimento, aumentam as incidências de hipertensão arterial, diabetes mellitus, doenças psiquiátricas e degenerativas, acidente vascular encefálico e demência, que podem resultar em maior ou menor grau em alterações cognitivas, sobretudo da memória, bem como, alterações no humor e motricidade. Como estas alterações funcionais ocorrem de forma sutil, acabam por ser difíceis de distinguir entre o que seria o envelhecimento esperado ou patológico. O encéfalo é composto por vários tipos de células, no envelhecimento e climatério, ocorrem alterações morfológicas e fisiológicas que acabam por afetar os neurônios, a estrutura do DNA, bem como, ocorre desregulação de cálcio, da função mitocondrial e dos processos inflamatórios (SILVA; NAFTOLIN, 2013).

A atividade física pode ser considerada um fator moderador nestas alterações. Esta afirmação é decorrente de estudos que descrevem que indivíduos fisicamente ativos possuem um melhor desempenho cognitivo (CARDOSO et al., 2007).

Com o envelhecimento, pode ocorrer também alterações em pequenos vasos encefálicos, as quais, lentamente, pode produzir alterações substanciais nos tecidos e levar a perda de funcionalidade e declínio cognitivo (PINTER et al., 2015). Os indivíduos mais aptos fisicamente apresentam melhores desempenhos em testes que vão desde a percepção, cognição à diferentes tarefas motoras (MCAULEY et al., 2004). Assim, como as pessoas com maior escolaridade apresentam maior preservação cognitiva, como se possuíssem uma reserva cognitiva. O conceito de reserva cognitiva descreve as diferenças entre indivíduos na capacidade de compensar as alterações encefálicas relacionadas a idade (PINTER et al., 2015). O exercício físico sistematizado (no mínimo três vezes por semana e por 60 minutos ou mais), associado a qualidade da alimentação e ao estilo de vida, podem alterar, até certo ponto este quadro, de forma a produzir efeitos benéficos para um envelhecimento saudável (VIERA et al., 2007).

No envelhecimento ocorre um declínio na disponibilidade de neurotransmissores, e essa alteração (neurotransmissores disponíveis) podem ser decorrentes de mudanças funcionais ou estruturais. Com o envelhecimento encefálico ocorre a diminuição dos neurônios e consequente síntese de proteínas

apresentando a atrofia no corpo neural, assim como, ocorre a retração nas arborizações dendríticas, a degeneração nas organelas subcelulares, um declínio na densidade de sinapse e alterações na propriedade eletrofisiológicas (MORA; PORRAS, 1998; ZHANG et al., 2010). Ocorre também a diminuição de acetilcolina, dopamina, serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA) e das endorfinas, quanto aos níveis de noradrenalina dados são conflitantes. Essa redução de neurotransmissores afeta várias regiões do encéfalo, sobretudo no tronco encefálico e em regiões onde terminam os axônios dopaminérgicos, noradrenérgicos e acetilcolinérgicos (MORA; PORRAS, 1998; OLIVEIRA; FURTADO, 1999).

As alterações que acontecem no sistema nervoso afetam as funções encefálicas no envelhecimento, produzindo alterações cognitivas, sensitivas e motoras (OLIVEIRA; FURTADO, 1999; MOSOLES et al., 2014).

Um estudo realizado com 117 mulheres investigou o desempenho cognitivo de mulheres no climatério, e concluíram que as mulheres no primeiro ano de pós-climatério tiveram um desempenho significativamente menor do que as mulheres nos estágios finais de transição do climatério mais especificamente nas medidas de aprendizagem verbal, memória verbal, atenção e tarefas de memória de trabalho, assim como da função motora (velocidade motora fina). Neste mesmo estudo, a memória verbal foi correlacionada positivamente com os níveis de estrogênio em mulheres no climatério que recebem tratamento hormonal (WEBER et al., 2013).

O declínio cognitivo apresenta-se mais precocemente na mulher do que no homem, o que pode ser explicado pelo declínio do estrógeno a partir do climatério (CANÇADO; HORTA, 2002), pois os esteroides sexuais produzem alterações no Sistema Nervoso e, conseqüentemente, promovem alterações em funções cognitivas e o humor. Os esteroides sexuais são cruciais nos processos de desenvolvimento e envelhecimento do encéfalo (ROSA; SILVA, 2006).

Em relação à memória de longa duração, se pode distinguir a memória explícita e a memória implícita. A memória explícita se refere à retenção de experiências sobre fatos e eventos do passado podendo ser flexível e prontamente aplicável a novos contextos, podendo ser expressa por uma expressão verbal. A memória implícita é revelada quando a experiência prévia facilita o desempenho numa tarefa que não requer a evocação consciente ou intencional, além das emoções. Este tipo de conhecimento inclui habilidades perceptuais, motoras, cognitivas e hábitos (FREITAS, 2009). Cerca de 60% das mulheres no período

perimenopáusico apresentam prejuízo em memória (FOURNIER et al., 2007; HO et al., 2007; KREIJKAMP-KASPERS et al., 2007). A redução dos níveis hormonais repercute na saúde geral da mulher podendo alterações cognitivas, depressão ou ansiedade, as quais podem interferir no desempenho ocupacional e nas atividades sociais (SIMÕES et al., 2013).

O emprego de terapia de reposição hormonal (TRH) tem efeito protetor, preservando as funções cognitivas modulando os padrões de atividade cerebral, aumentando o fluxo sanguíneo em importantes estruturas que compõem o Sistema Nervoso Central. A TRH tem efeitos que incluem aumento da capacidade de memória verbal, raciocínio abstrato e processamento da informação. (ROSA; SILVA, 2006).

Santos-Galduróz et al. (2010) realizaram estudo duplo-cego (placebo controlado) sobre os efeitos da isoflavona em sintomas que causavam desconforto no climatério e cognição de mulheres. Neste estudo foi administrado o tratamento de uma dose diária de 80mg de Isoflavona, como resultado observou melhora relacionado a memória e aprendizagem de conteúdo verbal. Porém, nesta dosagem (de 80mg de Isoflavona: 60.8mg genisteína, 16mg daidzeína, e 3.2mg glyciteína) não foram encontradas melhoras nos fogachos.

2.3. Motricidade e Climatério

A motricidade humana envolve controle motor para realização de atividade física, a qual pode ser realizada em vários contextos do dia a dia, seja no trabalho, no lazer, em tarefas domésticas, nos deslocamentos de um lugar a outro, e em intervenções que visem os componentes da capacidade funcional motora. Atividade física é todo movimento corporal humano intencional voluntário produzido pela musculatura esquelética que resulta em gasto energético além dos níveis de repouso (CASPERSEN et al., 1985). A capacidade funcional é a faculdade de uma pessoa para realizar as atividades da vida diária, está ligado ao conceito de autonomia, que é essencial ao funcionamento adequado das áreas física, social e mental. Alterações fisiológicas decorrentes do aumento da idade cronológica e da pós-climatério contribuem para que ocorra diminuição no nível de atividade física em mulheres (SILVA, 2004).

Com o envelhecimento ocorre perda de unidades motoras, principalmente o motoneurônio, tal processo de perda é decorrente da degeneração sutil e gradual do sistema nervoso, associada a diminuição de massa magra corporal e força muscular. A perda parece ser uniforme, com início já a partir da segunda década da vida, afetando a função neuromuscular (FLANIGAN et al., 1998). Concomitante a estes, também são observadas perdas sensoriais, mutações no DNA mitocondrial no músculo as quais contribuem para o aumento da inatividade e, conseqüente, descondicionamento físico (FLANIGAN et al., 1998), a redução da mobilidade leva a um processo gradual de perda da funcionalidade o qual realimenta este processo de perda da funcionalidade para realização de atividades motoras no cotidiano. No envelhecimento pode ocorrer redução no número das fibras e no diâmetro das fibras nervosas maiores, além de diminuição da amplitude e da velocidade de condução de impulsos dos motoneurônios e, conseqüentemente, aumento do tempo de latência para as respostas (BORGE; HERNÁNDEZ; EGEA, 1999). Mas, a lentidão de ativar os músculos no envelhecimento está relacionada, principalmente, aos mecanismos neuromusculares periféricos, do que aos impulsos nervosos. Pode ser que as alterações sejam apenas mecanismos compensatórios para a manutenção das funções neuromotoras, que ocorre pela redução da capacidade (LEXELL, 1997).

Também é observado no envelhecimento a diminuição da massa e força muscular decorrente da perda e/ou redução do tamanho das fibras musculares, principalmente as fibras de contração rápida (LEXELL, 1997). A intensidade destas alterações fisiológicas depende também de outros fatores como o estilo de vida e a prática de exercício físico sistematizado. O exercício físico gera adaptações específicas do sistema nervoso central (SNC), como aumento na espessura das camadas do córtex visual, dos corpos neuronais, do número de sinapses, do número de dendritos e de espinhas dendríticas, assim como, produz também ação sobre neurotransmissores (FERRARI et al., 2001).

Com o passar dos anos ocorrem perdas naturais em outras capacidades físicas, como a perda de força, de flexibilidade, de velocidade, de equilíbrio (ataxia) dos níveis de VO_2 , de massa óssea (osteopenia), da massa muscular (sarcopenia) e ocorre o aumento da gordura corporal e o aparecimento de patologias como a osteoporose, doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão arterial (MAZINI et al., 2010).

A motricidade no climatério pode ser afetada por diversos fatores, ocorrendo mudanças visíveis como a perda de massa e força muscular (conhecido por sarcopenia). Tais perdas provocam um declínio na funcionalidade motora e uma redução dos níveis de atividade física (SILVA et al., 2006; PEREIRA, 2012). A sarcopenia é um processo progressivo e causa redução na força muscular, com a diminuição funcional e inabilidade física, particularmente em mulheres. Estima-se uma redução de 6% na massa muscular por década de vida a partir dos 50 anos e de 15% na força muscular entre a sexta e sétima décadas de vida. Ao limitar a capacidade física, a sarcopenia predispõe a riscos de quedas, fraturas e dependência física, com repercussão na qualidade de vida para mulher. Além dos declínios funcionais ocorre a redução de densidade mineral óssea (DMO) com potencial desenvolvimento da osteoporose primária do tipo I (PEREIRA, 2012).

As alterações motoras em mulheres no climatério podem ser observadas até mesmo em movimentos básicos, como: andar, correr, saltar, girar, lançar, pegar, etc. Após o climatério, principalmente início dos 60 anos ou mais, o aumento no número de quedas tem sido atribuído ao declínio do desempenho do sistema de controle postural, o que se torna evidente somente após a ocorrência de uma queda (TOLEDO; BARELA, 2010). Além disso, o sedentarismo no climatério favorece a perda da massa muscular, redução da taxa metabólica de repouso e da capacidade aeróbia, bem como uma maior resistência insulínica e acúmulo de adiposidade. O exercício físico tende a diminuir sintomas somáticos e melhorar o humor neste período. Ademais, o exercício físico estimula a secreção de endorfinas hipotalâmicas para promover sensação de bem-estar, preservação de mobilidade articular, fortalecimento muscular, melhorando a coordenação motora e a imagem corporal da mulher (LORENZI et al., 2009).

Estudos realizados com programas de exercício no climatério obtiveram resultados favoráveis na massa muscular, composição corporal e bioquímica plasmática. Em geral, o exercício físico contribui na melhora da condição clínica e mental das mulheres no climatério (CALLE, 2003; TREVISAN, 2006).

Estudos têm alertado que existe uma tendência de declínio nas atividades físicas diárias e habituais no processo de envelhecimento, especialmente na população de mulheres e em particular nos anos que se seguem à climatério. O sedentarismo é uma condição que agrava o aumento do risco cardiovascular pela

perda da ação cardioprotetora dos estrógenos endógenos (TAIROVA; SOARES, 2001).

2.4. Considerações finais

No climatério podem ocorrer alterações cognitivas e motoras que representam riscos a funcionalidade, autonomia e independência da mulher, mas é essencial destacar que a intensidade destas alterações está diretamente relacionada a aspectos contextuais, entre eles a prática regular de exercício físico sistematizado, como uma alternativa de manutenção da saúde e funcionalidade da mulher no envelhecimento.

CAPÍTULO 3

EFFECTOS DE LAS ISOFLAVONAS EN LAS FUNCIONES COGNITIVAS EN EL CLIMATERIO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Oscar Gutiérrez Huamaní^{1,2}, Angelica Miki Stein¹, Thays Martins Vital¹,
Elisangela Gisele do Carmo¹, Gilson Fuzaro Junior¹, Paula Secomandi Donadelli¹,
Renata Valle Pedroso¹, José Luiz Riani Costa¹, Ruth Ferreira Santos-Galduróz^{1,3}

¹*Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, Campus Rio Claro/SP, Brasil;*

²*Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Perú;* ³*Universidade Federal do ABC.*

Submetido: Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría AEN.

Tipo de trabajo: Revisión sistemática

EFFECTOS DE LAS ISOFLAVONAS EN LAS FUNCIONES COGNITIVAS EN EL CLIMATERIO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Effects of isoflavones on cognitive functions in climacteric: A systematic review

Resumen:

El climaterio es una etapa de transición en la vida de la mujer caracterizado por el envejecimiento y el reporte de pérdida de las funciones cognitivas. El encéfalo es un tejido diana para los estrógenos en el que puede actuar a través de mecanismos genómico y no genómicos. Las isoflavonas tienen compuestos (genisteína, daideína, gliciteína) parecidos al estrógeno. La revisión sistemática fue en las bases de datos: *Web of Science*, *Pubmed*, *PsycInfo*, y *Biological Abstract*, para verificar los efectos de las isoflavonas en las funciones cognitivas de mujeres en el climaterio. Se identificaron 98 artículos científicos, atendieron los criterios de inclusión 11 artículos de ensayos clínicos aleatorios, placebo-control. Se puede concluir que existen efectos benéficos de las isoflavonas en algunas funciones cognitivas de mujeres en el climaterio. El uso de las isoflavonas en el climaterio parece ser seguro, ya que no se reportan efectos colaterales en ninguno ensayo clínico aleatorizado.

Palabras clave: Isoflavonas. Estrógeno. Cognición. Climaterio.

Abstract:

The menopause is a transitional stage in the life of women characterized by aging and reporting of loss of cognitive functions. The brain tissue is a target for estrogens which can act through genomic and non-genomic mechanisms. Isoflavones are compounds (genistein, daiceína, glycitein) similar to estrogen. The systematic review was in the database: *Web of Science*, *PubMed*, *PsycInfo*, and *Biological Abstract*, to verify the effects of isoflavones on cognitive function in women during menopause. 98 scientific articles were identified, met the criteria for inclusion 11 items of randomized clinical trials, placebo-control. It could conclude that there are beneficial effects of isoflavones on certain cognitive functions in climacteric women. The use of isoflavones on the climacteric appears to be safe, as no side effects were reported in any randomized clinical trial.

Keywords: Isoflavones. Estrogen. Cognition. Climacteric.

Introducción

El climaterio es una etapa de transición en la vida de la mujer caracterizado principalmente por la disminución del estrógeno (1,2,3). La disminución del estrógeno específicamente en las áreas de la corteza prefrontal puede ser la causa de disminución de la función ejecutiva. Evidencias en roedores, primates y humanos indican la importancia de considerar las interacciones de los estrógenos con sistemas de neurotransmisores, que pueden determinar los efectos cognitivos de en la menopausia (4).

Los receptores de estrógeno alfa ($ER\alpha$) en el encéfalo humano muestran un patrón de expresión preferencial en el sistema límbico, en contraste el hipocampo, la corteza entorrinal y el tálamo parecen ser las zonas de $ER\beta$ -dominante, lo que sugiere su funciones en la cognición, memoria no-emocional y motoras (5,6,7).

Ante este déficit de estrógeno, la terapia de reemplazo hormonal (HRT) fue una alternativa, pero con efectos secundarios como sangramiento vaginal, hinchazón y sensibilidad de mama, y aumento de riesgo cáncer de mama, por lo que, la opción de origen vegetal es impulsada en la actualidad, en parte por tener propiedades estrogénicas y anti-oxidantes (6), aun con resultados controvertidos (11,12,13). Las isoflavonas son fitoestrógenos, que son compuestos fenólicos análogos al estradiol (6,7,8,9,10). Los estudios de las isoflavonas - genisteína, daideína, gliciteína, formononetina, biochanina (11) - están más enfocados al extracto de granos de soya (*Glycine max*), sin embargo, tiene presencia en otros alimentos como el trébol rojo (*Trifolium pratense*) (10).

En el contexto en el que el climaterio puede coincidir con el deterioro cognitivo y teniendo la utilización de isoflavonas como tratamiento alternativo. El objetivo del presente estudio es hacer una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (randomizados) que verificaron los efectos de las isoflavonas en las funciones cognitivas de mujeres en el climaterio.

Material y método

La metodología del estudio fue de revisión sistemática de los artículos científicos, con la búsqueda estandarizada por dos revisores independiente en las bases de datos: *Web of Science*, *Pubmed*, *PsycInfo*, *Biological Abstracts* y una

revisión manual en base a las de referencias bibliográficas, en el periodo de marzo del 2015. Los operadores booleanos y palabras clave utilizadas fueron: *Isoflavones OR sus phyto-estrogens OR Glycine max OR soy AND Cognitive functions OR Cognition AND woman OR women AND menopause OR climacteric*. Los criterios de inclusión fueron: estudios de ensayo clínico aleatorizados entre los años 1990 a 2015, en mujeres que no tenían comprometimiento cognitivos por enfermedad, y artículos publicados en la lengua inglesa. Luego se procedió a la lectura de títulos, después los resúmenes y finalmente del artículo completo, en caso de divergencias los procedimientos fueron recíprocamente repetidos por ambos revisora hasta corregir las discordancias. Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos aleatorizados (ECAs) se empleo la escala de Jadad (sistema de puntuación de calidad de Oxford), por presentar mejor evidencia de validez y fiabilidad en diferentes contextos. Evalúa la forma de aleatorización, la secuencia de aleatorización, el uso del duplo-ciego, el método de cegamiento y la pérdida de voluntarios, con una puntuación de calidad de 0 (débil) y 5 (bueno) en el cada ítem vale 0 (no presenta), 1(sí presenta) y -1(inadecuado) (14).

Resultados

En las cuatro bases de datos se identificaron 98 artículos de relacionados al tema, teniendo la selección de 28 artículos por el título, luego de una lectura detenida de los resúmenes se detectaron 24 potenciales artículos, de los que fueron excluidos por ser estudios prospectivo (7), de revisión (9), revisión sistemática (2), estudio longitudinal multiétnico (6,8), además los repetidos en las bases de datos. Así, atendieron los criterios de inclusión 11 artículos de ensayos clínicos aleatorios ciego (randomizados), con grupo placebo-control (Tabla N° 2), los cuales fueron evaluados en la calidad de estudio con la escala de Jadad (Tabla N° 1).

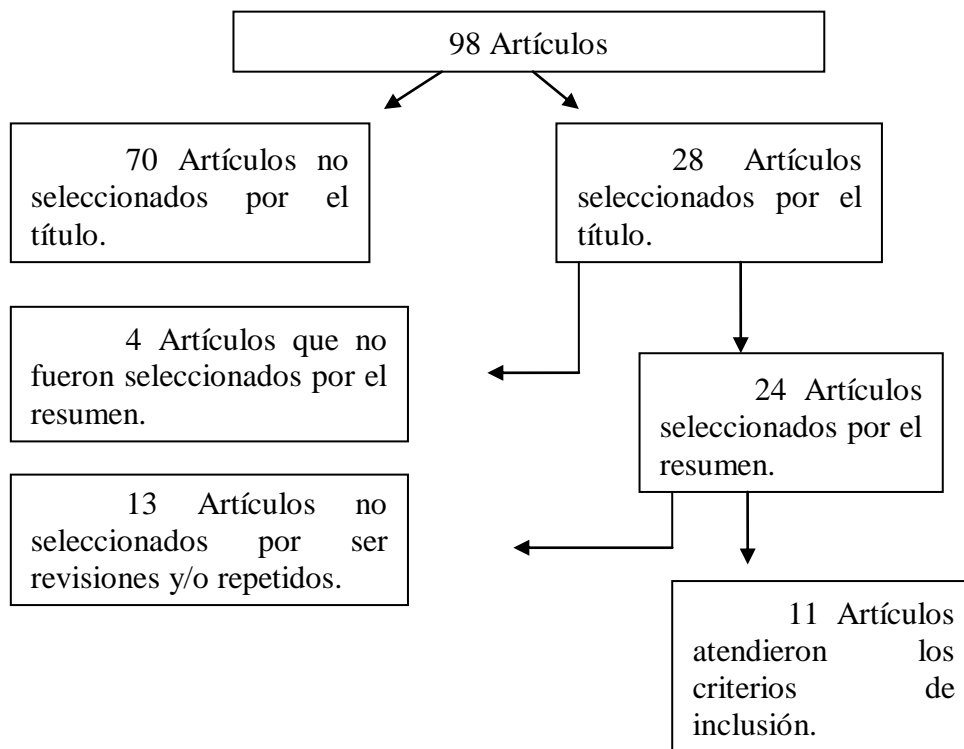


Figura 3.1. Etapas de la selección de ensayo clínicos aleatorios

Los resultados muestran en lo referente a la isoflavona de soya, administradas en los ensayos clínicos una variedad en el producto como es la soya, la proteína de soya, la leche de soya y los cápsulas, con una equivalencia en la unidad de masa: miligramo (mg) por día variando desde los 60mg/día hasta 160mg/día. En lo referente a la duración de los ensayos clínicos, se observa un tiempo que va desde las 6 semanas hasta 2,5 años. El tamaño de muestra varía desde 33 hasta 350 mujeres. La edad de los pacientes oscila de desde los 42 años hasta los 92 años de edad. En cuanto a los instrumentos de evaluación en el pre y post test fueron también variados, midiendo diferentes capacidades cognitivas.

En lo referente a los resultados de la isoflavona se observa que tres estudios clínicos aleatorios no encontraron diferencias significativas entre los grupos placebo y control (experimental) (12, 15, 16). Dos ensayos clínicos encontraron mejoras significativas en las funciones cognitivas en general (1,17). Dos trabajos coincidieron en encontrar mejoras significativas en la flexibilidad mental y planificación (13,18). Tres ensayos clínicos encontraron mejoras en la memoria de imagen, diferida, visual de imagen (13, 19, 20). Un trabajo demostró mejoras en la fluencia (21), otro trabajo en la atención sostenida (13) y otro trabajo en el aprendizaje incidental a través del

test de pares de dígitos (22). En cuanto a las conclusiones sólo tres ensayos clínicos concluyeron no haber encontrado diferencias significativas en la mejora de la cognición, frente a 8 ensayos clínicos aleatorios que sí encontraron diferencias significativas de mejora en alguna función cognitiva específica.

En base a la Escala Jadad: Valoración de la validez de los ensayos clínicos aleatorizado (Jadad et al., 1996).

Tabla 3.1. Escala de Jadad: Apreciação da validade dos ensaios clínicos randomizado (ensayos clínicos aleatorizado - ECA) seleccionados

Artigos Seleccionados	Escala Jadad	
Duffy et al., 2003	1, 3,	Escala Jadad (Jadad et al., 1996)
Kritz-Silverstein et al., 2003	1, 2, 3, 5,	
File et al., 2005	1,3,	
Casini et al., 2006	1,3,5,	
Ho et al., 2007	1,2,3,5,	
Fournier et al., 2007	1,2,5,	
Kreijkamp-Kaspers et al., 2007	1,2,3,	
Basaria et al., 2009	1,2,3,5,	
Santos-Galduróz et al., 2010	1,2,3,	
Henderson et al., 2012	1,2,3, 4, 5,	
John et al., 2014	1,3,	<ol style="list-style-type: none"> 1. ¿El estudio se describe como randomizado (=aleatorizado)? 2. ¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de randomización y este método es adecuado? 3. ¿El estudio se describe como doble ciego? 4. ¿Se describe el método de cegamiento (=enmascaramiento) y este método es adecuado? 5. ¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?

Tabla 3.2. Características de los ensayos clínicos aleatorizado sobre los efectos de la Isoflavona

	Dosis – Duración	Muestra	Evaluación de la cognición	Conclusiones
Duffy et al., 2003	60 mg/día - 12 semanas	33 mujeres - 50 -65 años	Memoria episódica, Generación categoría, Función del lóbulo frontal, Atención sostenida	Las isoflavonas de soja(60mg/ día) durante 12 semanas mejora significativa en funciones cognitivas(flexibilidad mental, la planificación y atención sostenida) en las mujeres posmenopáusicas.
Kritz-Silverstein et al., 2003	110 mg/día- 6 meses	56 mujeres - 55-74 años	Ensayo A, Ensayo B, Categoría fluidez, memoria lógica y memoria	Después de 6 meses se encontró diferencias significativa en la categoría de fluencia en el grupo isoflavonas
File et al., 2005	60mg/día - 6 semanas	50 mujeres - 51-66 años	Memoria episódica, Generación categoría, Función frontal	Este estudio ha demuestra de que el suplemento de soja tiene efectos beneficiosos en la función del lóbulo frontal(flexibilidad mental y planificación)después de un período de 6 semanas.
Casini et al., 2006	60mg/día - 6 meses fase (Cruzado)	78 mujeres - 50 años	Prueba de dígitos: símbolo, Prueba de dígitos: alcance, Prueba de exploración visual	La administración de 60mg/día de fitoestrógenos por 6 meses mostró efectos positivos en las funciones cognitivas (aprendizaje incidental).
Ho et al., 2007	80mg/día - 6 meses	176 mujeres - 55-76 años	Reproducción de memoria visual, Función ejecutiva, Atención, Lenguaje, Percepción visual y habilidad construccional, Nivel cognitivo global	No hemos podido mostrar mejoras en las funciones cognitivas y calidad de vida de mujeres chinas en pos-menopausia
Fournier et al., 2007	72mg/ día y 70mg/día - 16 semanas	79 mujeres - 48-65 años divididos en tres grupos	Atención selectiva, memoria de larga duración, memoria visoespacial, memoria de trabajo	Las isoflavonas en suplemento ni la dieta (leche de soja) no tuvieron ningún efecto apreciable sobre la atención o la memoria en mujeres pos-menopáusicas.
Kreijkamp-	99mg/día -	33 mujeres - 60-	Memoria episódica verbal, memoria visual, Fluencia	No encontramos relación aparente entre el consumo de

Kaspers et al., 2007	12 meses	75 años	verbal, Competencia verbal y semántica, Cognición y rapidez perceptual, Atención y flexibilidad mental	isoflavonas en la dieta y las funciones cognitivas (la memoria, la velocidad de procesamiento de datos, las funciones ejecutivas) en una población de mujeres pos-menopausia.
Basaria et al., 2009	160mg/día- 12 semanas	84 mujeres - 46 - 76 años	Prueba de Lectura Nacional de Adultos, Prueba Comparación de Cubo, Prueba de imagen idéntico, Ensayo haciendo - Partes A y B	... las isoflavonas no tuvieron significativos efectos benéficos en la cognición...
Santos-Galduróz et al., 2010	80mg/día - 4 meses	38 mujeres - 50 - 65 años	Prueba Viso-espacial, Dígito de Wechsler Escala de inteligencia de adultos III - WAIS III, Pares asociados, Escala de depresión geriátrica	La isoflavona (80mg/día) mantiene de la memoria diferida en lo referente a los pares semánticos (número de palabras) en mujeres pos-menopausia.
Henderson et al., 2012	154 mg/día- 2.5 años	350 mujeres - 42 - 92 años	Prueba de Wechsler, Centro para Epidemiología - Escala de depresión	La toma de Isoflavona a largo plazo mejora aspectos de la memoria episódica (memoria visual) en mujeres pos-menopáusicas de 60 años o menos de 5 años de la menopausia.
John et al., 2014	154mg/día - 2.5 años	313 mujeres - 45 -92 años	Prueba neuropsicológica, Habilidad cognitiva, Prueba de Wechsler, Centro para Epidemiología Escala de Depresión	Los presentes resultados indican que suplementos de soya en la dieta no mejoran la cognición global. El análisis secundario sugiere decrementos en la inteligencia general.

Discusión

En este estudio fue posible observar que la mayoría de ensayos clínicos han encontrado efectos positivos de la administración de isoflavonas en las funciones cognitivas de mujeres en el climaterio.

Los fitoestrógenos pueden actuar sobre la cognición a través de diferentes mecanismos: aumento de la distensión vascular, la interferencia con los mecanismos dependientes de la tirosina-quinasa y la inducción de la sinaptogénesis en el hipocampo (7). Varios estudios indican que el estrógeno induce al aumento de niveles de BDNF en otras regiones del encéfalo, puede ser clave en los efectos de crecimiento dentrítico, sinaptogénesis y la memoria espacial (4). La corteza prefrontal es importante para los procesos ejecutivos tales como la atención, la planificación, toma de decisiones y memoria de trabajo. Lesiones en la corteza prefrontal de roedores y monos exhiben deterioro del rendimiento en tareas que requieren de trabajo de la memoria, la memoria temporal y la toma de decisiones (4).

La daidzina, un fitoestrógeno de isoflavona, es encontrada en la soya metabolizada en equol y O-desmethylangolensin (O-DMA) por bacterias intestinales. El rol de la microflora intestinal es metabólico, trófico y protector (23, 29). La microbioma intestinal puede cambiar dependiendo de factores como la dieta, la enfermedad, el uso de antibióticos y afectar la producción y estado de equol y O-DMA de un individuo (9)

Las características de grupos étnicos cuyas dietas eran ricas en genisteína no apoyan un efecto favorable en el rendimiento cognitivo (8). No existe evidencias de una asociación entre diferentes dosis de ingesta de fitoestrógenos y la cognición, siendo limitaciones de análisis los diferentes grupos étnicos y la diversidad de dominios diferentes cognitivo. (6). Alrededor de 50% de los asiáticos y el 25% de los asiáticos albergan las bacterias intestinales que convierten la daidzeína en equol (24). Aspecto que influye en los efectos de la isoflavona sobre la cognición.

Resultados de tres estudios clínicos aleatorizados (randomizados) demuestran con dosis de 99, 160 y 154 mg/día con 12 meses, 12 semanas y 2.5 años (15, 12, 16) respectivamente, no encontraron diferencias significativas entre los resultados del grupo placebo y grupo control. Con una visión analítica se puede observar que el rango de edades es amplia - 45 años a 92 años de edad - con características particulares en cada etapa de la vida (25): adultos intermediarios (40-49 años), adultos mayores (50-64 años), los senectos (65-74 años), los gerontes (75 años) –

Senecto tardío (75-84 años), longevos (85-94 años), a su vez, pudo interferir en los resultados el tiempo de menopausia, la flora intestinal, entre otros factores.

Los resultados del estudio evidencian que una mayor dieta de lignanos se asocia con una mejor función cognitiva en mujeres posmenopáusia. Esta asociación no se observó para isoflavonas (7). Huang et al. (2006) no encontraron asociación entre la dieta con genisteína con la performance de cognitiva en mujeres en edad media china y japonesas. La asociación entre la dieta rica en estrógenos fue más fuerte en mujeres con un lapso de tiempo largo de postmenopáusia (20 a 30 años), afectado posiblemente por la edad (media 69.2 años) comparado con lapso corto de tiempo (media 63.5 años). La relación entre la edad y los años de menopausia dificulta ajustes mutuos. Una alternativa de explicación es que el efecto protector endógeno del estrógeno en el sistema nervioso es dependiente del tiempo acumulado a la exposición en lugar de niveles de admisión (7). Liu et al. (2015) señalan que sus hallazgos sugieren que la harina de soya en la dieta afecta de diferente manera en la expresión de genes que las isoflavonas purificadas. En consecuencia, el modo de administración de sustancia activa de los fitoestrógenos (dieta, cápsulas) puede ser también un factor que influencia los efectos.

Por otra parte, observamos que algunos ensayos clínicos aleatorios sugieren beneficios en algunas funciones cognitivas en los grupos de intervención (13, 21, 18, 22, 1, 17, 19, 20), en oposición a estudios que sugieren incluso pérdidas en la cognición (16) ante una exposición larga al tratamiento con isoflavonas. Entre las funciones cognitivas que reportan mejoras podemos señalar la memoria de imagen o visual (13, 20), la memoria diferida (19), la flexibilidad mental (13, 1), la planificación y atención sostenida, el aprendizaje incidental (22).

Clement et al. (2011), afirman que las evidencias de los ensayos clínicos aleatorios deja de manera concluyente que el suplemento dietético de hierbas mejora la cognición en la menopausia, proponiendo que los ensayos clínicos aleatorios, sean estratificados de acuerdo con la etapa y tipo de menopausia para determinar inequívocamente el suplemento dietético para detener el deterioro cognitivo en la menopausia.

Soni et al. (2014) señalan que existen varias razones para que los estudios no sean concluyentes, estudios que no informan ningún efecto de los fitoestrógenos sobre la cognición son principalmente europeos, con un promedio bajo de consumo de soya en la dieta. De otro lado, poblaciones de Asia, tienen mayor ingesta de tofu

– queso de soya - y han demostrado asociaciones negativas con la función cognitiva en mayores de 65 años. Los datos evidencia de que los efectos de los fitoestrógenos sobre la cognición pueden ser modificados por dosis, la duración del consumo, la prueba cognitiva utilizada, característica de la población (edad, etnia, condición de la menopausia). También se han demostrado efectos positivos sobre la cognición a corto plazo, que se revierten con el uso continuo a largo plazo en mujeres de edad avanzada. Es necesario estudios a gran escala para evaluar los efectos de los fitoestrógenos en el envejecimiento encefálico y proporcionar una mayor comprensión de esta asociación.

La dos revisiones sugieren trabajos con mayor rigor científico, teniendo en consideración las conclusiones de ambas revisiones sistemáticas, podemos enfatizar en nuestra revisión, que ocho de once ensayos clínicos (13, 21, 18, 22, 1, 17, 19,20) observaron mejoras en algunas funciones cognitivas.

En futuras investigaciones debe tenerse en cuenta los scores de fitoestrógeno (un indicador de la biodisponibilidad) y el metabolismo individual por tener procesos de digestión diferenciado (6).

El uso del fitoestrógeno parece ser muy seguro. En todos los artículos científicos se reportaron pocos efectos secundarios, la más grave de ellas relacionada con el malestar gastrointestinal. Por otra parte es visto como una terapia hormonal, como protector del envejecimiento y marcador de eventos tromboembólicos (9). Un resultado nulo potencia a poner a prueba la hipótesis de los efectos cognitivos de la isoflavona, limitado por la etapa de transición de la menopausia (8). El establecimiento de una dosis óptima requerida para tener efecto es controvertido y clínicamente difícil, en general se cree que 40 a 70mg día de isoflavona de soya o 50mg/ día es insuficiente. Esta dosis es considerada alimento básico en países que consumen soya, y también considerados con efectos clínicos endocrinos en las mujeres preclimaterio. Relaciones específicas entre dosis y respuesta, así como factores adicionales que gobiernan la absorción individual y metabolismo aún no se han establecido. También es necesario estudios a largo plazo antes de establecer el verdadero valor de equol (9). La metodología del estudio de un antioxidante con potencial terapéutico, podría ser hecha para determinar la dosis de las isoflavonas, a través de ensayos clínicos aleatorizados, ciegos, controlado con placebo, de dosis única ascendente 20, 40, 80, 160, 300mg, así como en dosis múltiple ascendente, controlados por las concentraciones en el plasma y la orina, para determinar los

parámetros farmacocinéticos; y la tolerancia en base a exámenes físicos vitales, pruebas de laboratorio clínico y electrocardiogramas (28).

La ausencia de efectos colaterales, posibilita la administración de dosis mayores, dando posibilidad a futuros ensayos clínicos aleatorizados testar con mayor rigor científicos los efectos de las isoflavonas en las funciones cognitivas.

Siendo aún necesario realizar nuevas investigaciones con dosis mayores, controlando la etapa y tipo de menopausia, edad de las pacientes, la flora intestinal bacteriana, forma de administración de la sustancia activa, el estilo de vida (sedentario o físicamente activo), entre otros factores que pueden influenciar en los efectos de la isoflavonas en la cognición.

Conclusiones

De la revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios, podemos concluir que existen efectos benéficos de las isoflavonas en algunas funciones cognitivas de mujeres en el climaterio, como en la memoria diferida, la memoria episódica, la flexibilidad mental, fluencia y planificación. El uso de las isoflavonas en el climaterio parece ser seguro.

Agradecimientos

Al Laboratorio de Actividad Física y Envejecimiento (LAFE) UNESP-Río Claro/São Paulo/Brasil. A la Asociación Universitaria Iberoamericana de Postgrado (AUIP).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ho SC, Cha AS, Ho YP, So E, Sham A, Zee B, et al. Effects of isoflavone supplementation on cognitive function in Chinese postclimateriol women: a doble-blind, randomized, control trial. *Menopause* 2007; 14(3): 489-99.
- (2) Clement YN, Onakpoya I, Hung S, Ernst E. Effetc of herbal and dietary supplements on cognition in menopause: A systematic review. *Maturitas* 2011; 68: 256-63
- (3) Genazzani AR, Bernardi F, Pluchino N, Begliomini S, Lenzi E, Casarosa, et al. Endocrinology of climatériol transition and its brain implications. *CNS Spectr* 2005, 10(6):449-57.

- (4) Shanmugan S, Epperson CN. Estrogen and the prefrontal cortex: towards a new understanding of estrogen's effects on executive functions in the menopause transition. *Hum brain Mapp* 2014; 35(3): 847-65.
- (5) Östlund H, Keller E, Hurd Y. Estrogen receptor gene expression in relation to neuropsychiatric disorders. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1007: 54-63.
- (6) Greendale G, Huang MH, Leung K, Crawford S, Gold E, Wight R, et al. Dietary Phytoestrogen intakes and cognitive function during the menopause transition: Results from the SWAN Phytoestrogen study. *Menopause* 2012; 19(8): 894-03.
- (7) Franco OH, Burger H, Lebrun C, Peerters P, Lamberts SW, Grobbee D, et al. Higher Dietary Intake of Lignans is Associated with Better Cognitive performance in Postmenopausal Women. *J. Nutr.* 2005; 135: 1190-95.
- (8) Huang MH, Luetters C, Buckwalter GJ, Seeman T, Gold EB, Sternfeld B, et al. Dietary genistein intake and cognitive performance in a multiethnic cohort of midlife women. *Menopause* 2006; 13(4): 621-30.
- (9) Bedell S, Nachtigall M, Naftolin F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2014; 139: 225-36.
- (10) Wettke W, Jarry H, Westphalen S, Christoffel V, Seidlová-Wettke D. Phytoestrogens for hormone replacement therapy?. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2003; 83: 133-47.
- (11) Seidlova-Wuttke D, Jarry, Wuttke W. Plant derived alternatives for hormone replacement therapy (HRT). *Horm Mol Clin Investig* 2013; 16(1): 35-45.
- (12) Basaria S, Wisniewski A, Dupree K, Bruno T, Song MY, 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
- (13) Duffy R, Wiseman H, File SE. Improved cognitive function in postmenopausal women after 12 weeks of consumption of a soya extract containing isoflavones. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75:721-29
- (14) Silva FC, Valdivia BA, Rosa R, Barbosa PJ, Silva R. Escalas y listas de evaluación de calidad de estudios científicos. *Revista cubana Información en ciencias de la salud* 2013; 24(3): 295-12.

- (15) Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, de Haan H, Aleman A, van der Schouw YT. Dietary phytoestrogen intake and cognitive function in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(5): 556-62.
- (16) John JA, Henderson V, Hodis H, Kono N, McCleary C, Franke A, et al. Associations of urine excretion of isoflavonoids with cognition in postmenopausal women in the women's Isoflavone Soy Health clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(4): 629-35.
- (17) Fournier LR, Ryan-Borchers TA, Robison LM, Wiediger M, Park JS, Chew BP, et al. The effects of soy milk and isoflavone supplements on cognitive performance in healthy, postmenopausal women. *J Nutr Health Aging* 2007; 11(2): 155-64.
- (18) File SE, Hartley DE, Elsabagh S, Duffy R, Wiseman H. Cognitive improvement after 6 weeks of soy supplements in postmenopausal women is limited to frontal lobe function. *Menopause* 2005; 12(2): 193-01.
- (19) Santos-Galduróz RF, Galduróz JC, Facco RL, Hachul H, Tufik S. Effects of isoflavone on the learning and memory of women in menopause a double-blind Placebo-controlled study. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43(11): 1123-26.
- (20) Henderson VW, St John JA, Hodis HN, Kono N, McCleary CA, Franke AA, et al. Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 78(23): 1841-48.
- (21) Kritz-Silverstein D, Von Mühl D, Barrett-Connor E, Bressel MA. Isoflavones and cognitive function in older women: the Soy and Postmenopausal Health In again (SOPHIA) study. *Menopause* 2003; 10(3): 196-202.
- (22) Casini ML, Marelli G, Papaleo E, Ferrari A, D'Ambrosio F, Unfer V. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2006; 85(4): 972-78
- (23) Atkinson CH, Frankenfeld CL, Lampe J. Gut bacterial metabolism of the soy isoflavone daidzein: Exploring the relevance to human health. *The society for experimental biology and medicine* 2005: 155- 70.
- (24) Utian WH, Jones M, Setchell KD. S-equol: A potential nonhormonal agent for menopause-related symptom relief. *J Womens Health (Larchmt)* 2015; 24(3): 200-08.

- (25) Mansilla ME. Etapas del desarrollo humano. *Investigación en Psicología* 2000; 3(2); 105-16.
- (26) Liu Y, Hilakivi-Clarke L, Zhang Y, Wang X, Pan YX, Xuan J, et al. Isoflavones in soy flour diet have different effects on whole-genome expression patterns than purified isoflavona mix in human MCF-/ breast tumors in ovariectomized athymic nude mice. *Mol Nutr Food Res* 2015; doi: 10.1002/mnfr.201500028.
- (27) Soni M, Rahardjo TB, Soekardi R, Sulistywati Y, Lestariningsih, Yesufu-Udechuku A, et al. Phytoestrogens and cognitive function: a review. *Maturitas* 2014; 77(3): 209-20.
- (28) Kim YH, Choi HY, Lee SH, Lim HS, Miki T, Kang JK, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics and tolerability of HX-1171, a novel antioxidant, in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther* 2015; 23(9): 1735-42.
- (29) Landete JM, Arqués J, Medina M, Gaya P, De La Rivas B, Muñoz R. Bioactivation of phytoestrogens: Intestinal Bacteria and Health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015; DOI: 10.1080/10408398.2013.789823.

CAPÍTULO 4

**EFEITOS DO EXTRATO DE SOJA (*GLYCINE MAX*) NA MOTRICIDADE,
FUNÇÕES COGNITIVAS E NOS SINTOMAS DO CLIMATÉRIO**

4.1. Introdução

O envelhecimento populacional vem impulsionando pesquisas no mundo e no Brasil, de forma mais específica, o envelhecimento na mulher vem despertando interesse dado o aumento dos riscos para diferentes doenças que podem afetar sua funcionalidade, autonomia, independência, bem como qualidade de vida. A transição das mulheres de um período reprodutivo para um não reprodutivo é marcada por redução nas funções ovarianas, referida como climatério. No climatério a diminuição da produção de estradiol (YANG et al., 2012), pode alterar as funções cognitivas, a motricidade e produzir sintomas típicos do climatério como fogachos, secura vaginal, aumento do risco de osteoporoses e doenças coronarianas, levando a uma redução na qualidade de vida, (FILE et al., 2005, YANG et al., 2012; HO et al., 2007). A influência do estrogênio no sistema nervoso central é pelas complexas ações sobre áreas encefálicas importantes na aprendizagem, memória, emoção, áreas sensitivas e motoras (CASINI et al., 2006). Para minimizar o impacto desta baixa hormonal sob habilidades e saúde da mulher e, como uma alternativa a Terapia de Reposição Hormonal, pode-se recorrer ao uso de plantas medicinais ou fitoterapia.

Na fitoterapia, há extratos preparados a partir de plantas que possuem entre seus componentes, substâncias chamadas fitoestrógenos, as quais têm estrutura similar ao estrogênio (KREIJKAMP-KASPERS et al., 2007). Dentre elas, o extrato de soja (isoflavona) que vem sendo estudado como uma terapêutica para melhora da cognição e para a redução dos sintomas do climatério (HENDERSON et al., 2012; FRANCO et al., 2005). Estudos clínicos randomizados sobre o efeito do extrato de soja (isoflavona) apresentam resultados, por vezes, contraditórios, justificando *per se*, novos estudos. Há pesquisas que descrevem melhoras em funções cognitivas e sintomas do climatério, assim como há aquelas que não encontraram efeito (FRANCO et al., 2005). Parte dessa incongruência de resultados, pode ser explicada a partir das diferentes metodologias empregadas, deste o preparo e armazenamento dos extratos, assim como, pela metodologia utilizadas na coleta de informações acerca das características cognitivas, motoras, funcionalidade e qualidade de vida de mulheres no climatério. Além disso, a qualidade e intensidade dos sintomas também diverge de mulher para mulher, assim como, divergem ao longo do tempo de climatério, mulheres com longo tempo (20-30 anos) apresentam

diferentes reações em comparação às mulheres com menor tempo (8-12 anos) (FRANCO et al., 2005).

No estudo de Greedale et al. (2012) avaliaram mulheres asiáticas durante o período periclimatério e pós-climatério e observaram que, mulheres tratadas com Isoflavona, obtiveram aumento na velocidade de processamento, e redução na capacidade de memória verbal, porém, havia na composição de sua amostra diferentes grupos étnicos e dosagens (GREEDALE et al., 2012).

Estudos relatam que a isoflavona diminui a intensidade e frequência dos sintomas vasomotores em mulheres no climatério (YANG et al., 2012; KHAODHIAR et al., 2008). Menos de 20% das mulheres japonesas apresentam sintomas do climatério, comparado com 80% das europeias (NAHÁS et al., 2003), sendo importante neste ponto destacar o possível impacto dos hábitos alimentares, como por exemplo, de alimentos derivados da soja.

O extrato de soja (isoflavona) após ingerido são hidrolisados por enzimas intestinais, e podem ser absorvidos por células intestinais (BEDELL et al., 2014). Sendo que cada pessoa tem características diferentes de microflora intestinal (LAMPE, 2003). A suplementação com extrato de soja (isoflavona) pode ser uma alternativa do tratamento hormonal convencional dos sintomas do climatério, sobretudo, nos sintomas vasomotores (KHAODHIAR et al., 2008), cognitivos e do humor (CASINI et al. 2006).

O objetivo deste estudo foi descrever as alterações cognitivas, motoras e funcionais de mulheres no climatério, bem como, verificar os efeitos de extrato seco da soja (*Glycine max* 150mg/dia) sobre estes parâmetros.

4.2. Material e método

4.2.1. Tipo de estudo:

O estudo é caracterizado como um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado com placebo. A figura 4.1 apresenta o detalhamento metodológico do estudo.

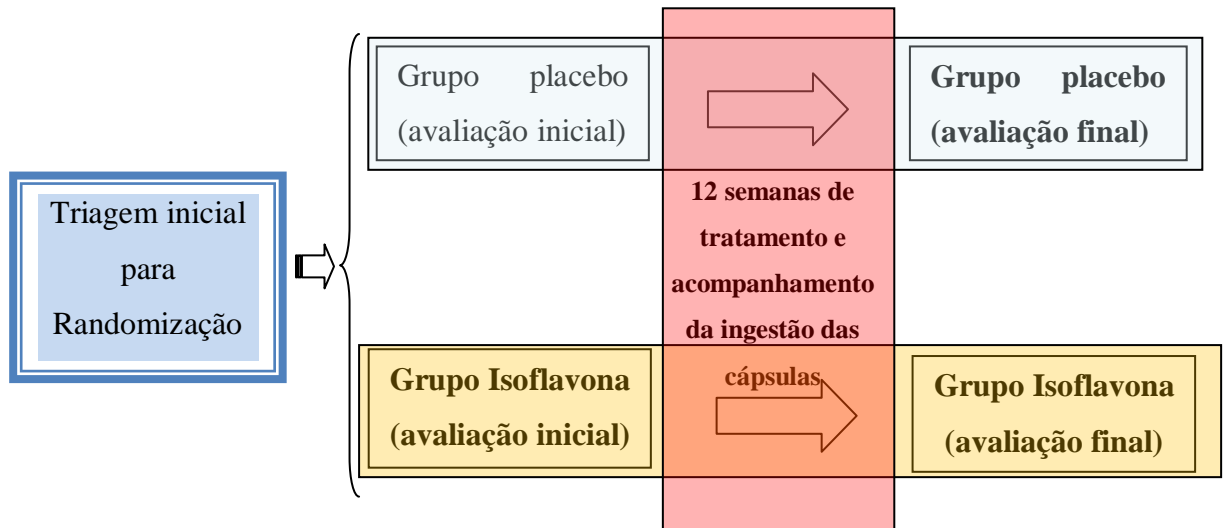


Figura 4.1. Delineamento do ensaio clínico randomizado

4.2.2. Modo de randomização e cegamento

Uma colaboradora não envolvida na coleta de dados da pesquisa gerou uma lista de números de randomização no programa de Excel com códigos para o grupo placebo e grupo isoflavona. Duas colaboradoras do LAFE (Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento da Universidade Estadual Paulista-UNESP), que também não tinham participação na coleta de dados, aplicaram a distribuição aleatória das voluntárias. As participantes foram randomizadas e designadas ao grupo placebo ou isoflavona mantendo o segredo da designação ao grupo até o final da última coleta de dados para garantir o cegamento da pesquisa. O pesquisador principal e os avaliadores não conheciam a designação do grupo das participantes.

4.2.3. Avaliadores

Os avaliadores eram membros do Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento, todos com treinamento para realização das avaliações de motricidade, funções cognitivas e sintomas de climatério, tendo-se estabelecido rigorosos procedimentos para coleta de dados garantindo a uniformidade entre avaliadores.

4.2.4. Critérios de inclusão

Para participar do estudo, foram selecionadas mulheres acima de 45 anos, com 1 ano ou mais de menopausa, que não apresentassem: características clínicas de demência, deficiências perceptivas ou alterações motoras; não apresentassem distúrbios psiquiátricos ou neurológicos com impacto sobre os parâmetros que seria estudados; não fizessem reposição hormonal ou apresentassem doenças graves; que não fizessem uso contínuo de medicamentos ou fitoretápicos que pudessem produzir alguma ação sobre hormônios ou interação medicamentosa não desejada com o extrato de soja; deveriam possuir sintomas típicos do climatério (como por exemplo, fogachos, irritabilidade, etc.). Não possuir a hipersensibilidade (alergia) a soja ou amido.

4.2.5. Critério de exclusão

Para se manter como voluntária no estudo, não poderiam deixar de tomar as capsulas de acordo com as orientações fornecidas pelo pesquisador principal (informação esta controlada por meio de ligações quinzenais telefônicas); além disso também seriam excluídas no caso de alguma intercorrência médica, mesmo as não relacionada ao estudo.

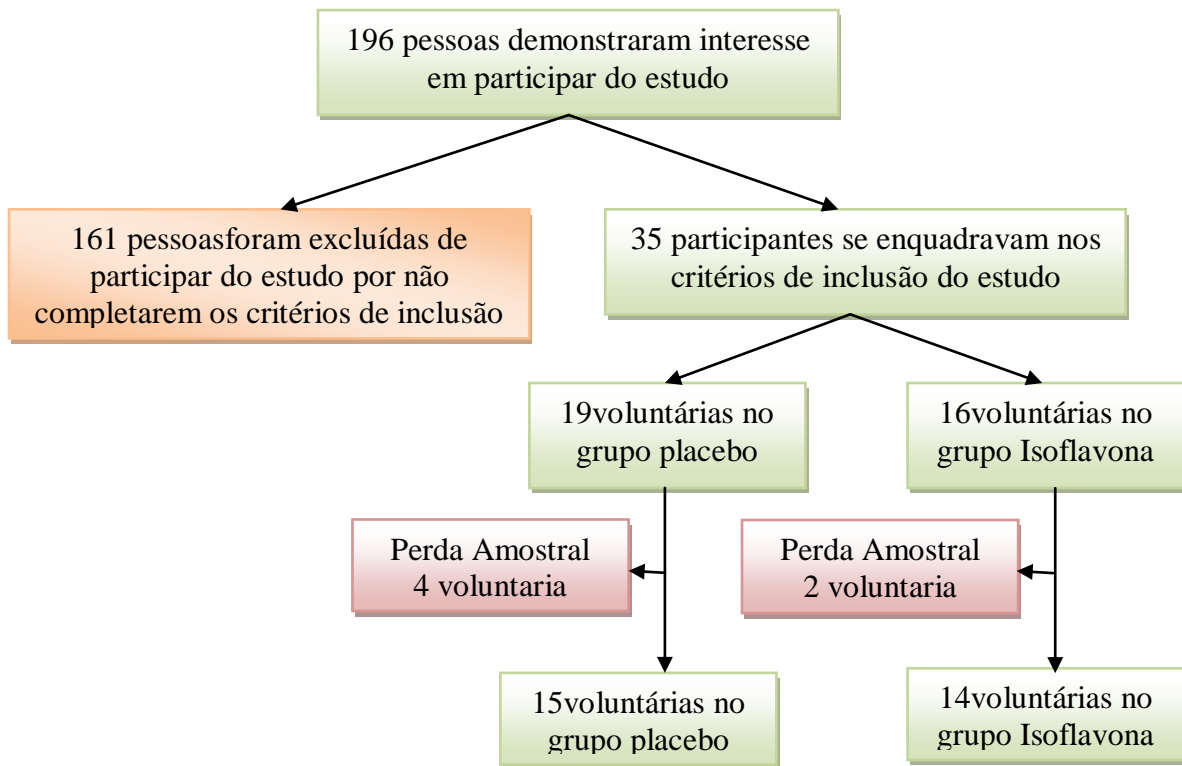
4.2.6. Participantes

Foram contatadas e recrutadas para participarem do estudo 196 mulheres, sendo que 161 participantes foram excluídas por não satisfazerem os critérios de inclusão do estudo: 8 participantes tinham menos de 45 anos; 5 participantes não tinham interrupção da menstruação há pelo menos um ano; 78 participantes faziam algum tipo de reposição hormonal; 67 participantes não apresentavam os sintomas do climatério e 3 participantes tinham ou já tiveram câncer. A amostra foi constituída por 29 mulheres no período pós-climatério com sintomas característicos. Todas

eram residentes no município de Rio Claro – SP e foram distribuídas em grupo isoflavona que foi composto por 14 mulheres com média de idade de 52,71 anos e grupo placebo, composto por 15 mulheres com média de idade de 53,33 anos. Todas as participantes estavam com pelo menos um ano de amenorreia e não fizeram uso de reposição hormonal ou fitoterápicos nos últimos seis meses. No decorrer do estudo houve uma perda amostral de 4 participante do grupo placebo (que relataram não estar fazendo efeito) e 2 participantes do grupo Isoflavona (que relataram impossibilidade de continuar por motivo de viagem). Os resultados da análise do Chi Quadrado (χ^2), com um valor de 12,54 e $p= 0,75$ demonstra que não existe associação do tratamento Isoflavona/placebo com a desistência do estudo.

Durante o recrutamento das participantes surgiram algumas dificuldades as quais foram sanadas com o auxílio de duas pesquisadoras auxiliares do LAFE (sexo feminino e nativas). Muitas das recrutadas tinha restrição a participação por terem realizado nos últimos seis meses algum tratamento para os sintomas do climatério; A origem do pesquisador principal também impunha interferências: a língua nativa do pesquisador principal ser espanhol, o que produzia um idioma falado de português com forte sotaque, dificultando o contato no recrutamento, pois afetava a compreensão das explicações sobre estudo, bem como, o fato do pesquisador principal ser do sexo masculino, causando, segundo relatos, desconforto nas voluntárias para tratar o tema climatério, mas estes problemas foram minimizados com a ajuda das duas pesquisadoras auxiliares do LAFE. A figura 4.2 demonstra o fluxograma de recrutamento e seleção das participantes do estudo.

Figura 4.2. Fluxograma do processo de recrutamento e seguimento das participantes



4.2.7. Procedimento

O recrutamento das participantes aconteceu na forma de convite por meio de emissoras de rádio e televisão, jornais, distribuição de cartazes em consultórios ginecológicos e outros locais como: farmácias de manipulação, academias, centro de estética, salões de cabeleireiras, igrejas, unidades de saúde, praças da cidade de Rio Claro, entre outros.

A coleta de dados foi realizada nas dependências do Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento (LAFE) em dois momentos: no início da pesquisa e após doze semanas de tratamento com extrato seco da soja 150mg ou placebo. Todas as avaliações foram realizadas em um ambiente tranquilo, silencioso e sempre no mesmo período. Tendo em consideração a mesma hora de avaliação, o mesmo roteiro de avaliação (primeiro anamnese estruturada, em seguida avaliação cognitiva e por último, avaliação da condição física). O mesmo avaliador realizou as avaliações nos momentos inicial e final.

4.2.8. Seguimento e controle do ensaio

Todas as participantes foram acompanhadas por meio de contato telefônico quinzenais, para verificar possíveis efeitos colaterais e também para checar se as voluntárias estavam realizando a ingestão correta das cápsulas, que foi verificado a partir da contagem dos conteúdos nos frascos. Além disso, foi montado um Comitê de Monitoramento de Segurança dos Dados por dois membros pesquisadores do LAFE que colaboraram no acompanhamento do estudo.

4.2.9. Dose de isoflavona e placebo

As doses de isoflavona foram administradas por via oral por uma cápsula de extrato de soja (Isoflavona 150mg/dia), antes de dormir.

Extrato seco de soja (*Glycine Max*) 150mg

- Adquirido em um único lote comercial em uma farmácia de manipulação do município de Rio Claro, a qual também manipulou as cápsulas de placebo (contendo amido) para garantir que as cápsulas fossem idênticas.
- Isoflavona ® 150 mg: Cada cápsula revestido contém: Extrato seco de soja (*Glycine Max*)150 mg*
- Componentes:

Tabela 4.1. Componentes do extrato de soja

Total de Isoflavonas	42.37%
1. Genistina	0,96%
2. Genisteina	0,11%
3. Daidzina	3,08%
4. Daidzeina	36,21%
5. Glicitina	1,81%
6. Gliciteína	0,20

4.2.10. Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Biociências, da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Rio Claro (Número do Parecer 518.107). As participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.2.11. Protocolo de avaliação

O protocolo de avaliação foi dividido em três etapas: anamnese estruturada, avaliação cognitiva e avaliação motora, sendo realizadas no mesmo dia, com duração aproximada de 1 hora e 30 minutos.

Anamnese estruturada

Para coleta de informações gerais: Idade, sexo, escolaridade, profissão e estado civil, estilo de vida, medicamentos em uso e prática de atividade física.

Avaliação das funções cognitivas

Inicialmente é importante destacar que alguns dos instrumentos não possuem padronização ou validação para população brasileira. Esta limitação é decorrente da impossibilidade de se estabelecer padrões culturais de respostas para um país extremamente heterogêneo. Assim, como forma de minimizar esta limitação recorre-se sempre a um grupo controle local pareado ao grupo experimental. Assim, a avaliação cognitiva compreendeu instrumentos que mensuraram a eficiência cognitiva global, fluência verbal, funções executivas, atenção e concentração, agilidade motora, habilidade visuoespacial, memória declarativa episódica e memória de recuperação/evocação, com realização dos seguintes testes:

a) **Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)**: É um instrumento composto por questões agrupadas em categorias, cada qual planejada com o objetivo de se avaliarem funções cognitivas específicas. São elas: orientação para tempo e espaço, memória, atenção e cálculo evocação, linguagem e capacidade visuoespacial. O escore do MEEM varia de zero a 30 pontos (FOLSTEIN *et al.*, 1975). Porém, assim como outros instrumentos de avaliação, há a influência da escolaridade, e na tentativa de minimizar este impacto para fins de triagem e exclusão de casos de demência, foram também seguidos os valores de referência propostos Brucki *et al.* (2003) com os seguintes valores de corte para estudos em São Paulo: para analfabetos são 20 pontos; de um a quatro anos de

escolaridade são 25 pontos; de cinco a oito anos são 26,5 pontos; de nove a 11 anos são 28 pontos; e, para indivíduos com escolaridade superior a 11 anos, 29 pontos como padrões de corte do instrumento (BRUCKI *et al.*, 2003).

b) **Teste de Fluência Verbal** (LEZAK, 1995): Caracteriza-se pela evocação (pelo sujeito) de nomes de animais e frutas durante no tempo de um minuto para cada tema. Este teste avalia memória semântica e linguagem. A pontuação mínima obtida por idosos com oito anos ou mais de escolaridade e de 13 nomes e para analfabetos é de nove nomes.

c) **Montreal Cognitive Assessment (MoCA)** (SMITH *et al.*, 2007): Considerado um teste de rastreio do estado cognitivo global: avaliação habilidades como atenção focalizada e concentração, memória, linguagem, habilidades visuo-construtivas, conceituação, cálculo e orientação. Seu escore varia de zero a 30 pontos, sendo que quanto maior a pontuação, maior o desempenho.

d) **Pares verbais Associados (WMS-R)** (WECHSLER, 1997): Trata-se de um sub-teste da Escala Wechsler de Memória – Revisada (Wechsler Memory Scale – Revisad). Este instrumento avalia a memória declarativa episódica, capacidade de evocação, assim como, função executiva (mais especificamente, capacidade de integração de informação). Ele é composto por oito pares de palavras, sendo quatro associados semanticamente e quatro não associados semanticamente. O aplicador faz a leitura dos pares para em seguida falar apenas a primeira palavra do par e o sujeito deve falar qual é a segunda palavra que compõem o referido par. São realizados 3 vezes este procedimento (de leitura dos pares e recuperação da segunda palavra do par), assim este procedimento permite também avaliar a capacidade de aprendizagem de conteúdo verbal. Após estas 3 leituras inicia-se a contagem de um intervalo de tempo 30 minutos, ao término do qual é feita a recuperação (sem leitura) das palavras que compõem o par, com o avaliador indicando novamente a primeira palavra do par e o sujeito a segunda, este procedimento permite avaliar a capacidade de evocação.

e) **Teste de Dígitos (WAIS-III)** (WECHSLER, 2004): Este é um sub-teste da Escala Wechsler de inteligência para adultos – Terceira Edição (Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition), o sub-teste é composto por duas tarefas de recuperação, recuperação imediata na mesma ordem que foi apresentado (Ordem Direta) e a recuperação na ordem contrária a apresentada (Ordem

Inversa. Eles avaliam respectivamente memória de curta duração e função executiva (capacidade de manipular mentalmente informações), por alguns também chamada de memória de trabalho. Neste o avaliador lê sequências de números de diferentes amplitudes apresentados em ordem crescente de amplitude. Após dois erros consecutivos em uma mesma amplitude o teste foi interrompido.

f) **Procurar Símbolos (WAIS- III)**(WECHSLER, 2004):Este é um sub-teste da Escala Wechsler de inteligência para adultos – Terceira Edição (Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition), Este subteste avalia atenção (mais relacionada a capacidade de concentração). Nesta tarefa são apresentados estímulos/figuras alvo e o sujeito deve verificar se um estímulo/figura resposta é semelhante a qualquer um dos estímulos/figura alvo marcando “sim” ou “não”.

g) **Teste do Desenho do Relógio** (ATALAIA-SILVA; LOURENÇO, 2008): Neste o sujeito é convidado a desenhar um relógio de ponteiros e marcar determinado horário. Este teste avalia habilidade visuoespacial, e função executiva (relacionada a planejamento), além de envolver aspectos relacionados a memória. A pontuação varia de zero a 10.

Avaliação dos sintomas de Ansiedade e Depressão

Para a avaliação foi utilizada a **Escala de Ansiedade e Depressão (HAD)** Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD). Adaptada no Brasil por BOTEGA et al., 1995, este instrumento é utilizado para a detecção de sintomas de ansiedade e de depressão, sendo amplamente utilizada para avaliar transtornos de humor. Contem 14 questões, sete relacionadas a Ansiedade e sete relacionadas a depressão, compondo assim, duas sub-escalas, cada subescala possui score que varia de zero a 21 pontos (BOTEGA et al., 1995).

Avaliação do nível de atividade física e funcionalidade motora

Para avaliar o nível de atividade física foi utilizado **IPAQ Versão longa** (CRAIG et al., 2003). O Questionário Internacional de Atividades Física (*International Physical Activity Questionnaire IPAQ*) é um instrumento adequado para a avaliação do nível de atividade física de adultos entre 18 e 69 anos de idade. A versão longa contém cinco seções relacionada a atividade física

(atividade física no trabalho, atividade física como meio de transporte, atividade física em casa: relacionada a tarefas domésticas e cuidar da família, atividade física de recreação, de esporte e de lazer, bem como, tempo gasto sentado). O instrumento realiza um registro em minutos por semana, o que é compatível com recomendações de atividade física nos programas de saúde pública.

Para avaliar a funcionalidade motora foram utilizados:

a) **Teste de Caminhada de 6 minutos.** Tem como objetivo principal verificar resistência cardiovascular. Este teste mensura a maior distância percorrida de caminhada durante o período de seis minutos. O teste é realizado entre cones posicionados a uma distância de 30 metros, com uma marca no chão a cada três metros. O participante, partindo de um cone em direção ao outro, deve andar o mais rápido possível (sem correr ou trotar), contornar o outro cone e voltar, realizando esse ciclo durante os 6 minutos. No caso do aviado parar o tempo continua a ser cronometrado. É recomendado o mínimo de duas familiarizações com sejam realizadas. O participante deve ser instruído a não realizar exercício vigoroso antes da avaliação e não sendo necessário o prévio aquecimento. São mensuradas: o número de voltas em volta dos cones, bem como, a distancia percorrida, considerando o ponto em que o voluntário se encontrava ao termino do tempo (RIKLI; JONES, 1999).

b) **Pedômetro.** É um instrumento validado e recomendado para a avaliação do nível de atividade física. Foi utilizado para este estudo o pedômetro Yamax Digiwalker (EWALD et al., 2009), para a contagem dos passos no teste de caminhada de seis minutos, e assim verificar além da distância percorrida durante os seis minutos, também o número de passos.

c) **Resistência de membros inferiores: Teste de Sentar-se e levantar da cadeira em 30”.** Para avaliar a resistência de força de membros inferiores a participante deveria estar sentada em uma cadeira, ao comando do avaliador deveria sentar e levantar da cadeira o maior número de vezes possível no período de 30 segundos e sem fazer uso das mãos como apoio (RIKLI; JONES, 1999).

d) **Resistência de membros superiores (AAHPERD).** Foi utilizado halteres pesando 1,814kg (peso para mulheres). A participante deveria sentar em uma cadeira sem braços, apoiando as costas no encosto da cadeira, o braço dominante deveria permanecer relaxado e estendido ao longo do corpo enquanto

a mão não dominante estaria apoiada sobre a coxa. É feito inicialmente um treino onde, ao sinal de do avaliador, a voluntária deve realizar uma flexão do cotovelo até que seu antebraço toque a mão do avaliador, a qual que está posicionada no bíceps do avaliado. Após o intervalo de um minuto para descanso o teste será iniciado, e o sujeito deverá realizar o maior número de repetições deste movimento em um tempo determinado de 30 segundos, novo intervalo para descanso é dado, e o indivíduo repete novamente o mesmo procedimento, são anotado o número de repetições em cada tentativa (GOBBI et al., 2005, adaptado de CLARK, 1989 e OSNESS et al., 1990).

e) **Banco de Wells.** Para mensurar a flexibilidade foi utilizado o protocolo de Wells e Dilon (1952), a participante senta-se com as pernas juntas, joelhos estendidos e as plantas dos pés encostadas na caixa. O sujeito deve, unindo as mãos (sobrepostas), alcançar o ponto mais distante da régua que consta no topo do banco, sem flexionar os joelhos (HEYWARD, 2013).

f) **Teste de Tinetti.** O teste tem sido usado para avaliar o equilíbrio e alterações da marcha. O teste consiste de 16 itens (nove relacionados ao equilíbrio e sete relacionados a marcha) que irão classificara marcha quanto: a velocidade, a distância do passo, a simetria e o equilíbrio em pé, o girar em também as mudanças com os olhos fechados. A contagem para cada exercício varia de zero a um ou de zero a dois, com uma contagem mais baixa que indica um desempenho inferior. A pontuação total é obitida pela soma da pontuação do equilíbrio do corpo e a da marcha, podendo atingir até 12 pontos para a marcha, e até 16 pontos para o equilíbrio do corpo, somando-se um total de 28 para a total (TINETTI, 1986).

g) **Timed Up-and-Go (TUG).** Este avalia mobilidade funcional. Neste é mensurado o tempo gasto pelavoluntária para se levantar de uma cadeira com braços, andar por uma distância de três metros e retornar à cadeira, assim como, são registrados o número de passos dados na execução da atividade. Maiores valores de tempo e número de passos sugerem maior risco de quedas (PODSIADLO; RICHARDSON, 1991).

Avaliação de pontos de desconforto pelo corpo

Para avaliar os pontos de desconforto foi utilizado um instrumento Descrito por Bellato et. al. 2012 (doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/426130>), desenvolvido

para fins de diagnóstico de fibromialgia, o uso deste instrumentos se justifica pela intensão de mensurar os relatos de dores pelo corpos, que poderiam estar levando a uma redução da mobilidade e a realização de atividades físicas diária. A aplicação foi dividida em três partes: 1 - dor no corpo (não articulares), 2 - dores nas articulações e 3 - dor ao pressionar pontos específicos, utilizando a Escala Analógica (de 10 cm para cada item) onde zero é nenhum e dez é muito (ANEXO C).

Avaliação dos sintomas do climatério

Para avaliar os sintomas do climatério, foi utilizado o **Índice de Kupperman**. A obtenção do índice de Kupperman consiste em atribuir graus de intensidade aos sintomas listados, da seguinte forma: ausente (0), leve (1), moderado (2) e grave (3). Cada sintoma tem um coeficiente de importância, sendo quatro para sintomas vasomotores, dois para insônia, parestesia e nervosismo e um para melancolia, vertigem, astenia, artralgia, cefaleia, palpitação e formigamento. Deve-se multiplicar os coeficientes de intensidade e importância de cada sintoma e somá-los posteriormente (KUPPERMAN et al., 1953).

4.2.12. Análise dos dados

Para análise dos dados foi utilizado o software StatSoft, Inc. (2011). Foram verificados a normalidade (Teste de Shapiro-Wilk), homogeneidade (Teste de Levene) e linearidade (Teste F) dos dados no momento inicial e pós intervenção, sendo utilizados testes paramétricos no caso de normalidade, homogeneidade e linearidade e, testes não paramétricos para distribuições não normais, ou não homogeneidade ou não linear. Para a comparação dos grupos no momento inicial, com o objetivo de avaliar homogeneidade na distribuição das voluntárias entre os grupos e o pareamento dos grupos, foi utilizado teste “t” de Student para as variáveis com distribuição normal, homogênea e linear e teste “U” de Mann-Whitney para as variáveis que não obedeciam aos critérios para avaliação paramétrica.

Para verificar o efeito do tratamento de extrato de soja foi calculado o valor do Delta (pós tratamento menos pré tratamento), seguido de teste “t” de Student ou

“U” de Mann-Whitney para comparação do efeito tratamento entre os grupos, seguindo o mesmo critério da análise do momento inicial de normalidade, homogeneidade e linearidade. Também foram utilizados testes de correlação de Pearson (quando da análise apenas entre variáveis paramétricas) ou teste de correlação de Spearman para verificar correlação entre os parâmetros estudados (quando haviam de variáveis não paramétricas envolvidas nas análises). Para análise da relevância dos resultados significativos, foi utilizado teste de tamanho do efeito (effect size). Para estudar o índice de abandono do estudo pelos grupos, foi realizada uma análise por X^2 (Chi Square). Foi admitido um nível de significância de 5 % para todas as análises.

4.3. Resultados

Inicialmente foi realizada uma análise global das 29 participantes do estudo, em relação às variáveis: origem étnica, Índice de Massa Corporal, tempo do climatério e idade, variáveis estas que poderiam influenciar os resultados.

Para os dados de caracterização da amostra, os grupos foram semelhantes no momento inicial. Houve diferença significativa apenas em relação aos anos de climatério, em que o grupo Placebo apresentou uma média maior da idade (ano em que começou) quando comparado ao grupo Isoflavona, sendo importante destacar que foi observado um *Cohen's d*=1,03 e *effect-size* 0,46, sugerindo menor importância desta diferença estatisticamente significativa em decorrência da sobreposição das amostras. A tabela 4.2 demonstra os resultados de caracterização da amostra.

Tabela 4.2. Dados de caracterização geral amostral no momento inicial.

Variáveis	Grupos		P
	Placebo (n 15)	Isoflavona (n 14)	
Idade (anos)	53,33 ± 3,37	52,71 ± 5,18	0,70 ^T
Massa Corporal (Kg)	66,46 ± 14,34	77,64 ± 17,77	0,70 ^T
Estatura (m)	1,58 ± 0,04	1,61 ± 0,06	0,18 ^T
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	26,37 ± 5,86	29,71 ± 6,60	0,11 ^U
Escolaridade (anos)	12,6 ± 4,30	10,42 ± 3,6	0,19 ^U
Menarca (anos)	12,06 ± 2,1	12,85 ± 1,79	0,28 ^T
Idade de climatério (anos)	50,46 ± 4,25	46,28 ± 3,85	0,01* ^T
Tempo na pós-climatério (anos)	3,66 ± 4,18	5,21 ± 4,22	0,12 ^U
Número de filhos	1,53 ± 1,35	1,92 ± 1,20	0,43 ^U

*Cohen's d=1,03 e effect-size r 0,46. ^U = Teste "U" Mann Whitney, ^T = teste "t" the Student.

Na comparação entre grupos no momento inicial, de acordo com a classificação do índice de massa corporal, foi observada uma diferença significativa para a variável motora "flexibilidade", mensurada pelo Banco de Wells, assim como para duas variáveis relacionadas aos sintomas do climatério: vertigem e artralgia. Os resultados estão demonstrados na Tabela 4.3.

Tabela 4.3. Comparação da amostra no momento inicial, em relação ao fator de Índice de Massa Corporal.

Variáveis	Média ± desvio padrão		P
	Eutrófico e sobrepeso n = 20	Obeso n = 9	
Banco de Wells (cm)	28,35 ± 8,02	24,33 ± 5,87	0,036* ^U
Vertigem (intensidade)	0,3 ± 0,57	1,44 ± 0,88	0,002* ^U
Artralgia (intensidade)	1,1 ± 0,91	2,11 ± 1,05	0,023* ^U

*p < 0,05; U= Teste de Mann-Whitney

Na análise de *Cohen's* e *effect-size* para a variável de flexibilidade no Banco de Wells, foi observado um valor médio *Cohen's* d=0,57 e *effect-sizer* 0,27, indicando

elevada sobreposição entre os escores dos grupos. O mesmo é observado na variável vertigem, onde foi observado um Cohen's $d=1,54$ e effect-size $r 0,27$, significando uma sobreposição de 92% dos escores dos grupos. Na variável artralgia, o resultado também não foi diferente dos anteriores, Cohen's $d=1,02$ e effect-size $r 0,45$ indicando uma sobreposição de 96% dos escores dos grupos. Desta forma, mesmo havendo diferenças nos grupos quanto ao índice de massa corporal (IMC), não há diferença significativa que possa ser considerada relevante em termos dos sintomas e, portanto, serão tratados os grupos isoflavona e placebo sem se considerar o IMC para fins de análise dos efeitos do tratamento.

No momento inicial, em relação ao tempo do climatério foram observadas diferenças significativas para os seguintes sintomas do climatério: Artralgia, dor não articular, dor ao pressionar. Os resultados referentes ao tempo de climatério são demonstrados na tabela 4.4.

Tabela 4.4. Comparação da amostra no momento inicial, em relação ao tempo do climatério 0 a 3 e >4 anos.

Variáveis	Média ± desvio padrão		P
	Zero a 3 anos n = 17	>4 anos n = 12	
Artralgia (intensidade)	1,76 ± 0,90	0,90 ± 1,08	0,043 ^U
Dor não articular (pontos)	19,41 ± 23,06	3,16 ± 3,43	0,002 ^T
Dor ao pressionar (pontos)	21,23 ± 15,55	6,91 ± 8,27	0,008 ^U

* $p < 0,05$; ^U= Mann-Whitney Teste; ^T = teste "t" the Student

Na análise de *Cohen's* e *effect-size* para a variável artralgia, foi observado um valor de Cohen's $d=0,87$ e effect-size $r 0,39$, indicando uma sobreposição de 96% dos valores dos grupos. O mesmo parâmetro se observa na análise da significância para a variável dor ao pressionar os pontos de desconforto, onde foi observado o valor *Cohen's* $d=1,15$ e *effect-sizer* $0,50$, indicando uma elevada sobreposição entre os escores dos grupos (96% de sobreposição). Já para a variável dor não articular dos pontos de desconforto a Considerando os valores de *Cohen's* e *effect-size*, foi observado um valor de *Cohen's* $d=0,0007$ e effect-size $r 0,0003$ indicando baixa sobreposição entre os grupos. Dada a importância desta variável para a qualidade de vida e, portanto, com impacto sobre cognição, serão apresentadas mais a diante

a análise dos escores de mulheres com até 3 anos de climatério, para fins de compreensão do efeito do tratamento.

Para o teste cognitivo “Procurar símbolos – Acertos” e “Procurar símbolos – Erros”, os grupos placebo e isoflavona foram significativamente diferentes no momento inicial, como disposto na tabela 4.5. Sendo estas, medidas de atenção (agilidade e precisão) e, portanto, com elevado impacto sobre todo desempenho cognitivo. Desta forma, as análises dos efeitos do tratamento serão realizadas a partir de deltas (pós tratamento menos pré tratamento).

Tabela 4.5. Comparação dos grupos placebo e Isoflavona no momento inicial para a variável Procurar Símbolos- Acertos e Erros.

Variável	Média ± desvio padrão		P
	Grupo Placebo n = 15	Grupo Isoflavona n= 14	
Procurar Símbolos Acertos (pontos)	20,66 ± 6,85	14,42 ± 4,03	0,024* ^U
Procurar Símbolos Erros (pontos)	0,46 ± 0,91	2,71 ± 3,14	0,017* ^T

*p < 0,05; ^U = Mann-Whitney Teste; ^T = teste “t” the Student

Para as demais variáveis não foram observadas diferenças significativas. Finalizando a análise do momento inicial do estudo, foram realizadas análises de Correlação de *Spearman* (ρ), com o objetivo de analisar possíveis correlações entre os parâmetros estudados.

Tabela 4.6. Análise de correlação do teste *Timed Up-and-Go* (tempo) no momento inicial com as demais variáveis.

Variáveis	Rho	P
Mini-Exame do Estado mental (pontos)	-0,57	< 0,05*
<i>Montreal Cognitive Assessment</i> (pontos)	-0,40	< 0,05*
Força nos membros inferiores (repetições)	-0,63	< 0,05*
Banco de Wells (cm)	-0,44	< 0,05*
<i>Timed Up-and-Go</i> (passos)	0,519	< 0,05*
Teste de 6 minutos (m)	-0,60	< 0,05*
Teste de 6 minutos (passos)	-0,41	< 0,05*

*: Nível de Significância $p < 0,05$, rho: Correlação de *Spearman* (0 a 0,3 Fraca; 0,31 a 0,6 Moderada e >0,6 Forte)

Observa-se uma correlação negativa da variável motora *Timed Up-and-Go* (tempo) com duas variáveis das funções cognitivas: Mini-Exame do Estado Mental e com *Montreal Cognitive Assessment*. Os valores das correlações estão expostos na tabela 4.6.

Tabela 4.7. Análise de correlação de força no membro inferior com as demais variáveis no momento inicial.

Variáveis	Rho	P
Mini-Exame do Estado mental (pontos)	0,53	< 0,05*
<i>Montreal Cognitive Assessment</i> (pontos)	0,41	< 0,05*
Pares Verbais Semanticamente não Associados – 1ª tentativa (pontos)	-0,37	< 0,05*
Força nos membros superiores (repetições)	0,45	< 0,05*
<i>Timed Up-and-Go</i> (segundos)	-0,63	< 0,05*
Teste de 6 minutos distancia (m)	0,50	< 0,05*
Teste de 6 minutos passo (n)	0,54	< 0,05*

*: Nível de Significância $p < 0,05$, rho: Correlação de *Spearman* (0 a 0,3 Fraca; 0,31 a 0,6 Moderada e >0,6 Forte)

A variável motora força de membro inferior apresentou duas correlações positivas com variáveis das funções cognitivas: o Mini-Exame do Estado Mental e a *Montreal Cognitive Assessment*. Também se observou correlação significativa,

porém negativa com os resultados do Teste Pares Verbais Associados, não semanticamente relacionados, na 1ª tentativa. Também se observa correlação positiva com as variáveis motoras de força nos membros superiores, e os resultados do Teste de 6 minutos (distância e passos). Nota-se uma correlação negativa no *Timed Up-and-Go* (tempo) que sugerindo que a maior força no membro inferior, o tempo / velocidade diminuem no *Timed Up-and-Go*(Tabela 4.7).

Tabela 4.8. Análise de correlação do Teste 6 minutos (distância) com as demais variáveis no momento inicial.

Variáveis	Rho	P
Força nos membros inferiores (repetições)	0,50	< 0,05*
<i>Timed Up-and-Go</i> tempo (segundos)	-0,60	< 0,05*
<i>Timed Up-and-Go</i> passo (número)	-0,54	< 0,05*
Teste de 6 minutos passo (número)	0,67	< 0,05*

*: Nível de Significância $p < 0,05$, rho: Correlação de Spearman(0 a 0,3 Fraca; 0,31 a 0,6 Moderada e >0,6 Forte)

Na análise de correlação dos resultados do Teste de 6 minutos (distância) com as demais variáveis foram observadas correlações positivas com Força de membros inferiores e com número de passos no Teste de 6 minutos. Também se observou duas correlações negativas deste teste com o teste *Timed Up-and-Go*, tempo e número de passos (Tabela 4.8).

Com relação às variáveis cognitivas e as demais variáveis foram também utilizadas o teste de Correlação de Spearman (rho) no momento inicial, descritos a seguir,

Tabela 4.9. Análise de correlação de Mini-Exame do estado Mental com as demais variáveis no momento inicial.

Variáveis	Rho	P
<i>Montreal Cognitive Assessment</i>	0,60	< 0,05*
Procurar Símbolos/Erros	-0,40	< 0,05*
Pares Verbais não semanticamente associada 3ª tentativa	0,41	< 0,05*
Força nos membros Inferiores	0,53	< 0,05*
Força nos membros Superiores	0,50	< 0,05*
Timed Up-and-Go (tempo)	-0,57	< 0,05*
Parestesia	-0,51	< 0,05*

*: Nível de Significância $p < 0,05$, rho: Correlação de Spearman (0 a 0,3 Fraca; 0,31 a 0,6 Moderada e $> 0,6$ Forte)

Da análise de correlação de Mini-Exame do estado mental, se observa duas correlações positivas e uma negativa, que denotam que o maior resultado no MEEM se correlaciona com maiores resultados no *Montreal Cognitive Assessment* e pares verbais Associados na 3ª tentativa dos pares não semanticamente relacionados e menores erros no procurar símbolos, estes resultados estão demonstrados na tabela 4.9. A correlação positiva com as variáveis motoras de força nos membros inferiores e superiores apontam que maiores resultados no MEEM melhores resultados na capacidade de força diminuindo o tempo para realização da mobilidade funcional básica avaliada pelo *Timed Up-and-Go* (tempo). Além disso, se observa uma correlação negativa com a Parestesia que denota a maiores valores do Mini-Exame do Estado Mental a diminuição dos valores dos sintomas de sensações cutâneas subjetivas de frio e calor.

Tabela 4.10. Análise de correlação de Fluência verbal com as demais variáveis no momento inicial.

Variáveis	Rho	P
Ansiedade (intensidade)	-0,41	< 0,05*
Depressão (intensidade)	-0,53	< 0,05*
Insônia (intensidade)	-0,34	< 0,05*
Melancolia (intensidade)	-0,37	< 0,05*
Vertigem (intensidade)	-0,41	< 0,05*
Artralgia (intensidade)	-0,53	< 0,05*
Dor ao pressionar (pontos)	-0,45	< 0,05*

*: Nível de Significância $p < 0,05$, rho: Correlação de Spearman(0 a 0,3 Fraca; 0,31 a 0,6 Moderada e >0,6 Forte)

Assim como se observa a correlação negativa com os sintomas do climatério, denotando sem que signifique causalidade, que na presença de elevado escore no teste de fluência verbal, observou-se menores escores nos sub-itens do índice de Kupperman relacionados a ansiedade, depressão, insônia, melancolia, vertigem, artralgia e dor ao pressionar (Tabela 4.10).

Tabela 4.11. Análise de correlação da ansiedade da Escala Hospitalar Ansiedade e Depressão com as demais variáveis no momento inicial.

Variáveis	Rho	P
Depressão (intensidade)	0,42	< 0,05*
Nervosismo (intensidade)	0,66	< 0,05*
Insônia (intensidade)	0,42	< 0,05*
Melancolia (intensidade)	0,78	< 0,05*
Vertigem (intensidade)	0,50	< 0,05*
Artralgia (intensidade)	0,41	< 0,05*
Palpitação (intensidade)	0,38	< 0,05*
Formigamento (intensidade)	0,39	< 0,05*
Dor ao pressionar (pontos)	0,40	< 0,05*

*: Nível de Significância $p < 0,05$, rho: Correlação de Spearman(0 a 0,3 Fraca; 0,31 a 0,6 Moderada e >0,6 Forte)

Na análise de correlação da ansiedade da Escala Hospitalar Ansiedade e Depressão observa correlação positiva moderada no momento inicial com a depressão, correlações positivas com as variáveis do Índice de Kupperman e Blatt: nervosismo, insônia, melancolia, vertigem, artralgia, palpitação, formigamento, assim como uma correlação positiva moderada com os pontos de dor ao pressionar, estes valores estão expostos na tabela 4.12.

Tabela 4.12. Análise de correlação da depressão da Escala Hospitalar Ansiedade e Depressão com as demais variáveis no momento inicial.

Variáveis	Rho	P
<i>Montreal Cognitive Assessment</i> (pontos)	-0,48	< 0,05*
Blocos Corsi Orden Direta (pontos)	-0,50	< 0,05*
Pares Verbais não Associados semanticamente, recuperação tardia (pontos)	-0,48	< 0,05*
Vertigem (intensidade)	0,41	< 0,05*
Astenia (intensidade)	0,43	< 0,05*
Artralgia (intensidade)	0,48	< 0,05*
Cefaléia (intensidade)	0,43	< 0,05*

*: Nível de Significância $p < 0,05$, rho: Correlação de Spearman (0 a 0,3 Fraca; 0,31 a 0,6 Moderada e >0,6 Forte)

Na análise da Escala Hospitalar Ansiedade e Depressão com as demais variáveis, nota-se que três variáveis das funções cognitivas têm correlações negativas, denotando que a maior pontuação de depressão menor os indicadores das funções cognitivas globais: atenção e concentração, funções executivas, memória (curto e longo prazo), linguagem habilidades visuo-construtivas, conceituação, cálculo e orientação avaliada com *Montreal Cognitive Assessment*, Blocos Corsi ordem direta e o teste de pares verbais associados. Também se observa uma correlação positiva com os demais sintomas de climatério como vertigem, astenia, artralgia e cefaléia.

A partir deste ponto serão apresentados os resultados do efeito do extrato de soja do grupo total, organizados em três partes: 1ª - resultados referentes à comparação entre os grupos placebo e isoflavona nos aspectos da motricidade; 2ª - os resultados referentes à comparação entre o grupo placebo e grupo isoflavona nas

funções cognitivas; e 3ª - resultado de comparação entre os grupos placebo e Isoflavona nos sintomas de climatério.

4.3.1. Motricidade

No que se refere aos resultados do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) versão longa, as participantes de ambos os grupos (Placebo e Isoflavona) foram classificadas em Inativas e Ativas no momento inicial e pós tratamento, dentro de cada domínio do IPAQ. Os resultados estão demonstrados em média, desvio padrão e valores delta em minutos por semana na tabela 4.13.

Tabela 4.13. Distribuição de participantes do tipo de atividade física habitual, segundo a classificação determinada pelo IPAQ em minutos por semana.

Domínios	Pré	Pós	Delta	P
Trabalho	Média ± dp	Média ± dp		0,67 ^U
Placebo (n=15)	460,66 ± 744,46	576 ± 816,50	115,34 ± 72,04	
Isoflavona (n=14)	1615,78 ± 2253,09	1747,92 ± 2234,57	132,14 ± 185,20	
Transporte				0,71 ^U
Placebo (n=15)	467,66 ± 411,52	492 ± 487,99	24,34 ± 76,47	
Isoflavona (n=14)	281,42 ± 275,10	343,21 ± 283,43	61,79 ± 8,33	
Casa				0,19 ^U
Placebo (n=15)	1154 ± 1151,50	1258,66 ± 1790,69	104,66 ± 639,19	
Isoflavona (n=14)	586,64 ± 742,52	878,07 ± 729,06	291,43 ± -13,46	
Lazer				0,16 ^U
Placebo (n=15)	136,66 ± 144,05	130 ± 149,47	-6,66 ± 54,2	
Isoflavona (n=14)	72,85 ± 126,57	85,35 ± 149,46	12,50 ± 22,89	

Na tabela 4.14, se apresentam os resultados da comparação dos valores delta dos componentes da capacidade funcional expressos em média e desvio-padrão, mediana / quartil 1/ quartil 3 dos grupos Placebo e grupo Isoflavona. Não foram observadas diferenças significativas considerando a amostra total, sem se considerar o tempo de climatério.

Tabela 4.14. Comparação dos valores delta dos componentes da capacidade funcional expressos em média e desvio-padrão, mediana / quartil 1/ quartil 3 dos grupos Placebo e grupo Isoflavona.

Avaliação motora	Instrumento	Placebo (n = 15)		Isoflavona (n = 14)		P
		Média ± dp	Mediana / quartil 1/ quartil 3	Média ± dp	Mediana / quartil 1/ quartil 3	
Força de membros inferiores	Resistência MI (rep)	1,4 ± 2,44	1/0,5/2,5	0,85 ± 2,50	0/-1/2,5	0,41 ^U
Força de membros superiores	Resistência MS (rep)	1,33 ± 3,57	1/-0,5/3	-0,07 ± 3,89	0/ -2/ 2,5	0,55 ^T
Flexibilidade	Banco de Wells (cm)	2,13 ± 4,53	1/ -1/ 3,5	0,61 ± 6,50	-1/ -3/ 3	0,47 ^T
	Alcançar nas Costas (cm)	-1,4 ± 7,67	0 /-2/ 1	-2 ± 8,57	0 /-1,5/1	0,74 ^U
Agilidade e mobilidade	TUG Tempo (s)	-0,08 ± 1,04	0,06/-0,41/0,54	-0,14 ± 1,11	0,18/-0,2/0,46	0,98 ^U
	TUG Passos	-0,06 ± 2,15	0/-0,5/1	-0,21 ± 1,4	0 /-1/ 0	0,83 ^U
Equilíbrio	Tinetti (pontos)	0 ± 0		0 ± 0		
Resistência aeróbia	Teste 6 minutos (m)	-16,2 ± 53,37	-20/-41/11,5	6,84± 82,37	-15/-30/5	0,74 ^U
	Teste 6 minutos (passos)	-7,2 ± 26,43	-1/-26/10	-29,38±71	-15/-46/3	0,14 ^U

TUG= *Timed Up and Go*, cm = centímetros, rep= repetições , dp= Desvio padrão *Comparação intergrupo p<0,05,^U= Mann-Whitney Teste; ^T = teste t.

4.3.2. Funções cognitivas

Para estudo dos efeitos do extrato de soja, foi realizada primeiramente o cálculo do valor delta (pós tratamento menos pré tratamento), pois os grupos em variáveis importantes como atenção eram significativamente diferentes, como descrito anteriormente. Iniciando as análises dos efeitos do tratamento com extrato de soja sobre parâmetros cognitivo, motores e sintomas do climatério, sem considerar o tempo de climatério.

Na tabela 4.15 são apresentadas as análises das variáveis cognitivas e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamentos nas variáveis cognitivas. Já variável Ansiedade, mensurada pela Escala Hospitalar Ansiedade e Depressão, observou uma redução significativa dos sintomas de ansiedade no grupo placebo, porém foi observada elevada sobreposição entre os grupos, com análise de *Cohen's* e *effect-size* para a variável Ansiedade, de um valor *Cohen's* $d= 0,36$ e *effect-size* $r = -1,17$.

Tabela 4.15. Comparação de valores delta da dos sintomas depressivos (em pontos) e das funções cognitivas expressos em média e desvio-padrão, mediana / quartil 1/ quartil 3 dos grupos Placebo e grupo Isoflavona.

	Instrumento		Placebo (n = 15)		Isoflavona (n = 14)		P	
			Média ± dp	Mediana / quartil 1/ quartil 3	Média ± dp	Mediana / quartil 1/ quartil 3		
Sintomas depressivos e Ansiedade	Escala Hospitalar Ansiedade e Depressão	Ansiedade	-1,33 ± 2,58	-2/-2,5/-0,5	-0,21 ± 3,49	-1/-3/1,75	0,02* ^U	
		Depressão	0,2 ± 2,59	-1/-1/1	-0,50 ± 2,44	-0,5/-1/0,75	0,46 ^T	
Eficiência cognitiva global	Mini-Exame do Estado Mental		0,46 ± 1,24	0/-0,5/1	-0,07 ± 1,43	0 / 0 / 0	0,35 ^U	
Fluência verbal	Fluência Verbal		1,93 ± 3,71	2 /-1 / 4	0,85 ± 3,18	0 / -1/2,5	0,41 ^T	
Funções executivas	Teste de Desenho de Relógio		0,33 ± -1,23	0 / 0 / 0	0,14 ± 1,61	0 / 0 / 0	0,72 ^T	
Atenção e concentração	Montreal Cognitive Assessment		1,26 ± 4,28	0 / -1,5/ 2	1,92 ± 2,86	1,5 /0/3	0,26 ^U	
Atenção e agilidade motora	Procurar Símbolos (WAIS-III)	Acertos	8,8 ± 5,04	9/5,5/13	5,85 ± 3,86	5/4,25/8,5	0,09 ^T	
		Erros	0,6 ± 1,99	0 / 0 / 1,5	-1,42 ± 3,00	-05/-3,5/0	0,07 ^U	
Memória de curto prazo e função executiva (ordem inversa)	Dígitos (WAIS-III)	Ordem direta	-0,26 ± 1,48	0 / -1/1	-8,85 ± 1,61	-0,5/-1,75/0	0,31 ^T	
		Ordem inversa	0 ± 0,84	0 /0/ 0,5	0,35 ± 0,92	0 / 0 /1	0,47 ^U	
Memória declarativa episódica, função executiva (nos pares com relacionamento semântico), capacidade de evocação (na recuperação tardia)	Pares Verbais Associados(WMS-R)	Com relacionamento semântico	1ª tentativa	0,26 ±1,09	0 / 0/1	-0,35 ± 0,49	0 /-1/ 0	0,07 ^U
			2ª tentativa	0,06 ± 0,25	0 / 0/ 0	-0,14 ± 0,66	0 / 0 /0	0,57 ^U
			3ª tentativa	0 ± 0	0 / 0/ 0	-0,07 ± 0,26	0 / 0 /0	0,30 ^T
			Recuperação tardia	0 ± 0	0 / 0/ 0	-0,14 ± 0,66	0 / 0/ 0	0,75 ^U
		Sem relacionamento semântico	1ª tentativa	0,53 ± 1,64	1 / 0 / 2	0,57 ± 1,45	1 / 0 /1	0,98 ^U
			2ª tentativa	0,86 ± 1,99	1 /-0,5/2	0,07 ± 1,59	0 / -0,75/1	0,24 ^U
			3ª tentativa	0,2 ± 0,94	0/ 0/ 0	0,28 ± 1,13	0 / 0 / 0,75	0,96 ^U
Recuperação tardia	0,86 ± 1,18	0 / 0 / 2	0,28 ± 0,91	0 / 0/ 1	0,31 ^U			

*Comparação intergrupo p<0,05, dp = Desvio padrão, ^U = Mann-Whitney Teste; ^T = teste t

4.3.3. Sintomas do climatério

Os sintomas do climatério foram avaliados com o índice de Kupperman and Blatt. Observou-se redução significativa do sintoma de nervosismo no grupo isoflavona, quando comparado com o grupo controle. Nas demais variáveis não foram observadas diferenças estatísticas. A análise dos valores de delta considerando o tamanho do efeito, foi observada moderada sobreposição entre os valores dos grupos, na análise de *Cohen's* e *effect-size* para a variável Nervosismo, foi observado um valor *Cohen's* $d = 1,18$ e *effect-size* $r = 0,50$. Os dados estão dispostos na tabela 4.16.

Tabela 4.16. Comparação dos valores delta (em sub-itens do Índice de Kupperman and Blatt) dos grupos Placebo e grupo Isoflavona.

Sintomas	Placebo (n = 15)		Isoflavona (n = 14)		P
	Média ± desvio padrão	Mediana / quartil 1/ quartil 3	Média ± desvio padrão	Mediana / quartil 1/ quartil 3	
Sintoma Vasomotor (i)	-2,06 ± 3,47	0 / -4/ 0	-2,28 ± 4,88	-2/ -4/ 0	0,98 ^U
Parestesia (i)	-0,66 ± 1,95	0/ -2/ 0	-1,85 ± 2,41	-2/ -3,5/ 0	0,18 ^U
Nervosismo (i)	0 ± 2	0/ -1/ 0	-2,42 ± 2,10	-2/ -4/ -2	<0,05*^T
Insônia (i)	-1,06 ± 1,4	0/ -2/ 0	-1,57 ± -2,10	-1/ -4/ 0	0,55 ^U
Melancolia (i)	-0,26 ± 1,03	0/ 0/ 0	-1,42 ± 2,13	-1/ -2/ 0	0,44 ^U
Vertigem (i)	-0,13 ± 0,74	0 / 0/ 0	-0,07 ± 0,91	0 / 0/ 0	1 ^U
Astenia (i)	-0,26 ± 0,96	0 / -0,5/ 0	-0,42 ± 1,45	-0,5/ -1,75/ 0	0,58 ^U
Artralgia (i)	-0,4 ± -1,05	0 / -1/ 0	0 ± 1,51	0 / -1/ 0	0,55 ^U
Cefaléia (i)	-0,26 ± 0,70	0/ -0,5/	-0,57 ± 1,15	0/ -1/ 0	0,64 ^U
Palpitação (i)	-0,33 ± 0,72	0 / -1/ 0	-0,57 ± 0,93	0 / -1/ 0	0,57 ^U
Formigamento (i)	-0,46 ± 0,51	0/ -1/ 0	-0,35 ± -0,92	0 / -1/ 0	0,86 ^U
Total IK (i)	-5,93 ± 8,34	-4/ -13,5/ 0,5	-11,64 ± 12,6	-8/ -20,7/ -2,5	0,16 ^U

IK = índice de Kupperman, i = intensidade, *Comparação intergrupo $p < 0,05$. ^U = Mann-Whitney Teste; ^T = teste t

Além de avaliar os sintomas do climatério foi avaliado o desconforto, através de pontos de dor que a participante atribuía em uma escala analógica, onde zero é nenhum desconforto e dez é muito desconforto. Não foi encontrada diferença

significativa dos pontos de desconforto no momento Pós. Estes dados são apresentados na tabela 4.17.

Tabela 4.17. Comparação de valores delta dos pontos de desconforto (dor em pontos) expressos em média e desvio-padrão, mediana/quartil 1/quartil 3 dos grupos Placebo e grupo Isoflavona.

Sintomas	Placebo (n = 15)		Isoflavona (n = 14)		P
	Média ± dp	Mediana / quartil 1/ quartil 3	Média ± dp	Mediana / quartil 1/ quartil 3	
Dor não articular	-1,6 ± 7,07	-4 /-7,5/ 5	-6,35 ± 25,8	0,5/0/ 4,75	0,49 ^T
Dor articular	-0,73 ± 9,48	0/-8/ 4	-6,14 ± 12,9	-3,5/-9/0	0,30 ^U
Dor ao pressionar	-6,6 ± 14,14	-6/-19,5/0	-7,64 ± 11,9	-7/-10/0	0,82 ^T

Comparação intergrupo $p < 0,05$. ^U = Mann-Whitney Teste; ^T = teste t

Considerando os dados apresentados na tabela 4.4 e os possíveis impactos das diferenças observadas em sintomas de desconforto comparando-se mulheres com até 3 anos de climatério e mulheres com mais de 3 anos, serão apresentadas a seguir as análises considerando, apenas as mulheres com até 3 anos de climatério, com a finalidade de verificar os efeitos da isoflavona sobre os sintomas do climatério, bem como aspectos cognitivos e motores. Os resultados referentes a essa análise são demonstrados da tabela 4.18 até a tabela 4.22.

Na tabela 4.18 observou-se que a amostra, no momento inicial esta bem pareada e embora tenha se observado diferença estatística quanto ao tempo de climatério, a análise do tamanho do efeito aponta elevada sobreposição entre os grupos minimizando a importância desta diferença. Na análise *Cohen's* e *effect-size* para o variável Ano do climaterio, o valor observado *Cohen's* $d = 0,98$ e *effect-size* $r = 0,44$.

Tabela 4.18. Dados de caracterização amostral das participantes com 3 anos do climatério no momento inicial com 3 anos do climatério.

Variáveis	Grupos		P
	Placebo (n 11)	Isoflavona (n 6)	
Idade (anos)	52,27 ± 3,00	50,16 ± 4,44	0,26 ^T
Peso (Kg)	68,54 ± 15,92	81,16 ± 26,60	0,29 ^U
Estatura (m)	1,59 ± 0,04	1,60 ± 0,06	0,87 ^T
Índice de massa corporal (Kg/m²)	26,94 ± 6,56	31,47 ± 9,64	0,39 ^U
Escolaridade (anos)	11,54 ± 4,40	11 ± 2,8	0,79 ^T
Menarca (anos)	12,54 ± 2,11	12,66 ± 1,63	0,9 ^T
Ano do climatério (anos)	51,09 ± 2,66	47,87 ± 3,76	0,05* ^T
Tempo na pós-climatério (anos)	1,45 ± 0,68	2 ± 0,89	0,24 ^U
Número de filhos	1,63 ± 1,50	2 ± 1,41	0,63 ^U

*Cohen's d=1,03 e effect-size r 0,46.^U = Teste U Mann Whitney , ^T = teste t.

Na tabela 4.19, são apresentados os resultados da comparação dos valores de delta dos componentes da capacidade funcional expressos em média e desvio-padrão, mediana / quartil 1/ quartil 3 dos grupos Placebo e Isoflavona. Não foram observadas diferenças significativas nestes parâmetros.

Na variável Pares Verbais Associados, na recuperação tardia das palavras não relacionadas semanticamente observou-se diferença significativa entre os grupos, porém ao realizar análise do tamanho do efeito, observou-se elevada sobreposição (96%) entre os grupos com valores de Cohen's d= 1,25 e effect-size 0,53. As demais funções cognitivas avaliadas não apresentaram diferença significativa quando comparados os dois grupos. Estes resultados são apresentados na tabela 4.20.

Tabela 4.19. Comparação dos valores delta dos componentes da capacidade funcional expressos em média e desvio-padrão, mediana / quartil 1/ quartil 3 dos grupos Placebo e Isoflavona das participantes com 3 anos do climatério.

Avaliação motora	Instrumento	Placebo (n = 11)		Isoflavona (n = 6)		P
		Média ± dp	Mediana / quartil 1/ quartil 3	Média ± dp	Mediana / quartil 1/ quartil 3	
Força de membros inferiores	Resistência MI (rep)	1,27 ± 2,83	1/-0,5/2,5	1,33 ± 2,80	0,5/0/2,5	1,0 ^U
Força de membros superiores	Resistência MS (rep)	2,09 ± 3,41	1/-0,5/4,5	0 ± 5,54	1,5/-1,5/3,75	0,61 ^U
Flexibilidade	Banco de Wells (cm)	0,72 ± 2,83	1/ -1/ 2	3,83 ± 7,83	3 /-2,25/ 9	0,65 ^U
	Alcançar nas Costas (cm)	-2,45 ± 8,38	0 /-2/ 1	-2 ± 6,38	0,5 /0/1	0,65 ^U
Agilidade e mobilidade	TUG Tempo (s)	0,27 ± 0,75	0,23/-0,01/0,82	-0,25 ± 1,31	-0,01/-0,94/0,41	0,51 ^U
	TUG Passos	0,81 ± 1,40	0/0/1,5	0,16 ± 1,72	0 /-0,75/ 0,75	0,42 ^U
Resistência aeróbia	Teste 6 minutos (m)	-28,72 ± 53,48	-39/-46,5/7,5	28,83 ± 120,43	-17,5/-35/36	0,48 ^U
	Teste 6 minutos (passos)	-13,72 ± 27,19	-11/-33,5/5,5	-46 ± 106,12	-36/-85,75/-8,75	0,36 ^U

TUG= Timed Up and Go, cm = centímetros, rep= repetições, dp= Desvio padrão *Comparação intergrupo p<0,05,^U= Mann-Whitney U Teste; ^T = teste t.

Tabela 4.20. Comparação de valores delta dos sintomas depressivos e das funções cognitivas expressos em média e desvio-padrão, mediana / quartil 1/ quartil 3 dos grupos Placebo e Isoflavona das participantes com 3 anos do climatério.

	Instrumento		Placebo (n = 11)		Isoflavona (n = 6)		P	
			Média ± dp	Mediana / quartil 1/ quartil 3	Média ± dp	Mediana / quartil 1/ quartil 3		
Sintomas depressivos e Ansiedade	Escala Hospitalar Ansiedade e Depressão	Ansiedade	-1,18 ± 2,96	-2/-3/-0,5	-1,5 ± 3,88	-3/-3/1,5	0,61 ^U	
		Depressão	-0,09 ± 2,70	-1/-1,5/0	-1,33 ± 2,25	-1/-1,75/-1	0,35 ^T	
Eficiência cognitiva global	Mini-Exame do Estado Mental		0,72 ± 1,27	1/0/1,5	-0,83 ± 1,3	0 / -1,5 / 0	0,06 ^U	
Fluência verbal	Fluência Verbal		2,36 ± 4,15	4 /-1 / 5	1 ± 2,44	0 / -0,75/2,25	0,47 ^T	
Funções executivas	Teste de Desenho de Relógio		0,54 ± 1,36	0 / 0 / 0,5	0,83 ± 2,04	0/ 0 / 0	1,00 ^T	
Atenção e concentração	Montreal Cognitive Assessment		1,90 ± 4,67	0 /-0,5/ 2,5	3 ± 3,22	1,5 /1/5	0,20 ^U	
Atenção e agilidade motora	Procurar Símbolos (WAIS-III)	Acertos	8,09 ± 5,16	8/5,5/12,5	6,83 ± 3,81	6/5/8,5	0,61 ^T	
		Erros	0,63 ± 2,29	0 / -0,5 / 1,5	-2,5 ± 3,56	-1/-3,5/0	0,07 ^U	
Memória de curto prazo e função executiva (ordem inversa)	Dígitos (WAIS-III)	Ordem direta	-0,45 ± 1,29	0 / -1/0,5	-1,16 ± 1,94	-0,5/-2,5/0	0,37 ^T	
		Ordem inversa	-0,27 ± 0,78	0 /-0,5/ 0	0,5 ± 1,04	0,5 / 0 /1	0,17 ^U	
Memória declarativa episódica, função executiva (nos pares com relacionamento semântico), capacidade de evocação (na recuperação tardia)	Pares Verbais Associados (WMS-R)	Com relacionamento semântico	1ª tentativa	0,27 ± 0,09	0 / 0/1	-0,16 ± 0,40	0 /0/ 0	0,36 ^U
			2ª tentativa	0 ± 0	0 / 0/ 0	-0,33 ± 0,81	0 / 0 /0	0,61 ^U
			3ª tentativa	0 ± 0	0 / 0/ 0	-0,16 ± 0,40	0 / 0 /0	0,61 ^U
			Recuperação tardia	0 ± 0	0 / 0/ 0	-0,33 ± 0,81	0 / 0/ 0	0,61 ^U
		Sem relacionamento semântico	1ª tentativa	0,36 ± 1,74	1 / -0,5 / 2	1,16 ± 1,16	1 /0,25/1,75	0,51 ^U
			2ª tentativa	1,45 ± 1,63	2 /0,5/2,5	0 ± 0,89	0 / -0,75/0,75	0,07 ^U
			3ª tentativa	0,45 ± 0,93	0/ 0/ 0,5	-0,33 ± 0,51	0 /-0,75/ 0	0,09 ^U
Recuperação tardia	1 ± 1,2	0 / 0 / 2	-0,33 ± 0,81	-0,5 / -1/ 0	0,04^{*U}			

*Comparação intergrupo $p < 0,05$, dp = Desvio padrão, ^U = Mann-Whitney Teste; ^T = teste t. *Cohen's d= 1,25, effect-size $r = 0,53$, 96% os dois grupos se sobrepõem.

Os sintomas do climatério foram avaliados com o Índice de Kupperman and Blatt (KUPPERMAN et al., 1953). Observou-se redução significativa do sintoma de nervosismo no grupo isoflavona, quando comparado com o grupo controle. Nas demais variáveis não foram observadas diferenças estatística. Os dados estão dispostos na tabela 4.21.

Tabela 4.21. Comparação dos valores delta do Índice de Kupperman and Blatt expressos em média e desvio-padrão, mediana / quartil 1/ quartil 3 dos grupos Placebo e grupo Isoflavona das participantes com 3 anos do climatério.

Sintomas	Placebo (n = 11)		Isoflavona (n = 6)		P
	Média ± desvio padrão	Mediana / quartil 1/ quartil 3	Média ± desvio padrão	Mediana / quartil 1/ quartil 3	
Sintoma Vasomotor (i)	-2,09 ± 3,47	-4 /-4/ 0	-1,33 ± 4,13	0/-3/0	0,65 ^U
Parestesia (i)	-1,09 ± 2,07	0/-2/0	-1 ± 2,44	0/-3/0	0,88 ^U
Nervosismo (i)	-0,36 ± 2,15	0/-2/0	-3 ± 1,67	-4/-4/-2,5	0,02*^T
Insônia (i)	-1,45 ± 1,57	-2/-2/0	-2,66 ± 1,63	-3/-4/-2	0,19 ^U
Melancolia (i)	-0,36 ± 1,20	0/ -1/ 0	-2 ± 2,52	-1/-3,5/0	0,24 ^U
Vertigem (i)	-0,27 ± 0,78	0 / -0,5/ 0	0 ± 0	0 / 0/ 0	0,58 ^U
Astenia (i)	-0,27 ± 1,10	0 /-0,5/0	-0,16 ± 2,13	-0,5/-2/1	0,95 ^U
Artralgia (i)	-0,45 ± 0,82	0 /-1/ 0	-0,16 ± 1,72	-0,5 / -1/ 0	1,00 ^U
Cefaléia (i)	-0,36 ± 0,80	0/-1/0	-0,83 ± 1,72	0/-2,25/0	0,91 ^U
Palpitação (i)	-0,36± 0,80	0 / -1/ 0	-0,66 ± 0,81	-0,5 / -1/ 0	0,54 ^U
Formigamento (i)	-0,54 ± 0,52	-1/-1/0	-0,33 ± 1,36	-0,5 /-1/0	0,95 ^U
Total IK (i)	-7,63 ± 9,16	-9/-14/0	-12,33±11,77	-9,5/-18,5/-8	0,54 ^U

IK = índice de Kupperman, i = intensidade, *Comparação intergrupo p<0,05. ^U= Mann-Whitney U Teste; ^T = teste t * Teste; ^T = teste t. *Cohen's d= 1,37, efect-size r=0,56 os dois grupos se sobrepõem.

Os resultados da avaliação do desconforto, através de pontos de dor que a participante atribuía em uma escala analógica, onde zero é nenhum desconforto e dez é muito desconforto. Não foi encontrada diferença significativa dos pontos de desconforto no momento Pós. Estes dados são apresentados na tabela 4.22.

Tabela 4.22. Comparação de valores delta dos pontos de desconforto (dor em pontos) expressos em média e desvio-padrão, mediana/quartil 1/quartil 3 dos grupos Placebo e Isoflavona das participantes com 3 anos do climatério.

Sintomas	Placebo (n = 11)		Isoflavona (n = 6)		P
	Média ± dp	Mediana / quartil 1/ quartil 3	Média ± dp	Mediana / quartil 1/ quartil 3	
Dor não articular	-2,90 ± 7,02	-5 /-8/ 3	-17 ± 38,51	2,5/-30,75/ 4,75	0,38 ^T
Dor articular	-1,27 ± 11,12	0/-9,5/ 6,5	-12,16 ± 17,47	-7,5/-20,25/0	0,19 ^U
Dor ao pressionar	-10,54 ± 11,77	-10/-20,5/-1,5	-9,16 ± 16,97	-9/-11,5/1	0,24 ^T

Comparação intergrupo p<0,05. ^U= Mann-Whitney Teste; ^T = teste t

Apresentamos por último os resultados das comparações intergrupo das participantes classificadas como ativas nos domínios avaliados pelo IPAQ, apontando que os dados tanto do grupo placebo e Isoflavona se sobrepõem com análise *Cohen's* e *effect-size* respectivamente nos quatro domínios: trabalho, transporte, Casa e Lazer, estes dados são apresentandos da tabela 4.23 ate tabela 4.34.

Tabela 4.23. Comparação intergrupo dos sintomas depressivos e nas funções cognitivas no momento inicial de participantes classificada ativas fisicamente no domínio Trabalho (IPAQ).

	Instrumento		Placebo (n = 6) Média ±dp	Isoflavona (n = 8) Média ±dp	P	
Sintomas depressivos e Ansiedade	Escala Hospitalar e Ansiedade e Depressão	Ansiedade	6,66 ± 4,08	8,5 ± 3,62	0,47 ^U	
		Depressão	5,83 ± 4,02	6,12 ± 4,67	1,00 ^U	
Eficiência cognitiva global	Mini-Exame do Estado Mental		28,66 ± 1,50	27,25 ± 2,25	0,30 ^U	
Fluência verbal	Fluência Verbal		15,5 ± 4,03	17,5 ± 3,02	0,40 ^U	
Funções executivas	Teste de Desenho de Relógio		9,16 ± 0,40	8,37 ± 1,76	0,43 ^U	
Atenção e concentração	Montreal Cognitive Assessment		26 ± 3,34	25 ± 3,81	0,79 ^U	
Atenção e agilidade motora	Procurar Símbolos (WAIS-III)	Acertos	22 ± 7,04	14,12 ± 3,90	0,09 ^U	
		Erros	0,33 ± 0,81	3,87 ± 3,60	0,02*^U	
Memória de curto prazo e função executiva (ordem inversa)	Dígitos (WAIS-III)	Ordem direta	5,5 ± 1,87	5,5 ± 1,51	0,94 ^U	
		Ordem inversa	3,5 ± 0,83	3 ± 0,75	0,40 ^U	
Memória declarativa episódica, função executiva (nos pares com relacionamento semântico), capacidade de evocação (na recuperação tardia)	Pares Verbais Associados (WMS-R)	Com relacionamento semântico	1ª tentativa	3,16 ± 0,98	3,75 ± 0,70	0,30 ^U
			2ª tentativa	3,83 ± 0,40	3,87 ± 0,35	0,94 ^U
			3ª tentativa	4 ± 0	4 ± 0	0,94 ^U
			Recuperação tardia	4 ± 0	3,87 ± 0,35	0,74 ^U
	Sem relacionamento semântico	1ª tentativa	1 ± 0,89	1,12 ± 1,55	0,84 ^U	
		2ª tentativa	2,16 ± 1,47	2,25 ± 1,48	1,00 ^U	
		3ª tentativa	3,66 ± 0,51	2,65 ± 1,30	0,17 ^U	
Recuperação tardia	2,66 ± 1,50	2,37 ± 1,18	0,74 ^U			

*Comparação intergrupo p<0,05, dp = Desvio padrão, ^U = Mann-Whitney Teste; ^T = teste t

Na análise de *Cohen's* e *effect-size* para a variável Atenção e agilidade motora na avaliação de Procurar Símbolos Erros, foi observado um valor grade *Cohen's* d= -0.94 e *effect-size* r -0,42.

Tabela 4.24. Comparação intergrupo do Índice menopáusico de Kupperman and Blatt no momento inicial das participantes classificadas ativas fisicamente no domínio de trabalho (IPAQ).

Sintomas	Placebo (n = 6)	Isoflavona (n = 8)	P
	Média ± desvio padrão	Média ± desvio padrão	
Sintoma Vasomotor (i)	8 ± 2,52	7,5 ± 3,33	0,79 ^U
Parestesia (i)	2 ± 1,78	3,5 ± 2,32	0,22 ^U
Nervosismo (i)	3 ± 2,09	2 ± 2,13	0,51 ^U
Insônia (i)	2,66 ± 2,42	2,75 ± 2,12	1,00 ^U
Melancolia (i)	2 ± 2,52	3,25 ± 2,37	0,40 ^U
Vertigem (i)	0,5 ± 0,83	1 ± 1,06	0,40 ^U
Astenia (i)	0,66 ± 0,81	0,75 ± 0,88	0,94 ^U
Artralgia (i)	1,33 ± 0,81	1,25 ± 1,48	0,84 ^U
Cefaléia (i)	0,5 ± 0,83	0,62 ± 0,91	0,89 ^U
Palpitação (i)	0,5 ± 0,52	0,87 ± 0,99	0,60 ^U
Formigamento (i)	1,16 ± 1,16	0,62 ± 1,06	0,36 ^U
Total IK (i)	23 ± 10,35	26,62 ± 11,28	0,56 ^U

IK = índice de Kupperman, i = intensidade, *Comparação intergrupo p<0,05. ^U = Mann-Whitney U Teste; ^T = teste t

Tabela 4.25. Comparação intergrupo dos pontos de desconforto (dor em pontos) no momento inicial das participantes classificadas ativas fisicamente no domínio trabalho (IPAQ).

Sintomas	Placebo (n = 6)	Isoflavona (n = 8)	P
	Média ± dp	Média ± dp	
Dor não articular (pontos)	8,33 ± 5,42	14 ± 30,94	0,33 ^U
Dor articular (pontos)	16,83 ± 11,01	4 ± 5,50	0,04 *^U
Dor ao pressionar (pontos)	16 ± 11,64	12,87 ± 17,94	0,30 ^U

*Comparação intergrupo p<0,05. ^U = Mann-Whitney Teste; ^T = teste t. *^U Cohen's d = 1,47 e effect-size r 0,59.

Tabela 4.26. Comparação intergrupo dos sintomas depressivos e nas funções cognitivas no momento inicial de participantes classificadas ativas fisicamente no domínio Transporte (IPAQ).

	Instrumento		Placebo (n = 11) Média ±dp	Isoflavona (n = 8) Média ±dp	P	
Sintomas depressivos e Ansiedade	Escala Hospitalar e Ansiedade Depressão	Ansiedade	5,90 ± 3,33	7,37 ± 4,34	0,56 ^U	
		Depressão	4,72 ± 2,14	5,12 ± 2,90	0,80 ^U	
Eficiência cognitiva global	Mini-Exame do Estado Mental		28,72 ± 1,34	28 ± 2,13	0,56 ^U	
Fluência verbal	Fluência Verbal		17,72 ± 2,45	17,12 ± 3,52	0,93 ^U	
Funções executivas	Teste de Desenho de Relógio		8,63 ± 1,96	7,87 ± 2,10	0,34 ^U	
Atenção e concentração	Montreal Cognitive Assessment		25,81 ± 5,09	25,25 ± 3,49	0,50 ^U	
Atenção e agilidade motora	Procurar Símbolos (WAIS-III)	Acertos	18,90 ± 7,02	13,75 ± 4,60	0,17 ^U	
		Erros	0,27 ± 0,64	2,12 ± 2,69	0,03*^U	
Memória de curto prazo e função executiva (ordem inversa)	Dígitos (WAIS-III)		Ordem direta	4,63 ± 1,28	5,5 ± 1,51	0,24 ^U
			Ordem inversa	3,36 ± 0,67	3,25 ± 1,03	0,80 ^U
Memória declarativa episódica, função executiva (nos pares com relacionamento semântico), capacidade de evocação (na recuperação tardia)	Pares Verbais Associados(WMS-R)	Com relacionamento semântico	1ª tentativa	3,27 ± 0,90	4 ± 0	0,10 ^U
			2ª tentativa	3,90 ± 0,30	4 ± 0	0,77 ^U
			3ª tentativa	4 ± 0	4 ± 0	0,96 ^U
			Recuperação tardia	4 ± 0	4 ± 0	0,96 ^U
		Sem relacionamento semântico	1ª tentativa	1,72 ± 1,34	1,12 ± 1,55	0,21 ^U
			2ª tentativa	2,36 ± 1,50	2,25 ± 1,38	0,93 ^U
			3ª tentativa	3,54 ± 0,68	2,62 ± 1,30	0,14 ^U
			Recuperação tardia	3 ± 1,41	2,5 ± 1,30	0,40 ^U

*Comparação intergrupo p<0,05, dp = Desvio padrão, ^U = Mann-Whitney Teste; ^T = teste t

Tabela 4.27. Comparação intergrupo do Índice menopáusicos de Kupperman and Blatt no momento inicial das participantes classificadas ativas fisicamente no domínio de transporte (IPAQ).

Sintomas	Placebo (n = 11)	Isoflavona (n = 8)	P
	Média ± desvio padrão	Média ± desvio padrão	
Sintoma Vasomotor (i)	6,81 ± 3,25	6,5 ± 2,97	0,96 ^U
Parestesia (i)	2 ± 2	3 ± 2,13	0,32 ^U
Nervosismo (i)	2,72 ± 2,24	3,75 ± 1,66	0,34 ^U
Insônia (i)	2,90 ± 2,42	2,75 ± 2,12	0,93 ^U
Melancolia (i)	1,45 ± 2,01	2,25 ± 2,25	0,45 ^U
Vertigem (i)	0,63 ± 0,92	0,87 ± 0,99	0,56 ^U
Asténia (i)	0,72 ± 0,78	0,5 ± 0,75	0,56 ^U
Artralgia (i)	1,54 ± 0,82	1 ± 1,30	0,23 ^U
Cefaléia (i)	0,63 ± 0,80	0,75 ± 1,16	1,00 ^U
Palpitação (i)	0,54 ± 0,82	0,62 ± 0,91	0,93 ^U
Formigamento (i)	1 ± 0,77	0,87 ± 1,12	0,67 ^U
Total IK (i)	21 ± 12,47	22,87 ± 10,31	0,67 ^U

IK = índice de Kupperman, i = intensidade, *Comparação intergrupo p<0,05. ^U= Mann-Whitney U Teste

Tabela 4.28. Comparação intergrupo dos pontos de desconforto (dor em pontos) no momento inicial das participantes classificadas ativas fisicamente no domínio transporte (IPAQ).

Sintomas	Placebo (n = 11)	Isoflavona (n = 8)	P
	Média ± dp	Média ± dp	
Dor não articular (pontos)	14 ± 13,25	12,5 ± 31,43	0,052 ^U
Dor articular (pontos)	9,72 ± 12,14	4,75 ± 10,37	0,38 ^U
Dor ao pressionar (pontos)	20,09 ± 13,59	13,12 ± 17,88	0,24 ^U

Comparação intergrupo p<0,05. ^U= Mann-Whitney Teste.

Tabela 4.29. Comparação intergrupo dos sintomas depressivos e nas funções cognitivas no momento inicial de participantes classificadas ativas fisicamente no domínio Casa (IPAQ).

	Instrumento			Placebo	Isoflavona	p
				(n = 12)	(n = 10)	
				Média ± dp	Média ± dp	
Sintomas depressivos e Ansiedade	Escala Hospitalar e Ansiedade Depressão		Ansiedade	6,66 ± 3,42	9,5 ± 4,22	0,12 ^U
			Depressão	5,58 ± 2,46	5,9 ± 3,38	0,86 ^U
Eficiência cognitiva global	Mini-Exame do Estado Mental			28,75 ± 1,35	27,7 ± 2,00	0,22 ^U
Fluência verbal	Fluência Verbal			17,33 ± 4,05	16,3 ± 3,30	0,39 ^U
Funções executivas	Teste de Desenho de Relógio			8,33 ± 2,10	8,1 ± 1,91	0,55 ^U
Atenção e concentração	Montreal Cognitive Assessment			25,66 ± 4,73	25,4 ± 3,40	0,66 ^U
Atenção e agilidade motora	Procurar Símbolos (WAIS-III)		Acertos	20,58 ± 6,93	13,3 ± 2,86	0,02^{*U}
			Erros	0,58 ± 0,99	2,1 ± 2,72	0,18 ^U
Memória de curto prazo e função executiva (ordem inversa)	Dígitos (WAIS-III)		Ordem direta	4,75 ± 1,42	5,7 ± 1,70	0,21 ^U
			Ordem inversa	3,41 ± 0,66	3,5 ± 0,97	0,92 ^U
Memória declarativa episódica, função executiva (nos pares com relacionamento semântico), capacidade de evocação (na recuperação tardia)	Pares Verbais Associados (WMS-R)	Com relacionamento semântico	1ª tentativa	3,45 ± 0,86	3,8 ± 0,63	0,14 ^U
			2ª tentativa	3,91 ± 0,28	3,9 ± 0,31	0,97 ^U
			3ª tentativa	4 ± 0	4 ± 0	0,97 ^U
			Recuperação tardia	4 ± 0	3,9 ± 0,31	0,71 ^U
		Sem relacionamento semântico	1ª tentativa	0,91 ± 0,90	0,8 ± 1,03	0,66 ^U
			2ª tentativa	1,83 ± 1,40	2,3 ± 1,41	0,44 ^U
			3ª tentativa	3,08 ± 1,16	2,4 ± 1,07	1,00 ^U
			Recuperação tardia	2,58 ± 1,50	2,6 ± 1,34	0,94 ^U

Comparação intergrupo p<0,05, dp = Desvio padrão, ^U = Mann-Whitney Teste; ^T = teste t. ^{*U} Cohen's d = 1,37 e effect-size r 0,56

Tabela 4.30. Comparação intergrupo do Índice menopáusicos de Kupperman and Blatt no momento inicial das participantes classificadas ativas fisicamente no domínio de casa (IPAQ).

Sintomas	Placebo (n = 12)	Isoflavona (n = 10)	P
	Média ± desvio padrão	Média ± desvio padrão	
Sintoma Vasomotor (i)	7,25 ± 2,98	7,6 ± 3,50	0,81 ^U
Parestesia (i)	2 ± 1,90	3,8 ± 1,98	0,055 ^U
Nervosismo (i)	3 ± 2	4,4 ± 1,57	0,12 ^U
Insônia (i)	2,83 ± 2,32	3,4 ± 2,31	0,59 ^U
Melancolia (i)	2 ± 2,08	3,2 ± 2,14	0,22 ^U
Vertigem (i)	0,58 ± 0,90	0,8 ± 0,91	0,50 ^U
Astenia (i)	0,91 ± 0,79	0,8 ± 0,91	0,74 ^U
Artralgia (i)	1,66 ± 0,77	1,3 ± 1,3	0,48 ^U
Cefaléia (i)	0,75 ± 0,86	1,1 ± 1,19	0,57 ^U
Palpitação (i)	0,66 ± 0,77	0,9 ± 1,10	0,76 ^U
Formigamento (i)	1,41 ± 0,90	0,9 ± 1,10	0,23 ^U
Total IK (i)	23,08 ± 10,77	28,2 ± 9,62	0,32 ^U

IK = índice de Kupperman, i = intensidade, *Comparação intergrupo p<0,05. ^U = Mann-Whitney U Teste

Tabela 4.31. Comparação intergrupo dos pontos de desconforto (dor em pontos) no momento inicial das participantes classificadas ativas fisicamente no domínio casa (IPAQ).

Sintomas	Placebo (n = 12)	Isoflavona (n = 10)	P
	Média ± dp	Média ± dp	
Dor não articular (pontos)	13,91 ± 12,55	15,7 ± 30,24	0,11 ^U
Dor articular (pontos)	10,5 ± 11,74	11,6 ± 14,91	1,00 ^U
Dor ao pressionar (pontos)	18,74 ± 14,4	15,8 ± 18,89	0,62 ^U

Comparação intergrupo $p < 0,05$. ^U = Mann-Whitney Teste

Tabela 4.32. Comparação intergrupo dos sintomas depressivos e nas funções cognitivas no momento inicial de participantes classificadas ativas fisicamente no domínio Lazer (IPAQ).

	Instrumento		Placebo (n = 6)	Isoflavona (n = 4)	p	
			Média ± dp	Média ± dp		
Sintomas depressivos e Ansiedade	Escala Hospitalar e Ansiedade e Depressão	Ansiedade	7,5 ± 3,31	7,5 ± 5,97	0,74 ^U	
		Depressão	5,66 ± 3,26	5 ± 0	0,74 ^U	
Eficiência cognitiva global	Mini-Exame do Estado Mental		29,16 ± 1,24	28,2 ± 1,5	0,39 ^U	
Fluência verbal	Fluência Verbal		16,66 ± 5,57	16 ± 4,08	0,91 ^U	
Funções executivas	Teste de Desenho de Relógio		8,5 ± 1,76	6,75 ± 2,62	0,28 ^U	
Atenção e concentração	Montreal Cognitive Assessment		24,83 ± 4,28	23,7 ± 3,30	0,45 ^U	
Atenção e agilidade motora	Procurar Símbolos (WAIS-III)	Acertos	18,66 ± 6,28	12 ± 0,81	0,13 ^U	
		Erros	1 ± 1,26	1,5 ± 1,73	0,66 ^U	
Memória de curto prazo e função executiva (ordem inversa)	Dígitos (WAIS-III)	Ordem direta	4,5 ± 1,64	5 ± 1,15	0,59 ^U	
		Ordem inversa	3,5 ± 0,83	3 ± 1,41	0,39 ^U	
Memória declarativa episódica, função executiva (nos pares com relacionamento semântico), capacidade de evocação (na recuperação tardia)	Pares Verbais Associados (WMS-R)	Com relacionamento semântico	1ª tentativa	3,33 ± 0,81	4 ± 0	0,24 ^U
			2ª tentativa	4 ± 0	4 ± 0	0,91 ^U
			3ª tentativa	4 ± 0	4 ± 0	0,91 ^U
			Recuperação tardia	4 ± 0	4 ± 0	0,91 ^U
		Sem relacionamento semântico	1ª tentativa	1,16 ± 1,47	1,25 ± 1,89	0,91 ^U
			2ª tentativa	1,33 ± 1,50	2,25 ± 1,25	0,28 ^U
			3ª tentativa	3,16 ± 1,16	2,5 ± 1,29	0,45 ^U
			Recuperação tardia	2,66 ± 1,50	2,75 ± 0,95	1,00 ^U

*Comparação intergrupo $p < 0,05$, dp = Desvio padrão, ^U = Mann-Whitney Teste

Tabela 4.33. Comparação intergrupo do Índice menopáusicos de Kupperman and Blatt no momento inicial das participantes classificadas ativas fisicamente no domínio de Lazer (IPAQ).

Sintomas	Placebo (n = 6)	Isoflavona (n = 4)	P
	Média ± desvio padrão	Média ± desvio padrão	
Sintoma Vasomotor (i)	6,5 ± 2,34	6 ± 2,30	0,91 ^U
Parestesia (i)	1 ± 1,09	3,5 ± 1	0,03^{*U}
Nervosismo (i)	2,66 ± 1,63	3,5 ± 1,91	0,66 ^U
Insônia (i)	2 ± 2,52	2,5 ± 2,51	0,74 ^U
Melancolia (i)	1,66 ± 1,96	2,5 ± 2,51	0,66 ^U
Vertigem (i)	0,5 ± 0,83	0,5 ± 0,57	0,91 ^U
Astenia (i)	0,66 ± 1,03	0 ± 0	0,45 ^U
Artralgia (i)	1,66 ± 0,51	1 ± 1,41	0,33 ^U
Cefaléia (i)	1 ± 1,09	0,75 ± 1,5	0,83 ^U
Palpitação (i)	0,5 ± 0,83	0,5 ± 1	1,00 ^U
Formigamento (i)	1,83 ± 0,75	1,5 ± 1,29	0,74 ^U
Total IK (i)	20 ± 7,82	22,25 ± 9,28	0,91 ^U

IK = índice de Kupperman, i = intensidade, *Comparação intergrupo p<0,05. ^U= Mann-Whitney U Teste
^{*U} Cohen's d= -2,39 e effect-size r -0,76

Tabela 4.34. Comparação intergrupo dos pontos de desconforto (dor em pontos) no momento inicial das participantes classificadas ativas fisicamente no domínio Lazer (IPAQ).

Sintomas	Placebo (n = 6)	Isoflavona (n = 4)	P
	Média ± dp	Média ± dp	
Dor não articular (pontos)	16,66 ± 10,98	23 ± 44,67	0,24 ^U
Dor articular (pontos)	11,16 ± 14,53	8,25 ± 14,56	0,74 ^U
Dor ao pressionar (pontos)	22,5 ± 16,59	17,25 ± 22,29	0,83 ^U

Comparação intergrupo p<0,05. ^U= Mann-Whitney Teste.

4.4. Discussão

O objetivo geral deste estudo foi descrever as alterações cognitivas, motoras e funcionais de mulheres no climatério, bem como, verificar os efeitos de extrato seco da soja (*Glycine max* 150mg/dia) sobre estes parâmetros. Entre os principais achados deste estudo, foi observado que para o grupo isoflavona houve melhora nos sintomas de ansiedade e nervosismo de mulheres no climatério.

A discussão deste estudo foi organizada em tópicos, de acordo com o conjunto de variáveis analisadas: comparações e correlações, motricidade, funções cognitivas e sintomas de climatério.

Das comparações e correlações analisadas podemos discutir alguns aspectos em relação aos observados na literatura científica.

Considerando possíveis fatores de interferência sobre os resultados foram realizadas diversas análises por subgrupos, entre elas considerando o IMC e a classificação como grupo Sobrepeso e Eutrófico comparado com o grupo obeso no momento inicial. Foram encontradas diferenças significativas na flexibilidade (medida pelo Banco de Wells) e nos sintomas do climatério, sintomas de vertigem e artralgia, sugerindo que a condição de obesidade pode aumentar os sintomas de desconforto no climatério. Freeman et al. (2010) apontaram que mulheres obesas ou com excesso de peso na pré-climatério tinham níveis significativamente mais baixo de estradiol em comparação a mulheres não obesas, independente de idade e etnia, embora os mecanismos ainda não estejam claros. Barbosa et al. (2007) assinala que a obesidade se mostrou um fator limitante ao bom desempenho nos testes da capacidade funcional, sobretudo a flexibilidade.

Outro fator importante que poderia influenciar seria a intensidade dos sintomas relacionados ao tempo no climatério, esta análise foi feita e observou-se que a comparação dos escores (no momento inicial do estudo) de mulheres no climatério, divididas em grupo com até 3 anos e grupo com mais de 4 anos, foi observada uma diferença significativa para artralgia, dor não articular, dor ao pressionar. Foi observado maior pontuação no grupo com menor tempo de climatério, este resultado sugere que o tempo de climatério pode ser importante para delinear futuros estudos, porém, há um fator limitante para realização deste controle, a falta de uniformidade nos critérios de definição sobre o período considerado climatério. Weber et al. (2013), assinalam que as aparentes discrepâncias fases do climatério podem ser devido aos critérios diferentes para conceituar a transição do climatério, sendo que alguns estudos consideram mais cedo essa transição do climatério que outros estudos. Além deste aspecto, Weber et al. (2013), apontaram que a função cognitiva varia ao longo da transição do climatério, um período crítico durante o início pós-climatério com declínio sutis pode ser visto na atenção, memória de trabalho, aprendizagem verbal e velocidade motora fina.

As análises de Correlação de *Spearman* (ρ) para a amostra geral no momento inicial encontrou correlações significativas entre aspectos motores e cognitivos, este dado corrobora com o artigo de Matsudo (2009), que aponta o impacto positivo do aumento de força muscular na memória e nas funções

cognitivas. Este dado também é apontado por Antunes et al. (2006) que descrevem a possibilidade do uso do exercício físico como alternativa para melhorar a função cognitiva.

Em relação a Fluência verbal e sintomas do climatério: ansiedade, depressão, insônia, melancolia, vertigem, artralgia e dor ao pressionar, observou-se que na presença de elevados escores nas variáveis que descrevem sintomas do climatério, baixo escore era observado no teste de fluência verbal. Também se observou correlações negativas entre variáveis cognitivas e sintomas depressivos. Estes dados estão em acordo com Talarowska et al., (2015) que descreveram, em seu estudo o impacto de sintomas depressivos no desempenho cognitivo relacionado a fluência verbal, segundo estes autores, a severidade dos sintomas depressivos prejudica a eficiência linguística (TALAROWSKA et al., 2015). Weber et al. (2013) também assinalam que as queixas de memória se relacionam com sintomas depressivos, ansiedade, queixas somáticas e distúrbios do sono.

Também foram identificadas, no presente estudo, correlações entre sintomas do climatério (depressão, nervosismo, insônia, melancolia, vertigem, artralgia, palpitação, formigamento e dor ao pressionar os pontos de desconforto), estes dados estão em acordo com o estudo de Veras et al. (2006) que observaram alta prevalência de transtornos ansiosos entre mulheres climatério, atendidas em ambulatorios. Polisseni et al. (2009), apontou que no climatério existe uma a prevalência de depressão e da ansiedade. Polisseni et al., (2009) ainda apontam que existe uma relação significativa entre a presença de sintomas do climatério de intensidade moderada e a ocorrência de depressão e ansiedade.

Em relação ao nível de atividade física, foi observado que as participantes eram ativas, em sua maioria, como mensuradas pelo IPAQ, sendo verificada uma predominância nas dimensões de atividades de “transporte e casa”. Este dado está em acordo com os encontrados por Silva (2004) que, além de destacar que os níveis de atividades domésticas junto com a dieta são fatores de importante impacto nos sintomas do climatério, observa também a prevalência de atividade física relacionadas ao item “transporte e em casa”, além da baixa aderência ao exercício físico sistematizado. Oyeyemi et al. (2013) em um estudo transversal sobre a prevalência de atividade física nas mulheres em Nigéria, utilizando o IPAQ encontrou resultados semelhantes.

Daley et al. (2014) apontaram que existem poucos estudos para mostrar conclusivamente que o exercício é um tratamento eficaz para os sintomas vasomotores do climatério. O que constitui uma temática para estudos posteriores com a possibilidade de fazer estudos combinando atividade física e isoflavonas como um tratamento alternativo dos sintomas do climatério.

Sobre as funções cognitivas, no presente ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado com placebo, os resultados demonstraram que não houve efeitos significativos do extrato de soja nas funções cognitivas. Na literatura científica existem divergências nos achados dos ensaios clínicos randomizados controlados com placebo em relação a cognição. Existem ensaios clínicos que encontraram melhora nas funções cognitivas, porém com diferentes instrumentos de coleta, populações heterogêneas, em que foram mensuradas diferentes funções cognitivas (DUFFY et al., 2003; KRITZ-SILVERTEIN et al., 2003; FILE et al., 2005; CASINI et al., 2006; SANTOS-GALDUROZ et al., 2010; HENDERSON et al., 2012; BASARI et al., 2009). Esta divergência nos resultados, pode ser resultante da elevada variabilidade metodológica dos estudos, o que deixa ainda a visão sobre os efeitos do extrato de soja como inconclusivos.

Os resultados do presente estudo não encontraram efeitos em funções cognitivas, estando estes resultados em acordo com outros estudos que utilizaram diferentes dosagens (com dose entre 99 mg, 160 mg, 154 mg de isoflavona) e embora não se tenham utilizados os mesmos instrumentos e as amostras variavam quanto a idade (HO et al., 2007; FOUNIER et al., 2007; KREIJKAMP-KASPERS et al., 2007; JOHN et al., 2014), há ainda uma importante questão a ser considerada, como o tempo de tratamento. Por esta razão, mesmo que os resultados sejam semelhantes, não se pode afirmar sua ineficácia deste tratamento. Weber et al., (2013), destaca que é necessário se ter cuidado em futuras pesquisas, também em relação a fase da transição da perimenopausa, pois isso também tem impacto na cognição.

O fato é que, há alterações cognitivas no climatério, descritas estudos e que precisam ser melhor especificadas. Como por exemplo, em relação a memória, Greendale et al., (2009) verificaram o impacto do climatério na memória episódica verbal e velocidade de processamento, com evidências de diminuição da memória verbal episódica no início e no final da perimenopausa, além de déficits na velocidade de processamento na fase de perimenopausa tardia.

No presente estudo, foi verificado que as mulheres do Grupo Isoflavona apresentaram uma diminuição nos sintomas de ansiedade, este resultado está em acordo com os achados de Pereira et al. (2014) que verificaram diminuição da ansiedade após um período de tratamento com isoflavona, quando comparado com o grupo placebo.

Em relação as demais funções cognitivas, os estudos revisados até a presente data apresentam diferenças na avaliação das funções cognitivas, pois não avaliam as mesmas funções e as amostras estudadas têm diferentes características, como: tempo de climatério, idade, índice de massa corporal, procedência étnica, dosagem, forma de ingesta do produto (cápsulas, soja, leite, etc.), tempo de tratamento (DUFFY et al., 2003; KRITZ-SILVERTEIN et al., 2003; FILE et al., 2005; CASINI et al., 2006; SANTOS-GALDUROZ et al., 2010; HENDERSON et al., 2012; BASARI et al., 2009; HO et al., 2007; FOUNIER et al., 2007; KREIJKAMP-KASPERS et al., 2007; JOHN et al., 2014). Estes fatores dificultam a comparação dos estudos e a realização de consenso acerca dos efeitos a isoflavona sobre estes parâmetros.

Com relação aos sintomas do climatério, mensurados a partir do Índice de Kupperman, descrito no presente estudo, observou-se benefícios da isoflavona apenas na medida de “nervosismo”, tendo-se observado uma redução significativa deste, no grupo tratado com isoflavona. Este resultado se aproxima aos resultados de Nahas et al. (2007) que apontaram uma redução significativa dos sintomas do climatério para o grupo isoflavona em comparação ao grupo placebo, em que do primeiro grupo 36,8% das participantes relataram a desaparecimento dos sintomas. Bolaños et al. (2010), em uma meta análise, destacaram que existe uma tendência significativa em favor da soja, porém, para os autores foi difícil estabelecer resultados conclusivos devido a elevada heterogeneidade dos estudos na “concentração de isoflavonas” e tipo de administração: extrato ou suplemento alimentar. Villaseca (2012) em uma revisão de 30 estudos sobre o tratamento dos sintomas vasomotores em mulheres peri e pós-climatério também encontrou resultados diversos no uso de extrato de soja e fitoestrogênios.

Nos pontos de desconforto tanto para a amostra geral (tabela 4.18) como para a amostra de 3 anos de tempo de climatério (tabela 4.23) não se observaram efeitos significativos, mas é importante apontar que o grupo isoflavona obteve uma redução nos valores em comparação ao grupo placebo. Além disso, é importante destacar que houve uma melhora no nível de atividade física das participantes do

grupo isoflavona. Mansikkamäki et al., (2015), aponta que mulheres fisicamente inativas tinham uma maior probabilidade de ansiedade e humor deprimido, diminuição do bem-estar, problemas de memória e dos sintomas do climatério.

Nosso estudo pode ter tido variáveis de interferência como o índice de massa corporal o a idade das participantes, mas destacamos essa tendência de melhora com a diminuição dos sintomas observadas no grupo isoflavona. Ensaio clínico demonstram que os fitoestrogênios são efetivos na redução dos sintomas vasomotores, diminuição da atrofia vaginal, melhora da cognição e sono, e afeta positivamente à saúde dos ossos (YANG et al., 2012; KHAODHIAR et al., 2008; NAHAS et al., 2007). Além de que o tempo de intervenção em nosso estudo poderia ser pouco.

4.5. Conclusão

O extrato seco (*Glycine max*), administrado via oral, com doses diárias de 150mg, durante 12 semanas proporcionou melhoras significativas na ansiedade e nervosismo de mulheres na pós-climatério. Além disso não foram observadas melhoras significativas na motricidade e funções cognitivas, podendo esta ser decorrentes de fatores de interferência como tempo de tratamento. Sugere-se assim, novos estudos clínicos randomizados pareados para um melhor controle de fatores de interferência.

CAPÍTULO 5

CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este trabalho, representa uma tentativa de com o campo da Educação Física no Peru, país de origem do autor da presente tese. Esta contribuição não se restringe somente a área de atuação do autor, mas também aspectos mais gerais da Educação Física do país, como área de saúde. Pode-se destacar a contribuição direta do intercambio para a pratica profissional do autor, e, esta experiência pode subsidiar novas ações no Peru para avanço da pesquisa científica.

Uma destas novas ações, por exemplo, seria a inserção da temática “saúde e atividade física” para a Educação Física peruana. Destaca-se que historicamente os cursos de graduação e pós-graduação em educação física possuem viés pedagógico de forma hegemônica. Este fato contribui para que o tema “saúde e atividade física” tenha um papel secundário tanto na formação do profissional de Educação Física no Peru.

No campo acadêmico científico, destaca-se que o autor pode tomar contato com referências técnicas, testes para avaliação física e do funcionamento mental, bem como, procedimentos e metodologias de pesquisa (sobretudo, o ensaio clínico randomizado duplo-cego) que aumentaram o escopo teórico-prático do autor. A partir destes conhecimentos adquiridos com o intercambio, o autor poderá contribuir com o desenvolvimento da área em seu país. Por exemplo, a *Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga*, instituição de origem do autor não possui Comitê de Ética para gerenciar as pesquisas realizadas. Este fato, indubitavelmente, se constitui em uma barreira para o avanço da produção acadêmico - científica em Educação Física. Com base na vivencia nas instalações da UNESP RIO CLARO; no Instituto de Biociências e no Departamento de Educação Física especialmente no Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento, o autor poderá contribuir, por exemplo, para a construção e consolidação de um Comitê de Ética em sua universidade e implantar a temática supracitada

No que se refere, especificamente ao presente estudo, nota-se o intento de desenvolver um aprofundamento acerca da temática “atividade física e saúde” envolvendo aspectos da motricidade, funções cognitivas e sintomas do climatério, que na realidade são elementos complexos de relações adaptativas das mulheres a uma nova faixa etária. Este estudo também possibilitou ampliar o conhecimento na saúde da mulher, sobretudo do climatério, assim como nos temas relacionados aos

hormônios e neurotransmissores. Um aspecto importante foi a aproximação da metodologia de pesquisa clínica, com o estudo duplo cego randomizado.

A oportunidade de produção de uma revisão sistemática possibilitou não apenas conhecer o tema, como também conhecer a metodologia para realização de revisões sistemáticas. Durante a revisão de literatura, foram encontrados diversos estudos que verificaram os efeitos benéficos do extrato da soja na saúde da mulher que não só implicavam na reposição ou modulação da queda dos hormônios femininos, mas também estudos que destacaram os efeitos do extrato de soja na massa corporal, na densidade óssea, na prevenção de câncer e outras doenças, bem como na manutenção das funções cognitivas, motricidade e no tratamento dos sintomas do climatério. O extrato de soja contendo estrogênios naturais tem sido proposto como uma alternativa ao tratamento convencional de reposição hormonal. Em contrapartida, também na literatura científica foram observados estudos que não encontraram efeitos na motricidade, nas funções cognitivas e sintomas do climatério, colocando em evidência a importância da metodologia em pesquisa científica, bem como, evidenciando a necessidade de realizar novas pesquisas para estudar os efeitos do extrato de soja.

Durante o desenvolvimento do estudo, que teve delineamento duplo cego, o pesquisador principal não tinha acesso a identificação das participantes nos grupos. Porém, através do seguimento e acompanhamento de tratamento durante as 12 semanas, as participantes relataram melhoras ou não ter mudança alguma, dando a perceber as possíveis identificações do grupo a que pertenciam. Os relatos favoráveis no seguimento a longo do tratamento criaram expectativas boas que despertaram suspeitas de obter benefícios significativos na motricidade, na cognição assim como nas melhoras dos sintomas, aspecto não alcançado estatisticamente, podendo este ser decorrente do tempo de tratamento empregado no estudo.

Alguns estudos apresentam benefícios do extrato de soja, o presente estudo apesar de ter limitações de uma análise de laboratório clínica (níveis hormonais, sangue, plasma), posiciona a questão da dosagem adequada, sendo que nosso resultado indica uma dosagem elevada de isoflavona. Uma possível explicação é que o organismo seja modulado com dose média (de 60 a 80 mg dia) pelas evidências de maior quantidade dos estudos que utilizaram tais dosagens e obtiveram melhoras em alguma capacidade cognitiva. Apontando com isso a necessidade de realização de novos estudos buscando identificar a dosagem ideal

para obtenção de possíveis benefícios, bem como, evidenciar também se há um tempo mínimo ou máximo de tratamento para ter efeitos benéficos e não ter efeitos colaterais, assim como, definir uma metodologia ampla que contemple aspectos biológicos de dosagens hormonais e demais medidas laboratoriais para acompanhar os efeitos do tratamento sobre estes parâmetros. Também seria interessante a realização de estudos com uma bateria mais extensa de testes cognitivos a fim de compreender se os resultados de não benefício se devem mesmo a ineficácia do extrato ou a inadequação dos instrumentos de mensuração de habilidades cognitivas. Finalizando, seria importante também controlar de forma mais intensa a ingestão de soja e seus derivados, bem como fazer a dosagem hormonal antes e após o tratamento com isoflavona.

Finalizando, os sintomas de desconforto relatados por mulheres no climatério, produzem desconfortos que afetam a qualidade de vida das mulheres, segundo relatos que motivaram um maior número de mulheres do grupo placebo a abandonar o estudo. Não é possível ainda atestar os benefícios do extrato de soja (isoflavonas) como uma alternativa natural ao tratamento convencional de Terapia de Reposição Hormonal, porém, certos benefícios foram evidenciados, como redução da ansiedade e nervosismo e isso, *per se*, já coloca em evidência certos benefícios do extrato de soja (*glycine max*) de 150mg por dia em alguns sintomas do climatério.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIDELSBURGER, P.; SCHAUER, S.; GRANBEIN, K.; WASEM, J. Alternative methods for the treatment of post-climateriol troubles. **GMS Health Technology**, v. 8, p. 1-9, 2012.
- ALDRIGHI, J.M.; ALDRIGHI, CM.; ALDRIGHI, A.P.S. Alterações sistêmicas no climatério. **Revista Brasileira de Medicina**, 2013.
- ANTONIO, G.D.; TESSER, C.H.; MORETTI-PIRES, R.O. Fitoterapia na atenção primária à saúde. **Revista Saúde Pública**, v. 48, n.3, p. 541-53, 2014.
- ANTUNES, H.K.M.; SANTOS, R.F.; CASSILHAS, R.; SANTOS, R.V.T.; BUENO, O.F.; MELLO, M.T. Exercício físico e função cognitiva: uma revisão. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 12, n. 2, p. 108-114, 2006
- ATALAIA-SILVA, K.S.; LOURENÇO, R.A. Tradução, adaptação e validação de constructo do Teste do Relógio aplicado entre idoso no Brasil. **Revista Saúde Pública**, v.42, n.5, p.930-937, 2008.
- BARRIOS, J.; GUÁRDIA, J. Relación del cerebelo con las funciones cognitivas: evidencias neuroanatômicas, clínicas y neuroimagen. **Revista Neurología**, v. 33, n. 6, p.582-591, 2001.
- BASARIA, S.; WISNIEWSKI, A.; DUPREE, K.; BRUNO, T.; SONG, M.Y.; YAO, F. et al. Effect of high-dose isoflavones on cognition, quality of life, androgens, and lipoprotein in post-climateriol women. **Journal Endocrinol Invest**, v.32, n.2, p. 150-155, 2009.
- BEDELL, S.; NACHTIGALL, M.; NAFTOLIN, F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, v. 139, p. 225-236, 2014.
- BELLATO, E.; MARINI, E.; CASTOLDI, F.; BARBARETTI, N.; MATTEL, L.; BONASIA, D.E.; BLONNA, D. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Pain Research and Treatment**, ID. 426130, doi: 10.1155/2012/426130, 2012.
- BIEN, A.; RZONCA, E.; IWANOWICZ-PALUS, G.; PANCZYK-SZEPTUCH, M. The influence of climacteric symptoms on women's lives and activities. **International Journal Environmental Research Public Health**, v. 12, n. 4, p. 3835-46, 2015.
- BILA, D.M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 651-666, 2007.
- BLAIR, J.Á; MCGEE, H.; BHATTA, S.; PALM, R.; CASADESUS, G. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis involvement in learning and memory and Alzheimer's disease: more than "just" estrogen. **Frontiers in Endocrinology**, v.6, n. 45, p. 1-8, 2015.

BOLAÑOS, R.; DEL CASTILLO, A.; FRANCIA, J. Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. **Menopause**, v.17, n.3, p. 660-66, 2010.

BONDESSO, M.; GUSTAFSSON, J-A. Does consuming isoflavones reduce or increase breast cancer risk?. **Genome Medicine**, v.2, p. 90, 2010.

BORGE, M.J.N.; HERNÁNDEZ, M.G.; EGA, M.P.T. Capítulo 2- Processo de Envelhecer: Cambios físicos, cambios psíquicos e cambios sociales in HERNANDEZ, M.G.; EGEA, M.P.T.; PERES, E.B. **Enfermeria geriátrica**. 2 ed. Masson, 1999.

BOTEGA NJ, BIO MR, ZOMIGNANI MA, GARCIA C, PEREIRA W. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Revista Saúde Pública**, v. 29, n. 5, p. 355-63, 1995.

BRUCKI, S.M.D.; NITRINI, R., CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P: H. F.; OKAMOTO, I.H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neurosiquiatria**, v. 61, n. 3B, p. 777-81, 2003.

CAMPOS, H.H.; BITTENCOURT, L.R.; HAIDAR, M.A.; TUFIK, S.; BARACAT, E. Prevalência de distúrbios do sono na pós-climatério. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, n.12, p. 731-6, 2005.

CALLE, M.T.; MONROY, A.; PÉREZ, J.; VELÁSQUEZ, M.C. Efecto de la actividad física controlada sobre la composición corporal de mujeres sedentarias posmenopáusicas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 14, n. 4, p. 229-34, 2003.

CANÇADO, F.A.; HORTA, M. Cap. 13 Envelhecimento cerebral in FREITAS, E.V.; PY L.; NERI, A.L.; CANÇADO, F.A.; GORZONI, M.L.; ROCHA, S.M. **Tratado de geriatria e gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 112-127, 2002

CARDINI, C.; LESI, G.; LOMBARDO, F.; SLUIJ, C. The use of complementary and alternative medicine by women experiencing climacterial symptoms in Bologna. **BMC Women's Health**, v. 10, p.7, 2010.

CARDOSO, A.S.; JAPIASSU, A.T.; CARDOSO, L.S.; LEVANDOSKI, G. O processo de envelhecimento do sistema nervoso e possíveis influências da atividade física. **Ciências Biológicas e da Saúde**, v.13, n.3/4, p. 29-44, 2007.

CARVALHO E.T.; PAPALÉO, M. Geriatria, fundamentos, clínica e terapêutica. São Paulo. SP: **Editora Atheneu**, 2000.

CASINI, M.L.; MARELLI, G.; PAPALEO, E.; FERRARI, A.; D'AMBROSIO, F.; UNFER, V. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postclimacterial women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. **Fertil Steril**, v. 85, n.4, p. 972-78, 2006.

CASPERSEN, C.J.; POWELL, K.E.; CHRISTENSON, G.M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Reports**, v. 100, n. 2, p. 126-131, 1985.

CLAUDIO, Luiz. Plantas medicinais: arte e ciência. Um guia de estudo interdisciplinar. **Editora UNESP**. São Paulo, 1996.

CRAIG, C.L.; MARSHALL, A.L.; SJÖSTRÖM, M.; BAUMAN, A.E.; BOOTH, M.L.; AINSWORTH, B.E.; et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Medicine & Science in Sport & Exercise**, v. 35, n. 8, p. 1381-95, 2003.

DALEY, A.; STOKES-LAMPARD, H.; THOMAS, A.; MCARTHUR, C. Exercise for vasomotor climateriol symptoms. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 28, n. 11, CD006108, 2014.

DE MORAES, E.M.; DE MORAES, F.L.; LIMA, S.P. Características biológicas e psicológicas do envelhecimento. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 20, n. 1, p. 67-73, 2010.

DUFFY, R.; WISEMAN, H.; FILE, S.E. Improved cognitive function in postclimateriol women after 12 weeks of consumption of a soya extract containing isoflavonas. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 75, p.721-29, 2003

ESPELAND, M.A.; RAPP, S.R.; SHUMAKER, S.A.; BRUNNER, R.; MANSON, J.; SHERWIN, B.B.; HSI, J.; et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in pósclimateriol women. Women's Health Initiative Memory Study. **Journal of American Medical Association**, v. 291, n. 29, p. 59-68, 2004.

EWALD, B.; DUKE, J.; THAKKINSTIAN, A.; ATTIA, J.; SMITH, S. Physical activity of older Australians measured by pedometry. **Australas Journal Ageing**, v. 28, n. 3, p. 127-133, 2009.

FERRARI, E.A.M.; TOYODA, M.S.S.; FALEIROS, L.; CERUTTI, S.M. Plasticidade neural: relações com o comportamento e abordagens experimentais. **Psicologia: Teoria e pesquisa**, v. 17, n. 2, p. 187-94, 2001.

FERREIRA, V.N.; CHINELATO, R.S.C.; CASTRO, M.R.; FERREIRA, W.E.C. Climatério: marco biopsicossocial do envelhecimento feminino. **Psicologia & Sociedade**, v. 25, n. 2, p. 410-419, 2013.

FILE, S.E.; HARTLEY, D.E.; ELSABAGH, S.; DUFFY, R.; WISEMAN, H. Cognitive improvement after 6 weeks of soy supplements in postclimateriol women is limited to frontal lobe function. **Menopause**, v. 12, n. 2, p. 193-01, 2005.

FLANIGAN, K.M.; LAURIA, G.; GRIFFIN, J.W.; KUNCL, R.W. Age-related biology and diseases of muscle and nerve. **Neurologic Clinics**, v. 16, n. 3, p. 659-69, 1998.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.; McHUGH, P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, n. 3, p. 189-98, 1975.

FOURNIER, L.R.; RYAN-BORCHERS, T. A.; ROBISON, L.M.; WIEDIGER, M.; PARK, J.S. et al., The effects of soy milk and isoflavona supplements on cognitive performance in healthy, postclimatériol women. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 11, n. 2, p. 155-164, 2007.

FRANCO, O.H.; BURGER, H.; LEBRUN, C.; PEERTERS, P.; LAMBERTS, S.W.; GROBBEE, D.; et al. Higher Dietary Intake of Lignans is Associated with Better Cognitive performance in Postclimatériol Women. **Journal of Nutrition**, v. 135, p. 1190-1195, 2005.

FREITAS, J.O. **Avaliação das funções cognitivas de atenção, memória e percepção em pacientes com esclerose múltipla de Centro de Referência do Hospital da Restauração**, 2009, 110 f. Tese (Mestre em Psicologia). Universidade Federal de Pernambuco, 2009.

GHISELLI, G.; JARDIM, W. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 695-706, 2007.

GIACOMINI, D.R.; MELLA, E.A. Reposição hormonal: vantagens e desvantagens. **Semina: Ciências Biológicas e Saúde**, v. 27, n. 1, p. 71-92, 2006.

GOBBI, S.; VILLAR, R.; ZAGO, A. S. Bases teórico-práticas do condicionamento físico. **Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, p. 261, 2005.

GREENDALE, G.; HUANG, M.; LEUNG, K.; CRAWFORD, S.; GOLD, E.; et al. Dietary phytoestrogen intake and cognitive function during the menopause transition: results from the swan phytoestrogen study. **Menopause**, v. 19, n. 8, p. 8894-903, 2012.

GREENDALE, G.A.; HUANG, M.H.; WIGHT, R.G.; SEEMAN, T.; LUETTERS, C.; AVIS, N.E.; JOHNSTON, J.; KARLAMANGLA, A.S. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. **Neurology**, v. 72, n. 21, p. 1850-1857, 2009.

GUIDONI C, FIGUEIREDO FT, SILVA AG. Planers containing isoflavones in the treatment of the menopause syndrom and in climaterium disorders. **Natureza on line**, v. 5, n. 1, p. 25-29, 2007.

HAYFLICK, L. Como e por que envelhecemos. **Campus**, 2.Ed, 1997.

HENDERSON, V.W.; ST-JOHN, J.A.; HODIS, H.N.; KONO, N.; McCLARY, C.A.; FRANKE, A.A., et al. Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: a randomized, controlled trial. **Neurology**, v. 78, n. 23, p. 1841-1848, 2012.

HEYWARD, V.H. Avaliação física e prescrição de exercícios: técnicas avançadas. 6^{ta} Edição. São Paulo. **Artmed**. 2013.

HO, S.; CHAN, A.; PING, Y.; SO, E.; SHAM, A.; ZEE, B.; WOO, J. Effects of soy isoflavona supplementation on cognitive function in Chinese postclimatériol women: a double-blind, randomized, controlled trial. **Menopause**, v.14, n. 3, p. 489- 499, 2007.

HOSSEINPOOR, A.; HARPER, S.; LEE, J.H.; LYNCH, J.; MATHERS, C.; ABOU-ZAHR, C. International shortfall inequality in life expectancy in women and in men, 1950- 2010. **Bull World Health Organ**, v. 90, n. 8, p. 588-594, 2012.

HUANG, M.H.; LUETTERS, C.; BUCKWALTER, GJ.; SEEMAN, T.; GOLD, E.B.; STERNFELD, B., et al. Dietary genistein intake and cognitive performace in a multiethnic cohort of midlife women. **Menopause**, v. 13, n. 4, p. 621-30, 2006.

ISHIHARA, Y.; TAKEMOTO, T.; ISHIDA, A.; YAMAZAKI, T. Protective Actions of 17 β -Estradiol and progesterone on oxidative neural injury induced by organometallic compounds. **Oxidative Medicine Cellular Longevity**,v. 2015, p. 1-16, 2015.

ISOTTON, A. L.; WENDER, M.C.; CZEPIELEWSKI, M. A. Influência da reposição de estrógenos e progestágenos na ação do hormônio de crescimento em mulheres com hipopituitarismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 5, p. 901-916, 2008.

JARDIM, F.R.; ZANCHETTIN, G.H.; AGNOL, A.D.; OLIVEIRA, M.R. Como estão relacionados distúrbios neurodegenerativos, destino celular e ambiente? Uma abordagem bioquímica. **Revista Destaques Acadêmicos**, v. 3, n. 3, p. 81-88, 2011.

JÓDAR-VICENTE, M. Funciones cognitivas del lóbulo frontal. **Revista Neurol**, v. 39, n. 2, p. 178-182, 2004.

JOHN, J.A.; HENDERSON, V.; HODIS, H.; KONO, N.; McCLEARY, C.; FRANKE, A., et al. Associations of urine excretion of isoflavonoids with cognition in postclimatériol women in the women's Isoflavone Soy Health clinical trial. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 62, n. 4, p. 629-35, 2014.

JONES, E.; JURGENSON, J.; KATZENELLENBOGEN, J.; THOMPSON, S. Menopause and the influence of culture: another gap for indigenou Astralian women?,**BMC Women's Health**, v. 2012, n. 12, p. 43, 2012.

KAWADA, T. Re: Sleep disturbance and incidence of thyroid cancer in postclimatériol women. The women's health initiative. **American Journal of Epidemiology**, v. 178, n. 5, p. 836, 2013.

KHAODHIAR, L.; RICCIOTTI, H.; LI, L.; PAN, W.; SCHICKEL, M.; ZHOU, J.; BLACKBURN, G. Daidzein-rich isoflavona aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in climatériol women. **Menopause**, v. 15, n. 1, p. 125-132, 2008.

KREIJKAMP-KASPERS, S.; KOK, L.; GROBBEE, D.E.; D-HAAN, H.; ALEMAN, A.; VAN-DER SCHOUW, Y.T. Dietary phytoestrogen intake and cognitive function in older women. **The Journals of Gerontology series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 62, n. 5, p. 556-62, 2007.

KRITZ-SILVERSTEIN, D.; MÜHLEN, D.V.; BARRETT-CONNOR, E.; BRESSEL, M. Isoflavones and cognitive function in older women: the soy and postclimateriol health in againg (sophia) study. **Menopause**, v. 10, n. 3, p. 196-202, 2003.

KUPPERMAN, H. S.; BLATT, M. H.G. Climatériolindice. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.13, n.1, p.688-694, 1953.

LAGARI, V.S.; LEVIS, S. Phytoestrogens for climatériol bone loss and climacteric symptoms. **The Journal Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 139, p. 294-301, 2014.

LAMPE J. Isoflavonoid and Lignan Phytoestrogens as Dietary Biomarkers. **Journal of nutrition**,v. 133, n. 3, p.956S– 964S, 2003.

LANDETE, J.M.; ARQUÉS, J.; MEDINA, M.; GAYA, P.; DE LA RIVAS, B.; MUÑOZ, R. Bioactivation of phytoestrogens: Intestinal Bacteria and Health. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, DOI: 10.1080/10408398.2013.789823, 2015.

LEXELL, J. Evidence for nervous system degeneration with advancing age.**The Journal Nutrition**, v. 127, p. 1011S-1013S, 1997.

LEZAK, M. D. Neuropsychological Assessment, 3. Ed. New York: **Oxford Unversity Press**, p. 1056, 1995.

LIU, K.S. Soybeans: Chemistry, technology and utilization.**Berlin: Springer**, p. 532, 1997.

LOPES, C.G. **Integralidade na saúde da mulher – a questão do climatério**. 2007.165f. Dissertação (Mestrado em saúde Pública), Escola Nacional de Saúde Sergio Arduca, Rio de Janeiro, 2007.

LORENZI, D.R.; CATAN, L.B.; MOREIRA, K.; ARTICO, G.R. Assistance to the climacteric woman: new paradigms. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 62, n. 2, p. 287-93, 2009.

LUDEÑA, B.; MASTANDREA, C.; CHICHIZOLA, C.; FRANCONI, M.C. Isoflavona en soja, contenido de daidzeína y genisteína y su importancia biológica. **Revista de la Asociación Bíoquímica Argentina – Bíoquímica y Patología Clínica**, v. 71, n. 1, p. 54-66, 2007.

MACHADO-VIEIRA, R.; SOUZA, D.O.; KAPCZINSK, F. Neuropatologia de células gliais em modelo de integração neurônio-glia no transtorno de humor bipolar. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 29, n. 4, p. 197-203, 2002.

MANSIKKAMÄKI, K.; RAITANEN, J.; MALILA, N.; SARKEALA, T.; MÄNNISTÖ, S.; FREDMAN, J.; HEINÄVAARA, S.; LUOTO, R. Physical activity and menopause-related quality of lif – a population-based cross-sectional study. **Maturitas**, v. 80, n. 1, p. 69-74, 2015.

MARTÍNEZ, J.E.; MARTÍN, J.M.; MARTÍNEZ, E.M. Estudio del climaterio y la menopausia. **Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia**, p. 235-256, 2010.

MCAULEY, E.; KRAMER, A.F.; COLCOMBE, S.J. Cardiovascular Fitness and Neurocognitive Function in older Adults: a brief review. **Brain Behavior and Immunity**, v. 18, n. 3, p. 214-220, 2004.

MCEWEN, B. Invited review: Estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. **Journal of Applied Physiology**, v. 9, p. 2785-2801, 2001.

MATSUDO, S.M. Envelhecimento, atividade física e saúde. **Boletim do Instituto de Saúde Envelhecimento & Saúde**, n. 47, p. 76-79, 2009.

MATTSON, M.P.; KELLER, J.N.; BEGLEY, J.G. Evidence for synaptic apoptosis. **Experimental Neurology Journal**, v. 153, n. 1, p. 35-48, 1998.

MAZINI, M.L.; ZANELLA, A.L.; AIDAR, F.J.; DA SILVA, A.M.; SALGUEIRO, R.; DE MATOS, D.G. Atividade física e envelhecimento humano: a busca pelo envelhecimento saudável. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v. 7, n. 1, p. 97-106, 2010.

MEDEIROS, S.F.; MAITELLI, A.; NINCE, A.P. Efeitos da terapia hormonal no climatério sobre o sistema imune. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 29, n. 11, p. 593-601, 2007.

MOHAMMADALIZADEH CHARANDABI, S.; REZAEI, N.; HAKIMI, S.; MONTAZERI, A.; TAHERI, S.; TAGHINEJAD, H.; SAYEHMIRI, K. Quality of life of postclimateriol women and their spouses: a community-based study. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, v. 17, n. 3, p. 1-7, 2015.

MORA, F.; PORRAS, A. Cap. 36 Procesos involutivos del sistema nervioso *in* DELDADO, J.M.; FERRÚS, A.; MORA, F.; RUBIA, F.J. **Manual de Neurociência**. Madri: Sintesis, p. 915-927, 1998.

MOSOLE, S.; CARRARO, U.; KERN, H.; LOEFLER, S.; FRUHMANN, H.; VOGELAUER, M.; BURGGRAF, S.; MAYR, W.; KRENN, M.; PATERNOSTRO-SLUGA, T.; HAMAR, D.; CVECKA, J.; et al. Long-term high-level exercise promotes muscle reinnervation with age. **Journal Neuropathology & Experimental Neurology**, v. 73, n. 4, p. 284-294, 2014.

NAFTOLIN, F.; GARCIA-SEGURA, L.M.; HORVATH, T.L., et al., Estrogen-induced hypothalamic synaptic plasticity and pituitary sensitization in the control of the estrogen-induced gonadotrophin surge. **Reproductive Sciences**, v. 14, p. 101-16, 2007.

NAHÁS, E.A.; NETO, J.; LUCA, L.A.; TRAIMAN, P.; PONTES, A.; DALBEN, I. Efeitos da isoflavona sobre os sintomas climatéricos e o perfil lipídico na mulher em climatério. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 25, n. 5, p. 337-343, 2003.

NAHAS, E.A.; NAHAS-NETO, J.; ORSATTI, F.L.; CARVALHO, P.; OLIVEIRA, M.L.; DIAS, R. Efficacy and safety of a soy isoflavona extract in postclimatériol women: a randomized.double-blind, and placebo-controlled study. **Maturitas**,v. 58, n. 3, p. 249-58, 2007.

NASSIF, M.C.; CIMAROSTI, H.I.; ZAMIN, L.L.; SALBEGO, CR. G. Estrógeno versus isquemia cerebral: hormônio feminino como agente neuroprotetor. **Infama**,v. 17, n. ¾, p. 57-60, 2005.

OGUNRO, P.S.; BOLARINDE, A.A.; OWA, O.O.; SALAWU, A.A.; OSHODI, A.A. Antioxidant status and reproductive hormones in women during reproductive, periclimatériol and postclimatériol phase of life. **African Journal of Medicine and Medical Sciences**, v. 43, n. 1, p. 49-57, 2014.

OLIVEIRA, R.J.; FURTADO, A.C. Envelhecimento, Sistema Nervoso e o exercício físico. **Lecturas: Educación Física e Deportes** – revista digital. N.15, 1999. Disponível em: <http://www.efdeportes.com/efd15/exercic.htm>. Capturado em: maio de 2015.

OYEYEMI, A.L.; OYEYEMI, A.Y.; JIDDA, Z.A.; BABAGANA, F. Prevalence of physical activity among adults in a metropolitan Nigerian city: a cross-sectionalstudy. **Journal Epidemiology**, v. 23, n. 3, p. 169-77, 2013.

PEREIRA, M.C.; LADEIRA, A. M.; GARCIA, D.; FURLAN, M. R. **Isoflavona**.Tese, São Paulo, ano VI, n.12, p.31-59, 2º semestre, 2009.

PEREIRA, P.; SOUZA, W.A.; SIQUEIRA, V.M.; FERREIRA, B.C.; BATISTA, E.F. Influencia da isoflavona na qualidade de vida de mulheres no climatério. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v.12, n. 2, p.648-658, 2014

PEREIRA, S M. Treinamento hipertrófico, sarcopenia e climatério. **Revista Inovação Tecnológica**, v. 2, n. 2, p. 56-69, 2012.

PICCININI, G.C. **Plantas medicinais utilizadas por comunidades assistidas pelo Programa Saúde da Família, em Porto Alegre**: subsídios à introdução da fitoterapia em atenção primária em saúde. 2008. 160f. Dissertação (Doutorado em Fitotecnia – Área de concentração de Horticultura) Programa de Pós Graduação em Fitotecnia da Faculdade de Agronomia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), 2008.

PINTER, D.; ENZINGER, CH.; FAZEKA, F. Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction.**Journal ofNeurology**, PMID 25976029, 2015.

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The “Timed Up and Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 39, p. 142-8, 1991.

POLI, M.; SCHWANKE, C.; MÂNICA, I.O climatério na visão gerontológica. The menopause in the gerontologic view. **Scientia Medica**, v. 20, n. 2, p. 176-184, 2010.

POLISSENI, A.F.; CARVALHO, D.A.; POLISSENI, F.; MOURÃO, A.J.; POLISSENI, J.; FERNANDES, E.S.; GUERRA, M. Depressão e ansiedade em mulheres climatéricas: fatores associados. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 1, p. 28-34, 2009.

PRAMODKUMAR, P.; GUPTA, P.; NANAVATY, V.; SHAH, P. Insilico modeling and screening of daidein an isoflavonoid from soya to increase the binding effect against apoptosis regulator BCL-2 protein in breast cancer. **Indo American Journal of Pharm Research**, v. 4, n. 4, p. 1889-94, 2014.

RABABAH, T.M.; AWAISHEH, S.S.; AIA-TAMIMI, H.J.; BREWER, S. The hypocholesterolemic and hormone modulation effects of isoflavonas alone or co-fermented with probiotic bacteria in hypercholesterolemic rats model. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 8, p. 1-7, 2015.

RAFTERY, A.E.; LALIC, N.; GERLAND, P. Joint probabilistic projection of female and male life expectancy. **Demographic Research**, v. 30, p. 795-822, 2014.

REIS, R.W.; ARAÚJO, J.C.; VIEIRA, E.M. Hormônios sexuais estrógenos: contaminantes bioativos. **Química Nova**, v. 4, p. 817-822, 2006.

RIBEIRO, L. Os distúrbios do sono em neurologia comportamentos anormais parassônias. **Moreira Jr**, 2013, p. 594-567, 2013.

RIKLI, R. E.; JONES, C. J. Development and validation of functional fitness test for community-residing older adults. **Journal of Aging and Physical Activity**, v.7,p. 129-161, 1999.

ROSA E SILVA, A.C.J.S.; SILVA, M.F. Efeitos dos esteróides sexuais sobre o humor e a cognição. **Revista Psiquiatria Clínica**, v. 33, n. 2, p. 60-67, 2006.

ROZENFELD, S. Terapia hormonal para o climatério (TH): múltiplos interesses a considerar. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, n. 2, p. 437-442, 2007.

SALVADOR, J. Climaterio y menopausia: Epidemiología y fisiopatología. **Revista Peruana Ginecologia y Obstetrícia**, v. 54, p. 61-78, 2008.

SAMPAIO, L.F.; SILVEIRA, A.D.; RODRIGUES, A.G.; DE SIMONI, C. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. Atitude de ampliação de acesso. **Ministério de Saúde**, p. 91, 2006.

SANTOS-GALDURÓZ, R. F.; GALDURÓZ, J.C.F.; FACCO, R.L.; TUFIK, S. Effects of isoflavone on the learning and memory of women in menopause: a double-blind placebo-controlled study. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 43 p. 1123-1126, 2010.

SHAPIRA, N. Women's higher health risks in the obesogenic environment: a gender nutrition approach to metabolic dimorphism with predictive, preventive, and personalized medicine. **The EPMA Journal**, v. 4, n. 1, p. 1-12, 2013.

SHEPHARD, R.J. **Envelhecimento, atividade física e saúde**. São Paulo. Editora Phorte, p. 485, 2003.

SCHIAVON, R.; JIMÉNEZ, C. Alteraciones menstruales en la adolescencia. **Revista de Endocrinología y Nutrición**, v. 9, n. 3, p. 141-153, 2001.

SHAPIRO, S. Risk of breast cancer among user of estrogen plus progestogen and unopposed estrogen: in likelihood of bias symmetrical?. **Climacteric**, v. 18, p. 1-3, 2015.

SHURTLEFF, W.; HUANG, H.T.; AOYAGI, A. History of soybeans and soyfoods in China and Taiwan, and in Chinese cookbooks, restaurants, and in Chinese work with soybeans outside China. **Soy Info Center**, p. 1-3015, 2014.

SILVA, I.; NAFTOLIN, F. Brain health and cognitive and mood disorders in ageing women. **Best Practice & Research Clinical Obstetric and Gynaecology**, v. 27, n. 5, p. 661-72, 2013.

SILVA, R.B. **Atividade física e aptidão física em mulheres na pós-climatério**. 2004. 98f. Dissertação (Mestrado em Tocoginecologia) Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas SP, 2004.

SILVA, T.A.; JUNIOR, A.F.; PINHEIRO, M.M.; SZEJNFELD, V.L. Sarcopenia Associada ao Envelhecimento: Aspectos Etiológicos e Opções Terapêuticas. **Revista Brasileira Reumatologia**, v. 46, n.6, p. 391- 397, 2006.

SIMÕES, R.; ESPÓSITO, I.C.; PINHEIRO, M.C.; SOARES, J.M.; CHADA, E. Terapia hormonal na pós-climatério. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 12, n. 69, p. 14-20, 2013.

SMITH, T.; GILDEH, N.; HOLMES, C. The Montreal Cognitive Assessment: Validity and Utility in a Memory Clinic Setting. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 52, n. 5, 2007.

SOUZA, M.C. O envelhecimento da população brasileira e os desafios para o sector saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 2, p. 208-29, 2012.

STEINBERG, F.; MURRAY, M.; LEWIS, R.; CRAMER, M.; AMATO, P.; YOUNG, R.; BARNES, S.; KONZELMANN, K.; FISCHER, J.; ELLIS, K.; SHYPAILO, R.; FRALEY, J.; SMITH, E.; WONG, W. Clinical outcomes of a 2-y soy isoflavones supplementation in climacterial women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 93, n. 2, p. 356-67, 2011.

TAIROVA, O.S.; SOARES, D.R. Influência do exercício físico na qualidade de vida de mulheres na pós-climatério: um estudo caso-controle. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 14, n. 1, p. 135-145, 2001.

TALAROWSKA, M.; ZAJACZKOWSKA, M.; GALECKI, P. Emotional and language prosody and working memory in patients with depression. **Pol Merkur Lekarski Journal**, v. 38, n. 227, p. 269-272, 2015.

TINETTI, M.E.; WILLIAMS, T.F.; MAYEWSKI, R. Index for elderly patients based on number of chronic disabilities. **American Journal of Medicin**, v. 80, n. 3, p. 429-34, 1986.

TOLEDO, D.; BARELA, J. Diferenças sensoriais e motoras entre jovens e idosos: contribuição somatossensorial no controle postural. Sensory and motor differences between Young and older adults: somatosensory contribution to postural control, **The Brazilian Journal of Physical Therapy**, v.14, n.3, p.267-75, 2010.

TREVISAN, M.C. Efeito de treinamento com pesos sobre indicadores da composição corporal, bioquímica, plasmática e gasto energético de repouso (GER) de mulheres na pósclimatério. **Biblioteca Virtual em Saúde**, v. 79, p. 1-33, 2006.

VERAS, A.; RASSI, A.; VALENÇA, A.M.; NARDI, A.E. Prevalência de transtornos depressivos e ansiosos em uma amostra ambulatoria brasileira de mulheres no climatério. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 28, n. 2, p. 130-134, 2006.

VERSINI, A.; RAMOZ, N.; LE STRAT, Y.; SCHERAG, S.; EHRLICH, S.; BONI, C.; HINNEY, A.; HEBEBRAND, J.; ROMO, L.; GUELFI, J.; GORWOOD, P. Estrogen receptor 1 Gene (ESR1) is Associated with Restrictive Anorexia Nervosa. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, p.1818-1825, 2010.

VIEIRA, L.H.; SOARES, J.M.; NUNES, M.G.; SIMOES, R.S.; KAARI, C.; HAIDAR, M.A.; BARACA, T. Efeitos da isoflavona e dos estrogênios conjugados equinis sobre a qualidade de vida na pósclimatério. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 29, n. 5, p. 248-52, 2007.

VIGO, F.; LUBIANCA, J. N.; CORTELA, H. Progestógenos: farmacologia e uso clínico. **FEMINA**, v. 39, n. 3, p. 127-137, 2011.

VILLASECA, P. Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice. **Climacteric**, v. 15, n. 2, p.11-24, 2012.

WANG, B.J.; ZHANG, B.; LI, Z.C.; JIANG, T.; HUA, C.J.; LU, L.; LIU, X.Z.; ZHANG, D.H.; ZHANG, R.S.; WANG, X. Hormonal and reproductive factors and risk of esophageal cancer in women: a meta-analysis. **Diseases of the Esophagus Journal**, doi: 10.1111/ dote. 12349, 2015.

WEBER, M.T.; RUBIN, L.H.; MAKI, P.M. Cognition in perimenopause: the effect of transition stage. **Menopause**, v. 20, n. 5, p. 511- 17, 2013.

WECHSLER, D. WAIS –III Wechsler adult intelligence scale, Psychological Corporation, San Antonio, Manual Tex, 1997.

WECHSLER, D. WAIS III: Escala de Inteligência Wechsler para adultos: Manual. Tradução de M.C.V.M. Silva; Adaptação e padronização de uma amostra brasileira. 1ed. São Paulo: **Casa do Psicólogo**, 2004.

WOLF, O.; KIRSCHBAUM, C. Endogenous Estradiol and testosterone Levels are associated with cognitive performance in older women and men. **Hormones and Behavior**, v. 41, n. 3, p. 259-266, 2002.

YANG, T.S.; WANG, S.Y.; YANG, Y.C.; SU, CH.; LEE, F.K.; CHN, S.C.; TSENG, C.Y.; JOU, H.J.; HAUANG, J.P.; HUANG, K.E. Effects of standardized phytoestrogen on Taiwanese climatériol women. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 51, n. 2, p. 229-35, 2012.

YAZDKHASTI, M.; SIMBAR, M.; ABDI, F. Empowerment and coping strategies in menopause women: A review. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, v. 17, n. 3, p. 1-5, 2015.

ZHANG, C.; ZHU, Q.; HUA, T. Aging of cerebellar Purkinje cells. **Cell and Tissue Research**, v. 341, n. 3, p. 341-7, 2010.

ANEXOS

ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
DE RIO CLARO/
UNIVERSIDADE ESTADUAL

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ESTUDO DOS EFEITOS DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO SECO DE Glycine max SOBRE HABILIDADES COGNITIVAS, MOTRICIDADE E SINTOMAS DO CLIMATÉRIO: UM ESTUDO DUPLO CEGO

Pesquisador: Oscar Gutiérrez Huamani

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 17263113.5.0000.5465

Instituição Proponente: Instituto de Biotecnologias de Rio Claro/ Universidade Estadual Paulista -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 518.107

Data da Relatoria: 28/12/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma pesquisa em nível de doutorado a ser desenvolvida no programa de pós-graduação em Ciências da Motricidade, sob a orientação da Profa. Dra. Ruth Ferreira Santos-Galduróz.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo é verificar possíveis influências do extrato hidroalcoólico seco de Glycine max sobre as funções cognitivas, aspectos motores e sintomas do climatério em mulheres.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador, "No decorrer do processo de avaliação, há o risco da participante eventualmente sentir-se constrangida com alguma pergunta, mas a mesma terá o direito de não responde-la. Além disso, é importante destacar que a avaliação cognitiva será realizada por um profissional de psicologia habilitado e em ambiente tranquilo e individualizado. Além disso, durante a realização dos testes motores poderá existir um eventual risco de queda, estes serão minimizados, pois os mesmos serão realizados por profissionais habilitados, com conhecimentos e materiais de primeiros socorros. - No que se refere aos riscos relacionados ao extrato de Glycine max 150mg/dia (isoflavona), sabe-se que o o mesmo é um derivado de soja considerado como

Endereço: Av.24-A n.º 1515

Bairro: Bela Vista

CEP: 13.506-900

UF: SP

Município: RIO CLARO

Telefone: (19)3526-9678

Fax: (19)3534-0009

E-mail: staib@rc.unesp.br

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
DE RIO CLARO/
UNIVERSIDADE ESTADUAL



Continuação do Parecer: 518.107

suplemento alimentar nos EUA e outros países. No Brasil, é considerado um medicamento fitoterápico e a bula padronizada assinala nas advertências e precauções que "Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico. Pode ocorrer reação alérgica cruzada com o amendoim". Sendo assim, caso a participante apresente algum sintoma após a ingestão das cápsulas, a mesma deverá suspender o uso imediatamente e comunicar o pesquisador responsável. Além disso, haverá o acompanhamento quinzenal por meio de contato telefônico, perguntando sobre a ocorrência de possíveis efeitos colaterais, que serão informados ao médico (colaborador da pesquisa), para eventuais providências." Quanto aos benefícios, explicita que "os resultados permitirão no futuro prescrever doses adequadas para melhorar a qualidade de vida de mulheres no climatério".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os participantes da pesquisa serão mulheres com idade entre 45 e 65 anos distribuídas em dois grupos, sendo um controle que receberá placebo e outro experimental que receberá 150mg/dia de extrato de soja via oral (estudo duplo-cego).

Serão realizadas avaliações cognitivas, psicológicas e motoras por profissionais especializados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos de apresentação obrigatória estão adequados às diretrizes do Conselho Nacional de Saúde

Recomendações:

Cabe lembrar que, quando da conclusão da pesquisa, se envie relatório ao Comitê de Ética, por meio de formulário próprio, constante da página Do CEP-IB-CRC

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As correções solicitadas no TCLE e nas Informações Básicas da Pesquisa foram realizadas de maneira satisfatória.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av.24-A n.º 1515

Bairro: Bela Vista

CEP: 13.506-900

UF: SP

Município: RIO CLARO

Telefone: (19)3526-9678

Fax: (19)3534-0009

E-mail: staib@rc.unesp.br

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
DE RIO CLARO/
UNIVERSIDADE ESTADUAL



Continuação do Parecer: 518.107

RIO CLARO, 30 de Janeiro de 2014

Assinador por:
Rosa Maria Feteiro Cavalari
(Coordenador)

Endereço: Av.24-A n.º 1515
Bairro: Bela Vista CEP: 13.506-900
UF: SP Município: RIO CLARO
Telefone: (19)3526-9678 Fax: (19)3534-0009 E-mail: stalb@rc.unesp.br

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
DE RIO CLARO/
UNIVERSIDADE ESTADUAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DO EXTRATO DE SOJA (Glycine max) NA MOTRICIDADE, NAS FUNÇÕES COGNITIVAS E SINTOMAS DO CLIMATÉRIO: UM ESTUDO DUPLO CEGO

Pesquisador: Oscar Gutiérrez Huamaní

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 17263113.5.0000.5465

Instituição Proponente: Instituto de Biotecnologia de Rio Claro/ Universidade Estadual Paulista -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 939.500

Data da Relatoria: 19/01/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma pesquisa em nível de doutorado a ser desenvolvida no programa de pós-graduação em Ciências da Motricidade pelo aluno Oscar Gutiérrez Huamaní, sob a orientação da Profa. Dra. Ruth Ferreira Santos-Galduróz.

Objetivo da Pesquisa:

O pesquisador solicita, através de emenda, alteração no título do estudo, conforme justificativa do pesquisador a seguir "Alteração: Mudança de título de "ESTUDO DOS EFEITOS DO EXTRATO HIDRO ALCOÓLICO SECO DE Glycine max SOBRE HABILIDADES COGNITIVAS, MOTRICIDADE E SINTOMAS DO CLIMATÉRIO: UM ESTUDO DUPLO CEGO" para "EFEITOS DO EXTRATO DE SOJA (Glycine max) NA MOTRICIDADE, NAS FUNÇÕES COGNITIVAS E SINTOMAS DO CLIMATÉRIO: UM ESTUDO DUPLO CEGO". Por ocasião da qualificação, foi sugerida a mudança do título substituindo o termo "Extrato hidro alcoólico seco de Glycine max" para "Extrato de soja", uma vez que o emprego do novo termo é considerado mais claro e acessível. Além disso, foi retirada a palavra "Estudo" no início do título por se repetir ao final do mesmo"

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

não se aplica

Endereço: Av.24-A n.º 1515

Bairro: Bela Vista

CEP: 13.506-900

UF: SP

Município: RIO CLARO

Telefone: (19)3526-9678

Fax: (19)3534-0009

E-mail: cepib@rc.unesp.br

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
DE RIO CLARO/
UNIVERSIDADE ESTAUAL



Continuação do Parecer: 939.500

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

não se aplica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

não se aplica

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP referenda o parecer do relator

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Ao pesquisador cabe desenvolver o projeto conforme delineado e aprovado por este CEP, além de apresentar o relatório final.

RIO CLARO, 28 de Janeiro de 2015

Assinado por:

Débora Cristina Fonseca
(Coordenador)

Endereço: Av.24-A n.º 1515

Bairro: Bela Vista

CEP: 13.506-900

UF: SP

Município: RIO CLARO

Telefone: (19)3526-9678

Fax: (19)3534-0009

E-mail: cepib@rc.unesp.br

ANEXO B

ÍNDICE DE KUPPERMAN E BLATT

A obtenção do índice de Kupperman consiste em atribuir graus de intensidade aos sintomas listados, da seguinte forma: ausente (0), leve (1), moderado (2) e grave (3). Cada sintoma tem um coeficiente de importância, sendo 4 para sintomas vasomotores, 2 para insônia, parestesia e nervosismo e 1 para melancolia, vertigem, astenia, artralgia, cefaleia, palpitação e formigamento. Devem-se multiplicar os coeficientes de intensidade e importância de cada sintoma e somá-los posteriormente. Classificam-se os casos como:

- Leves: índice < 20;
- Moderados: índice entre 20 e 34;
- Graves: índice > 34.

Índice menopáusico de Kupperman and Blatt

Nome: _____ Código: _____

Data de início: _____ Hora: _____ Data do fim: _____ Hora: _____

Sintoma	Intensidade x coeficiente de importância				Parcial
	Ausente	Leve	Moderado	Grave	
Sintomas vasomotores	0	4	8	12	
Parestesia	0	2	4	6	
Nervosismo	0	2	4	6	
Insônia	0	2	4	6	
Melancolia	0	2	4	6	
Vertigem	0	1	2	3	
Astenia	0	1	2	3	
Artralgia	0	1	2	3	
Cefaléia	0	1	2	3	
Palpitação	0	1	2	3	
Formigamento	0	1	2	3	
TOTAL					

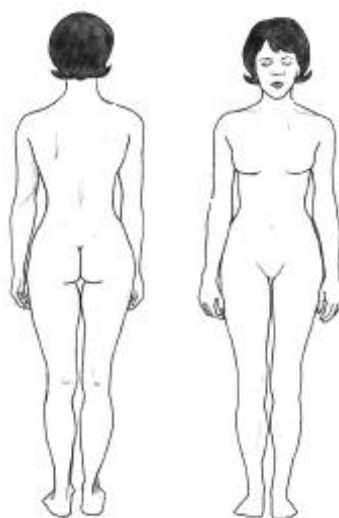
ANEXO C

Avaliação de pontos de desconforto pelo corpo baseado no artigo de BELLATO, E.; MARINI, E.; CASTOLDI, F.; BARBARETTI, N.; MATTEI, L.; BONASIA, D.E.; BLONNA, D. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Pain Research and Treatment, Turin, v. 2012, ID. 426130, 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/426130>.

A paciente assinala os desconfortos utilizando a Escala Analógica (de 10 pontos para todos os itens) onde zero é nenhum e dez é muito

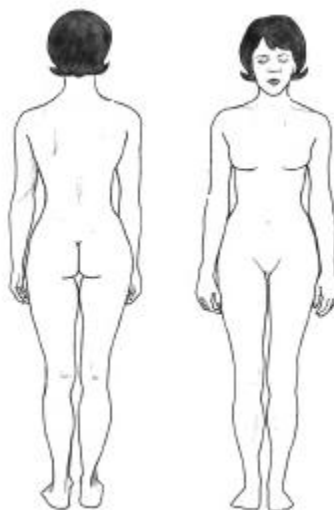
1. Dor no corpo

A voluntária deverá registrar na figura, locais onde sente dores (não assinalar articulações)



2. Dor articulares

A voluntária deverá registrar na figura, locais onde sente dores nas articulações



3. Dor ao pressionar pontos específicos

O avaliador deverá registrar na figura, locais onde a voluntária sente dor ao se pressionar (por ela mesma ou auxiliando-a se solicitar), seguindo os pontos abaixo especificados.



Relato sobre sintomas que experimentou nos últimos quinze dias:

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/12).

Eu, Oscar Gutiérrez Huamaní, CPF 235.699.538-23, aluno do Curso de Pós-Graduação pelo Programa de Ciências da Motricidade Humana, tendo como orientadora a Prof^a. Dr^a. Ruth Ferreira Santos-Galduróz, convido a senhora para participar da pesquisa “Estudo dos efeitos do extrato Hidro alcoólico seco de *Glycine max* sobre habilidades cognitivas, motricidade e sintomas do climatério: um estudo duplo cego” que tem como objetivo verificar possíveis influências do extrato seco de soja (*Glycine max*) (150mg de Isoflavona por dia) sobre funções cognitivas, motricidade (movimento), sintomas do climatério (período que envolve o climatério) em mulheres. O desenvolvimento desta pesquisa é importante para analisar estratégias que atenuem os sintomas do climatério, bem como verificar associações com funções cognitivas e motricidade (movimento), sendo esperado que esses fatores beneficiem a qualidade de vida da mulher.

Caso a senhora aceite participar desta pesquisa, o pesquisador poderá integrar a senhora ao Grupo Isoflavona (que receberá o extrato seco de soja) ou ao Grupo Controle (que receberá placebo, ou seja, uma substância sem nenhum efeito). A senhora responderá a 11 questionários, sendo que destes, 7 são relacionados a aspectos cognitivos e dados pessoais, 1 de avaliação de pontos de desconforto, 1 para os sintomas do climatério, 1 para atitude de aceitação e frequência de consumo de soja, e 1 para verificar sintomas depressivos. A senhora também será submetida a uma bateria de teste motores para avaliar a motricidade (movimento). Todas as avaliações serão realizadas nas dependências do Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento (LAFE), na UNESP de Rio Claro. A senhora terá que ingerir por 12 semanas uma cápsula ao dia e o controle será feito semanalmente por meio da ficha de monitoramento. Também serão monitoradas suas atividades físicas durante uma semana, por meio de um acelerômetro (aparelho que serve para medir a atividade física das pessoas) e não apresenta riscos em pessoas que não utilizem marcapasso.

No decorrer do processo de avaliação, há o risco de a senhora eventualmente sentir-se constrangida com alguma pergunta, mas terá o direito de não respondê-la.

Além disso, a avaliação cognitiva será realizada por um profissional de psicologia habilitado e em ambiente tranquilo e individualizado. O eventual risco de queda nos testes motores é pequeno e será minimizado, pois os mesmos serão realizados por profissionais habilitados, com conhecimentos e materiais de primeiros socorros.

O extrato de *Glycine max* 150mg/dia (isoflavona) é um derivado de soja considerado como suplemento alimentar nos EUA e outros países. No Brasil, é considerado medicamento fitoterápico e a bula padronizada assinala nas advertências e precauções que “Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico. Pode ocorrer reação alérgica cruzada com o amendoim”. Assim sendo, se a senhora apresentar algum sintoma após o uso das cápsulas, deve suspender o uso imediatamente e comunicar ao pesquisador. Além disso, haverá o acompanhamento quinzenal por meio de contato telefônico, perguntando sobre a ocorrência de possíveis efeitos colaterais, que serão informados ao médico (colaborador da pesquisa), para eventuais providências.

Como benefício direto, a senhora poderá saber como está seu estado cognitivo e motor. Além disso, estará ajudando a aumentar o conhecimento nesta área e, conseqüentemente, beneficiar outras mulheres. As avaliações não representarão custo financeiro para a senhora, tampouco haverá ressarcimento de despesas.

A senhora poderá se recusar ou interromper a participação no estudo sem qualquer penalização, bem como lhe serão dados todos os esclarecimentos que desejar em qualquer momento da pesquisa. Os resultados serão utilizados somente para fins de pesquisa e publicados em revistas e congressos nacionais e internacionais, sendo que sua identidade será mantida em sigilo.

O pesquisador estará disponível para quaisquer esclarecimentos antes, durante ou até mesmo após o encerramento desta pesquisa, por meio dos telefones (19) 3526-4312 ou (19) 999464672 e, se necessário, pelo telefone 3526-9678 (CEP IB/UNESP/Rio Claro).

Se a senhora se sentir suficientemente esclarecida sobre esta pesquisa, seus objetivos, eventuais riscos e benefícios, convido-a a assinar este Termo em duas vias, sendo que uma ficará com a senhora e outra com o pesquisador responsável.

Rio Claro, / / 20__

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura do sujeito da

DADOS SOBRE A PESQUISA:

Título do Projeto: **Estudo dos efeitos do extrato Hidro alcoólico Seco de *Glycine max* sobre habilidades cognitivas, motricidade e sintomas do climatério: um estudo duplo cego.**

Pesquisador Responsável : Oscar Gutiérrez Huamaní.

Cargo/função : Doutorando

Instituição : Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – Campus de Rio Claro.

Endereço : Av. 24 A 1515 Bela Vista – LAFE / UNESP

Dados para Contato : fone (19) 99464672 e-mail: gutyo1@yahoo.com

Orientadora : Ruth Ferreira Santos-Galduroz, Profa. Dra. da Universidade Federal do ABC e credenciada no Programa de Pós-graduação em Ciências da Motricidade

Instituição : Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – Campus de Rio Claro.

Endereço : Av. 24- A 1515 Bela Vista – LAFE / UNESP

Dados para Contato: fone(19) 3526-4312 e-mail: ruthfsantos@gmail.com

Dados sobre o sujeito da Pesquisa:

Nome: _____

Documento de Identidade: _____

Sexo: _____ Data de Nascimento: ____ / ____ / _____

Endereço: _____

Telefone para contato: _____

Visto:

Profa. Dra. Ruth Ferreira Santos-Galduroz

Orientadora

APÊNDICE B

Comparación por IMC no momento pre

Mann-Whitney U Test (banco para análise do efeito do IMC) By variable Classificação IMC para análise Marked tests are significant at $p < ,05000$ Valid N eutroficoe sobrepes 20 e Obesidade 9

	Rank Sum- Branca	Rank sum Negra e parda	U	Z	p-value	Z-adjusted	p-value	2*1sided-exact p
Banco de Wells	318,50	87,50	42,50	2,09	0,03	2,09	0,03	0,03
Vertigem	236,00	199,00	26,00	-2,99	0,00	-3,32	0,00	0,00
Artralgia	251,50	183,50	41,50	-2,26	0,02	-2,34	0,01	0,02
Dor não articular	257,00	178,00	47,00	-2,00	0,04	-2,02	0,04	0,04

Faixa de tempo do climatério de 0 a 3 anos e >4 anos

Mann-Whitney U Test (banco para análise do efeito do IMC) By variable faixa temp meno p/ análise Marked tests are significant at $p < ,05000$ Valid N >4 anos 12 e de 0-3 anos 17

Variável	Rank Sum- Branca	Rank sum Negra e parda	U	Z	p-value	Z-adjusted	p-value	2*1sided-exact p
Artralgia	134,00	301,00	56,00	-2,01	0,04	-2,08	0,03	0,04
Dor não articular	111,00	324,00	33,00	-3,03	0,00	-3,06	0,00	0,00
Dor ao pressionar	120,00	315,00	42,00	-2,63	0,00	-2,65	0,00	0,00

T- teste 0-3 e >4 anos

	Value	f	p	N	N	Std. B	Std. N	F-ratio-variances	Variances
Dor nao articular	2,40	27	0,02	12	17	3.43	23,06	45.14	0,00

Comparação de grupos <50 e >50 anos

Mann-Whitney U Test (Banco por idade ate 50 e maior de 50) By variable Idade 1=50 2>50 Marked tests are significant at $p < ,05000$ Valid N Grupo <50 22 e Grupo >50 7

Variável	Rank Sum-Branca	Rank sum Negra e parda	U	Z	p-value	Z-adjusted	p-value	2*1sided-exact p
Força Membros Inferiores	379,50	55,50	27,50	2,49	0,01	2,51	0,01	0,00

Comparação de grupos Placebo e Isoflavona

Mann-Whitney U Test (banco para analise do efeito do IMC) By variable Grupo Marked tests are significant at $p < ,05000$ Valid N Controle 15 e Isoflavona N 14

Variável	Rank Sum-Branca	Rank sum Negra e parda	U	Z	p-value	Z-adjusted	p-value	2*1sided-exact p
Símbolos Acertos	277,00	158,00	53,00	2,24	0,02	2,25	0,02	0,02
Símbolos Erros	170,00	265,00	50,00	-2,37	0,01	-2,57	0,01	0,01