

LÚCIA HELENA LAPRANO VIEIRA<sup>1</sup>  
JOSÉ MARIA SOARES JÚNIOR<sup>2</sup>  
MÁRCIA GASPAS NUNES<sup>3</sup>  
RICARDO SANTOS SIMÕES<sup>4</sup>  
CRISTINA KAARI<sup>5</sup>  
MAURO ABI HAIDAR<sup>6</sup>  
EDMUND CHADA BARACAT<sup>7</sup>

# Efeitos da isoflavona e dos estrogênios conjugados eqüinos sobre a qualidade de vida na pós-menopausa

*Effects of isoflavone and conjugated equine estrogen on the postmenopausal quality of life*

## Artigos originais

### Palavras-chaves

Pós-menopausa/efeitos de drogas  
Isoflavona/uso terapêutico  
Estrogênios  
Qualidade de vida  
Questionários  
Terapia de reposição hormonal

### Keywords

Postmenopause/drug effects  
Isoflavone/therapeutic use  
Estrogen  
Quality of life  
Questionnaire  
Hormone replacement therapy

## Resumo

**OBJETIVO:** analisar os efeitos da isoflavona e do estrogênio sobre a qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa. **MÉTODOS:** realizou-se estudo randomizado, duplo-cego, com 79 pacientes, amenorréia de 12 meses, idade superior a 40 anos e índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup>. As mulheres foram aleatoriamente divididas em dois grupos de tratamento: GECP recebeu duas cápsulas, via oral, de 12/12 horas, uma contendo 0,625 mg de estrogênios conjugados eqüinos e, a outra, placebo (n=33); GECS recebeu duas cápsulas de 150 mg de extrato de soja, com 60 mg de isoflavonas cada (n=32), por seis meses. O Questionário de Qualidade de Vida Específico para Menopausa foi empregado antes e após um, três e seis meses de tratamento. Os parâmetros do risco de câncer ginecológico foram avaliados. Para análise dos dados, aplicaram-se os testes de ANOVA e de Tukey. **RESULTADOS:** quanto aos parâmetros vasomotores, houve redução nos valores após seis meses de tratamento, 1,6±0,8 e 2,4±1,6, em relação aos valores antes da terapia, 4,0±2,2 e 4,2±2,3, respectivamente, nos GECP e GECS. Os aspectos psicossociais mostraram diminuição dos valores após seis meses de terapia, 2,5±1,2 e 2,9±1,4, em relação aos valores antes da terapia, 3,6±1,6 e 4,1±1,9, respectivamente, nos GECP e GECS. De forma semelhante ocorre no aspecto físico e nos sintomas sexuais. **CONCLUSÕES:** as isoflavonas agem positivamente na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa, semelhantemente aos estrogênios conjugados eqüinos.

## Abstract

**PURPOSE:** to analyze the isoflavone and estrogen effects on the postmenopausal quality of life. **METHODS:** this is a randomized and double-blind study with 79 postmenopausal patients, 12 months of amenorrhea, 40 years old or more and body mass index (BMI) above 30 kg/m<sup>2</sup>. The participants were randomly divided into two treatment groups: GECP received orally two capsules, every 12 hours, one contained 0.625 mg conjugated equine estrogen and another placebo (n=33); GECS received two capsules of 150 mg extract of soy, with 60 mg isoflavone (n=32). Both treatments were administered for six months. The Quality Menopause Specific Questionnaire of Life was applied before and after one, three and six months of treatment. The parameters of gynecological cancer risk were evaluated. ANOVA and the Tukey test were used for data analysis. **RESULTS:** there was a reduction in the values of the vasomotor parameters after six months of treatment, 1.6±0.8 and 2.4±1.6, compared to before therapy, 4.0±2.2 and 4.2±2.3 in GECP and GECS, respectively. The psychological aspects showed reduction in values after six months of therapy, 2.5±1.2 and 2.9±1.4, compared to before treatment, 3.6±1.6 and 4.1±1.9 in GECP and GECS, respectively. Similar results were obtained on the physical aspects and in the sexual symptoms. **CONCLUSIONS:** isoflavones may positively act on life quality of postmenopausal women. This effect was similar to conjugated equine estrogen.

### Correspondência:

José Maria Soares Júnior  
Rua Sena Madureira 1245, apto. 11 – CEP 04021-051  
Fone (11) 5576-4268 – Fax (11) 5576-4271  
E-mail: jsoares415@hotmail.com

### Recebido

04/01/2006

### Aceito com modificações

26/03/2007

<sup>1</sup> Psicóloga Clínica, Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Professor Adjunto da Disciplina de Endocrinologia Ginecológica do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Residente do Departamento de Ginecologia e de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>6</sup> Professor Livre Docente e Chefe da Disciplina de Endocrinologia Ginecológica do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>7</sup> Professor Titular da Disciplina de Endocrinologia Ginecológica do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil; Professor Titular do Departamento de Obstetrícia e de Ginecologia da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

## Introdução

O climatério se caracteriza pela redução gradativa da produção dos hormônios esteróides, principalmente estrogênio e progesterona, pelos ovários, e os ciclos menstruais vão se tornando irregulares, até cessarem completamente<sup>1</sup>.

O estrogênio é o importante hormônio para o organismo feminino, exercendo efeitos em múltiplos tecidos e órgãos. As conseqüências da deficiência de estrogênio podem propiciar sintomas desagradáveis que implicariam mudanças na qualidade de vida<sup>2</sup>. Os sintomas mais freqüentes são os vasomotores, e incluem ondas de calor, suores noturnos, palpitações, cefaléias. Sintomas psicológicos também podem ocorrer, e incluem depressão, irritabilidade, fadiga e perda de libido<sup>1</sup>.

Em relação ao componente psicológico, no período da transição menopausal e pós-menopausa, pode haver modificações, em graus variáveis e em maior ou menor porcentagem, seja pelo fato de ser uma fase de transição ou pelo aparecimento de alterações orgânicas próprias desta fase<sup>3</sup>.

Além disso, os problemas de ordem socioeconômica e cultural podem acentuar negativamente as alterações psíquicas durante este período<sup>3</sup>. Em síntese, todas estas alterações aliadas às repercussões do hipoestrogenismo levariam à redução da qualidade de vida das mulheres na transição menopausal e na pós-menopausa<sup>4</sup>.

A saúde e a avaliação da qualidade de vida da mulher na pós-menopausa passam a ser parte integrante de qualquer tentativa de avaliar o impacto de uma intervenção médica e suas repercussões futuras. Além disso, é ainda importante para o planejamento de medidas ou intervenções em saúde pública<sup>5</sup>. Diversos instrumentos ou índices têm sido propostos e utilizados com a finalidade de avaliar a qualidade de vida de pacientes com as mais diversas doenças<sup>6</sup>.

Dentre esses instrumentos, podemos citar o questionário Menopause-Specific Quality of Life (MENQOL). Originalmente foi construído com 29 questões e depois acrescido de três perguntas para fazê-lo mais apropriado para o uso ao testar o efeito de uma intervenção, passando a ser então denominado de "The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire" – Intervention (MENQOL). As questões do MENQOL são divididas em quatro domínios: vasomotor, psicossocial, físico e sexual, além de uma questão de qualidade de vida geral. Foi construído em 1996, visando a desenvolver um questionário de qualidade de vida sob condições específicas para a menopausa, levando em consideração as experiências qualitativas das mulheres, e não simplesmente o julgamento clínico<sup>7</sup>.

A terapia estrogênica é muito empregada na sintomatologia vasomotora e nas repercussões genitais do hipoestrogenismo. Por estes motivos, pode melhorar a qualidade de vida da mulher na pós-menopausa<sup>8</sup>. Contudo, há ainda controvérsias sobre seus efeitos hormonais na qualidade de vida<sup>9</sup>. Por estas razões, vários autores estão procurando outras opções terapêuticas, entre elas, os fitoestrogênios.

Os fitoestrôgenos constituem um grupo de substâncias encontradas em plantas e que têm atividades semelhantes às dos estrogênios<sup>10</sup>. Alguns estudos mostram que as isoflavonas, principalmente a genisteína e a daidzeína, melhoram os sintomas vasomotores<sup>11,12</sup>.

Devido ao crescente interesse pelos efeitos das isoflavonas, o presente estudo se propôs a analisar os efeitos do extrato concentrado de soja enriquecido com isoflavonas e dos estrogênios conjugados eqüinos, durante seis meses, na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa.

## Métodos

O grupo de estudo foi constituído por mulheres na pós-menopausa assistidas no Setor de Climatério, da Disciplina de Endocrinologia Ginecológica, do Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM), no período de outubro de 2002 a novembro de 2003. O diagnóstico de menopausa foi baseado nos dados clínicos, ou seja, amenorréia de pelo menos 12 meses, confirmado pela elevação da gonadotrofina folículo-estimulante (FSH > 40 mUI/mL) e baixos valores de estrogênio ( $E_2$  < 20 ng/dL). As pacientes que preencheram este critério, que não estavam em tratamento hormonal prévio por seis meses e não fizeram uso de herbas ou dieta rica em alimentos à base de soja, foram selecionadas para entrar neste estudo. Não foram incluídas pacientes com idade inferior a 40 anos, índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup> ou contra-indicação para terapia estrogênica. Excluíram-se ainda pacientes com obstipação crônica ou outros distúrbios intestinais que podem interferir com absorção dos fármacos. Incluímos 79 pacientes em estudo duplo-cego, randomizado, com duração de seis meses de tratamento. Todas as pacientes foram orientadas sobre possíveis efeitos colaterais e concordaram em participar deste estudo por meio de consentimento escrito em documento formulado e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da UNIFESP – Hospital São Paulo.

As pacientes foram randomizadas (a escolha do tratamento foi determinada por programa de computador gerador de números randomizados, e, apenas após o tér-

mino do estudo, os pesquisadores souberam a qual grupo pertencia a paciente), divididas em dois grupos: GECP recebeu duas cápsulas, por via oral, a cada 12 horas, uma contendo 0,625 mg de estrogênios conjugados equínos e a outra, placebo (n=33 pacientes); GECS recebeu cápsulas de 150 mg de extrato concentrado de soja (60 mg de isoflavonas – S40/A – Laboratório Aché Ltda.) cada, por via oral, de 12 em 12 horas (n=32 pacientes). Todas fizeram uso de medicação, continuamente, por seis meses. As cápsulas tinham a cor verde, sendo impossível ao pesquisador e à paciente distinguir qual era a substância em estudo. Todas as pacientes estudadas realizaram os exames de rotina para prevenção de câncer ginecológico (citologia oncótica cervicovaginal e mamografia), cujos resultados não serão discutidos neste trabalho. Após o exame físico, que foi efetuado em intervalos de quatro semanas, registraram-se os valores do peso e da altura e calculou-se o IMC antes e após o tratamento. Além disso, foram pesquisadas informações sobre a idade, peso e altura, idade e tempo de menopausa e raça (Tabela 1).

O principal instrumento da pesquisa foi o Questionário Específico sobre a Menopausa e Qualidade de

Vida (MENQOL). Este questionário foi elaborado para ser auto-administrável, pessoalmente ou via correio. É composto por 32 itens divididos em quatro domínios, a saber: vasomotor, psicossocial, físico e sexual. O critério de pontuação foi conforme as respostas: não ou sim. Este classificado em escala de seis pontos, desde nada perturbada até extremamente perturbada<sup>7</sup>.

As questões foram respondidas antes do início e após o primeiro, terceiro e sexto mês de tratamento.

Na avaliação por domínios e também na avaliação global do MENQOL, levou-se em conta que quanto menor a pontuação final, tanto melhor a qualidade de vida da paciente.

Inicialmente calculamos o tamanho amostral com auxílio do programa computacional. Fixou-se o erro alfa em 5% e o erro beta em 20%. O número mínimo calculado foi de 68. Para a comparação estatística avaliar as possíveis diferenças existentes entre os dois grupos – estrogênio e isoflavona – ao longo das visitas, empregaram-se testes paramétricos de análise de variância (ANOVA) de dois fatores (grupos e visita). Consideraram-se as visitas: basal (pré-tratamento), visita 3 (um mês), visita 5 (três meses) e visita 8 (seis meses) de tratamento, sendo visita um fator de medidas repetidas. Quando necessário, foram complementados pelo teste de Tukey de comparações múltiplas. Toda a análise estatística dos dados foi feita com o programa The SAS System for Windows versão 6.11 (SAS Institute Inc., USA). O nível de significância para a rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em 0,05 ou 5% ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 1 - Informações epidemiológicas e clínicas das pacientes.**

|                               | GECP<br>(estrogênio+placebo, n=33) | GECS<br>(isoflavona, n=32) |
|-------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| Idade (anos)*                 | 53,4±5,3                           | 53,9±4,9                   |
| Peso (kg)*                    | 60,8±9,1                           | 61,9±9,9                   |
| Altura (cm)*                  | 1,54±0,1                           | 1,54±0,1                   |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )**    | 25,5±3,5                           | 25,8±3,1                   |
| Idade da menopausa (anos)*    | 46,9±5,3                           | 48,6±4,4                   |
| Tempo após menopausa (anos)** | 6,4±2,8                            | 5,2±3,0                    |
| Raça (%)***                   |                                    |                            |
| Caucasiana                    | 25 (75,1)                          | 19 (59,4)                  |
| Não caucasiana                | 8 (24,2)                           | 13 (40,6)                  |

GECP=estrogênios conjugados equínos (0,625 mg), placebo a cada 12 horas; GECS=extrato concentrado de soja (150 mg); IMC=índice de massa corporal.

\*Teste t-Student; \*\*teste da soma de postos de Wilcoxon; \*\*\*teste  $\chi^2$ .

**Tabela 2 - Média de pontuação do questionário MENQOL, nos dois grupos, antes e após o tratamento.**

| Domínios      | Grupos | Visitas |       |         |         |
|---------------|--------|---------|-------|---------|---------|
|               |        | basal   | 1 mês | 3 meses | 6 meses |
| Vasomotor     | GECP   | 4,0     | 2,7*  | 1,7*    | 1,6*    |
|               | GECS   | 4,2     | 3,6*  | 2,7*+   | 2,4*    |
| Psicossociais | GECP   | 3,6     | 3,2*  | 3,1     | 2,5*    |
|               | GECS   | 4,1     | 3,6*  | 3,3     | 2,9*    |
| Físicos       | GECP   | 3,7     | 2,8*  | 2,8     | 2,5*    |
|               | GECS   | 3,7     | 3,0*  | 2,7     | 2,5*    |
| Sexuais       | GECP   | 3,9     | 3,2*  | 2,4*    | 2,3*    |
|               | GECS   | 3,2     | 2,6*  | 1,9*    | 1,9*    |

GECP=estrogênios conjugados equínos (0,625 mg), placebo a cada 12 horas; GECS=extrato concentrado de soja (150 mg).

\* $p < 0,05$ , significante quando comparado ao basal (pré-tratamento) em ambos os grupos; \*+ $p < 0,05$ , significante quando comparado ao grupo estrogênio na correspondente visita; teste ANOVA para medidas repetidas, teste de múltiplas comparações de Tukey.

## Resultados

Para a avaliação das características sociodemográficas e clínicas das pacientes participantes do estudo, no início do tratamento, não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, demonstrando que eles eram semelhantes no pré-tratamento (Tabela 1).

Quanto à avaliação entre os grupos ao longo das visitas, mostra que houve melhora significativa da qualidade de vida nas mulheres que receberam estrogênio conjugados equínos em todas as dimensões do questionário MENQOL, durante os seis meses de tratamento. No grupo que recebeu extrato de soja enriquecido com isoflavonas, houve melhora significativa da qualidade de vida em todas as dimensões do questionário MENQOL, durante os seis meses de tratamento. Contudo, na dimensão sintomas vasomotores, houve melhora superior no grupo GECP (1,7;  $p < 0,05$ ) em comparação ao grupo GECS (2,7;  $p < 0,05$ ) no terceiro mês de tratamento. Após este período, os efeitos avaliados foram semelhantes aos dois tipos de tratamentos (Tabela 2).

Como a resposta ao questionário é subjetiva, decidiu-se separar todas as pacientes em apenas duas categorias: as que apresentaram melhora e as que não apresentaram melhora ao longo do tratamento, em cada questão. Considerou-se como melhora efetiva uma redução da pontuação final do questionário. Na avaliação global do MENQOL, após o período de tratamento, observou-se melhora em ambos os tratamentos, na comparação entre os dois grupos.

## Discussão

O climatério representa uma fase da vida em que as mulheres sofrem transformações físicas, emocionais e hormonais<sup>1</sup>. Estas podem ter repercussões negativas na qualidade de vida. Deve-se ressaltar que os sintomas vasomotores e urogenitais interferem nas relações sociais e familiares, inclusive no convívio sexual do casal<sup>3,5</sup>. A terapia hormonal pode aliviar esses sintomas e melhorar a qualidade de vida<sup>5</sup>. No nosso trabalho, identificamos melhora da qualidade de vida com o uso de isoflavonas. Contudo, há autores que questionam os efeitos da isoflavona na distribuição de lipídeos, massa óssea e sintomas climatéricos<sup>13</sup>. Salienta-se que a comparação entre os trabalhos da literatura é complexa, visto que existem várias formas de extração da isoflavona, bem como formulações com diferentes porcentagens de isoflavona<sup>14</sup>. Além de fatores objetivos, como as alterações corpóreas, que podem influenciar a qualidade de vida da mulher após a menopausa, há elementos subjetivos que são mais difíceis de avaliar e quantificar, como por exemplo, os sintomas vasomotores, físicos, psicossociais e sexuais. Por este motivo, alguns autores desenvolveram instrumentos específicos, como os questionários para avaliar a qualidade de vida<sup>7</sup>. Dentre estes, salienta-se o MENQOL<sup>7</sup>.

Deve-se ressaltar que o MENQOL foi utilizado por Gelfand et al.<sup>15</sup> para aquilatar a qualidade de vida em mulheres na pós-menopausa em uso de terapia estroprogestativa. Esses autores concluíram que hou-

ve melhoria dos fogachos e também da qualidade de vida após o tratamento, sendo este efeito superior ao detectado com o placebo.

Assim, neste estudo compararam-se os efeitos dos estrogênios com as isoflavonas contidas no extrato de soja na qualidade de vida, visto que já há trabalhos mostrando os benefícios desta terapia sobre os sintomas vasomotores<sup>11,12,16,17</sup>.

Kok et al.<sup>18</sup> avaliaram os efeitos da proteína de soja contendo isoflavonas na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa, após um ano de tratamento. Foram utilizados os questionários “Short Form (SF-36)”, “The Questionnaire on Life Satisfaction Modules (GLS)” e “Geriatric Depression Scale (GDS)”. Os autores mostraram que o tratamento com proteína de soja contendo isoflavonas não melhorava a qualidade de vida. Ressalta-se ainda que os próprios autores questionaram os resultados, visto que a faixa etária das participantes era muito elevada (60 a 75 anos), com longo tempo na pós-menopausa (média de 18,5 anos) e poucos sintomas vasomotores. Salienta-se ainda, que nosso estudo usou o questionário MENQOL, que é específico para avaliar a qualidade de vida na pós-menopausa. Talvez estes aspectos justifiquem a discordância de efeito das isoflavonas sobre a qualidade de vida.

Os dados obtidos nesta pesquisa demonstraram haver melhoria da qualidade de vida entre as mulheres que usaram extrato concentrado de soja enriquecido com isoflavonas de modo similar às que receberam estrogênio, quando analisadas pelo Questionário Específico de Qualidade de Vida na Menopausa, durante o período de seis meses de tratamento. Portanto, nossos resultados sugerem que as isoflavonas podem interferir positivamente na qualidade de vida. Estes efeitos são, porém, inferiores aos do estrogênio nos primeiros três meses, mas tornam-se semelhantes no final de seis meses de estudo. Deve-se ressaltar que foram as questões relacionadas com os sintomas vasomotores que mais influenciaram na melhoria da qualidade de vida das mulheres que usaram isoflavonas.

## Referências

1. Baracat EC, Lima GR. Guia de ginecologia. São Paulo: Manole; 2005. p. 339-43. (Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar).
2. Demetrio FN, Vieira Filho AHG. Efeito da terapia de reposição estrogênica no humor em mulheres menopausadas. *Rev Psiquiatr Clín (São Paulo)*. 2001;28(2):72-88.
3. Pitelli JB. Sexualidade no climatério influências psicológicas e socioculturais. *Rev Bras Sex Hum*. 1997;8(2):238-53.
4. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, Gramegna G, Tacla X, Aracena B, et al. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas*. 2000;34(1):17-23.
5. Zahar SEV, Aldrighi JM, Tostes MA, Russomano F, Zahar LO. Avaliação de qualidade de vida na menopausa. *Reprod Clim*. 2001;16(3):163-6.
6. Guyatt GH, Naylor CD, Juniper E, Heyland DK, Jaeschke R, Cook DJ. User's guides to the medical literature. XII. How to

- use articles about health-related quality of life. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1997;277(15):1232-7.
7. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, van Maris B, Ross A, Franssen E, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas*. 1996;24(3):1161-75.
  8. Derman RJ, Dawood MY, Stone S. Quality of life during sequential hormone replacement therapy – a placebo-controlled study. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1995;40(2):73-8.
  9. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Mansn JE, Patterson RE, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1839-54.
  10. Chiechi KM. Dietary phytoestrogens in the prevention of long-term postmenopausal diseases. *Int J Gynecol Obstet*. 1999;67(1):39-40.
  11. Kaari C, Haidar MA, Soares Júnior JM, Nunes MG, Quadros LG, Kemp C, et al. Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas*. 2006;53(1):49-58.
  12. Han KK, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Ginecol*. 2002;99(3):389-94.
  13. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M, et al. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;113(7):1034-44.
  14. Vergne S, Titier K, Bernard V, Asselineau J, Durand M, Lamothe V, et al. Bioavailability and urinary excretion of isoflavones in humans: effects of soy-based supplements formulation and equal production. *J Pharm Biomed Anal*. 2007;43(4):1488-94.
  15. Gelfand MM, Moreau M, Ayotte NJ, Hilditch JR, Wong BA, Lau CY. Bioavailability and urinary excretion of isoflavones in humans: effects of soy-based supplements formulation and equal production: a placebo-controlled study. *Menopause*. 2003;10(1):29-36.
  16. Burke GL, Legault C, Anthony M, Bland DR, Morgan TM, Naughton MJ, et al. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. *Menopause*. 2003;10(2):147-53.
  17. Nahas EP, Nahas Neto J, De Luca L, Traiman P, Pontes A, Dalben I. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2004;48(4):372-80.
  18. Kok L, Kreijkamp-Kaspers S, Grobbee DE, Lampe JW, van der Schouw YT. A randomized, placebo-controlled trial on the effects of soy protein containing isoflavones on quality of life in postmenopausal women. *Menopause*. 2005;12(1):56-62.