

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

JULIENE GONÇALVES COSTA

**A SUPLEMENTAÇÃO DE ISOFLAVONA NÃO POTENCIALIZA OS EFEITOS DO
EXERCÍCIO FÍSICO NA REDUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL E SINTOMATOLOGIA
CLIMATÉRICA: ENSAIO CLÍNICO, CONTROLADO, RANDOMIZADO E DUPLO CEGO**

UBERLÂNDIA

2017

JULIENE GONÇALVES COSTA

**A SUPLEMENTAÇÃO DE ISOFLAVONA NÃO POTENCIALIZA OS EFEITOS DO
EXERCÍCIO FÍSICO NA REDUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL E SINTOMATOLOGIA
CLIMATÉRICA: ENSAIO CLÍNICO, CONTROLADO, RANDOMIZADO E DUPLO CEGO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Morais Puga

UBERLÂNDIA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

- C837s
2017 Costa, Juliene Gonçalves, 1990
 A Suplementação de isoflavona não potencializa os efeitos do
 exercício físico na redução da pressão arterial e sintomatologia
 climatérica: ensaio clínico, controlado, randomizado e duplo cego /
 Juliane Gonçalves Costa. - 2017.
 70 p. : il.
- Orientador: Guilherme Morais Puga.
 Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
 Inclui bibliografia.
1. Ciências Médicas - Teses. 2. Hormônios esteroidianos - Teses. 3.
 Climatério - Teses. 4. Menopausa - Teses. I. Puga, Guilherme Morais. II.
 Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em
 Ciências da Saúde. III. Título.

JULIENE GONÇALVES COSTA

A suplementação de isoflavona não potencializa os efeitos do exercício físico na redução de pressão arterial e sintomatologia climatérica: ensaio clínico, controlado, randomizado e duplo cego.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Uberlândia, 23 de Fevereiro de 2017.

Presidente da banca (orientador): Prof. Dr. Guilherme Morais Puga

Titular: Profa. Dra. Hanna Karen Moreira Antunes

Instituição: Universidade Federal de São Paulo

Titular: Prof. Dra. Cibele Aparecida Crispim

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

*A meus pais por todo amor e incentivo
à minha formação profissional.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me iluminar e me dar força durante todo esse caminho, por me abençoar com essa oportunidade e por colocar em minha vida tantas pessoas maravilhosas que contribuíram para que esse trabalho fosse realizado. Obrigado pelos desafios que me possibilitaram crescer e aprender.

À Universidade Federal de Uberlândia e a Faculdade de Medicina, através do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde pela oportunidade de realizar este projeto. À Faculdade de Educação Física, por possibilitar a execução deste trabalho e a minha formação como profissional de Educação Física .

Sem conter as palavras agradeço ao meu Orientador Prof. Dr. Guilherme Moraes Puga, por confiar e acreditar no meu trabalho, por todo o conhecimento compartilhado, pelo exemplo como pessoa e profissional. Por me aceitar como sua orientanda há quatro anos, da graduação ao mestrado e por tornar tudo isso possível com paciência e sabedoria.

A meus pais, Euler e Dorotea, que abriram mão muitas vezes de seus sonhos e não mediram esforços para que eu pudesse seguir os meus. Obrigado pelo amor incondicional que sempre me guiou nos momentos difíceis, pela paciência e compreensão que apesar da distância física, sempre serão meu porto seguro e a minha certeza de conforto.

Aos meus irmãos, Junice e Paul, Euler e Lais, meus mais verdadeiros amigos. Obrigado por sempre se preocuparem comigo! Obrigado pelo maior e melhor presente que vocês poderiam me dar: Laurinha e Maria Vitória, que por elas, tento ser o melhor exemplo, a melhor pessoa e madrinha.

Agradeço imensamente a minha família pelas orações e apesar da distância, sempre estão presentes em pensamento e em ligações. Obrigado aos meus avós e padrinhos, pelo amor de sempre, a minha Tia Marisa por me incentivar na realização do Mestrado e ser também um exemplo na vida acadêmica. Obrigado Sara por dividir comigo como amiga e prima o sonho e as experiências do mestrado.

Agradeço a todos do Laboratório de Fisiologia Cardiorrespiratório e Metabólico (LAFICAM) que me ajudaram em todo o processo, especialmente a Ana e o Igor pelo enorme e incansável apoio e amizade em todo o processo. A Jessica pela parceira e por compartilharmos o aprendizado durante esses dois anos e a Priscila pela amizade e companheirismo desde o dia em que nos conhecemos. Agradeço a Liga de Ciências do exercício e da Saúde (LICES) por possibilitar crescimento acadêmico e pessoal.

Não poderia deixar de agradecer minhas companheiras de curso, colegas de profissão e amigas pra vida, Isadora, Lara e Sheli, que foram tão importantes para minha formação durante a graduação e ainda são minhas referências. Agradeço imensamente meu amigo/irmão Luiz Fernando por estar sempre presente e ao Paulo por sempre acreditar em mim. Essas amizades e a certeza de um ombro amigo sempre me deram forças nos momentos difíceis. Meu muito obrigado também ao Franciel por compartilhar seus conhecimentos, sua amizade e seu ouvido em tempos de coleta.

A todas as mulheres que participaram deste projeto, por todo o empenho e dedicação durante o treinamento, pela amizade que construímos, pelo apoio e compreensão da importância deste trabalho. Sem vocês isso não seria possível!

Agradeço às agências de fomento CAPES, FAPEMIG e CNPq pelo apoio financeiro.

A todos que direta ou indiretamente tornaram esse projeto possível.. meu muito obrigado!

*“Que ninguém se engane, só consigo a simplicidade através de muito trabalho e enquanto eu
tiver perguntas e não houver resposta continuarei a escrever.
Se essa história não existe, passará a existir.
Pensar é um ato. Sentir é um fato”.*
(Clarice Lispector – A hora da Estrela)

RESUMO

Introdução: Diversas alterações endócrino metabólicas ocorrem durante o período do climatério provenientes do déficit na produção de estrogênio, pelo processo de envelhecimento e o estilo de vida, que resultam no aparecimento dos sintomas climatéricos e aumento do risco de doenças cardiovasculares. A suplementação de isoflavona juntamente com o exercício são alternativas utilizadas para reverter e/ou retardar essas alterações características do período após a menopausa. **Objetivos:** Verificar se a suplementação de 100mg de isoflavona associada a exercícios combinados possui efeitos aditivos nas respostas da pressão arterial ambulatorial e nos sintomas climatéricos em mulheres normotensas na pós-menopausa. **Material e métodos:** Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado envolvendo 32 mulheres na pós-menopausa, com idade de $54,4 \pm 5,4$ anos, IMC de $26,6 \pm 3,0$ kg/m² e $5,6 \pm 4,6$ anos após a menopausa, aleatoriamente designados para o grupo: placebo e exercício (PLA+EXE, n=15) ou isoflavona (100mg) e exercício (ISO+EXE, n=17). No início do estudo e após 10 semanas foram avaliados os sintomas climatéricos por três questionários específicos: Índice de Kupperman-Blatt (IKB), Menopause Rating Scale (MRS) e Escala de Cervantes (EC) e a pressão arterial através da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) por 24 horas. Para verificar a correlação entre os questionários utilizou-se a Correlação de Sperman, e a análise da sintomatologia e da pressão arterial dos períodos de vigília, sono, 24 horas e AUC, entre os grupos foi utilizado ANCOVA com a covariável ajustada pelo valor do pré. A análise de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) com comparações múltiplas feitas com a correção de Bonferroni, utilizada para avaliar antes e após intervenção nos intervalado de 2 em 2 horas, utilizando o software SPSS versão 23. A variação pressão arterial ao longo do tempo foi analisada pela área abaixo da curva (AUC) pelo método trapezoidal no software GraphPad Prisma versão 6. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. **Resultados:** ANCOVA mostrou redução na sintomatologia climatérica nos dois grupos, no escore total e nos domínios, mas sem diferença entre os grupos. As reduções foram 45% e 50% no índice Kupperman-Blatt, 41% e 52% no MRS, 39% e 39% CE, nos grupos ISO+EXE e PLA+EXE, respectivamente. Na análise descritiva dos valores do Índice de Kupperman-Blatt houve um aumento na ausência de sintomas de 48% para 77% no grupo ISO+EXE e 24% para 58% no grupo PLA+EXE. Nos valores pressóricos não houve diferença entre os grupos nos valores médios e AUC da PAS, PAD e PAM nos períodos de vigília, sono e 24 horas totais. No entanto, a comparação dos pontos de 2 horas pelo GEE

mostrou uma redução do post comparado com o PAD (0, 2 e 12 horas), PAM (0 e 24 horas) no grupo PLA+EXE, e no grupo ISO+EXE apenas no momento 24 horas na PAS.

Conclusão: A suplementação de isoflavona de soja, na dose de 100 mg/dia, não potencializa os efeitos obtidos pelo treinamento na redução da sintomatologia climatérica e na pressão arterial ambulatorial em mulheres normotensas na pós-menopausa.

Palavras-chave: Isoflavona. Monitorização ambulatorial da pressão arterial. Sintomas climatéricos. Exercícios combinados. Pós-menopausa.

ABSTRACT

Introduction: Several endocrine and metabolic changes occur during the climacteric period from the deficit in estrogen production, through the aging process and lifestyle, which result in the appearance of climatic symptoms and an increased risk of cardiovascular diseases. Isoflavone supplementation along with exercise are alternatives used to reverse and/or delay these characteristic changes from the postmenopausal period. **Objectives:** To verify if supplementation of 100mg of isoflavone combined with combined exercise has additive effects on ambulatory blood pressure responses and on climacteric symptoms in normotensive postmenopausal women. **Materials and Methods:** A randomized, double-blind, controlled clinical trial involving 32 postmenopausal women, aged 54.4 ± 5.4 years, BMI of 26.6 ± 3.0 kg/m² and 5.6 ± 4.6 years after menopause randomly assigned to the group: placebo and exercise (PLA+EXE, n=15) or 100mg of isoflavone and exercise (ISO+EXE, n=17). Before and after 10 weeks the climacteric symptoms were evaluated by three specific questionnaires: Kupperman-Blatt Index (IKB), Menopause Rating Scale (MRS) and Cervantes Scale (EC) and blood pressure through ambulatory blood pressure monitoring for 24 hours. To verify the correlation between the questionnaires we used the Spearman Correlation, and the analysis of the symptomatology and the blood pressure of the periods of wakefulness, sleep, 24 hours and AUC, between the groups was used ANCOVA with the covariate adjusted by the value of the pre . The analysis of Generalized Estimates (GEE) with multiple comparisons made with the Bonferroni correction, used to evaluate before and after intervention at intervals every 2 hours, using SPSS software version 23. The variation blood pressure over time was analyzed by the area under the curve (AUC) by the trapezoidal method in the software GraphPad Prisma version 6. The significance level adopted was $p < 0.05$. **Results:** ANCOVA showed a reduction in the climacteric symptomatology in the two groups, in the total score and in the domains, but with no difference between the groups. The reductions were 45% and 50% in the Kupperman-Blatt index, 41% and 52% in the MRS, 39% and 39% CE, in the ISO+EXE and PLA+EXE groups, respectively. In the descriptive analysis of the Kupperman-Blatt Index values there was an increase in the absence of symptoms from 48% to 77% in the ISO+EXE group and 24% to 58% in the PLA+EXE group. In the blood pressure values there was no difference between the groups in the mean and AUC values of SBP, DBP and MAP in the wake, sleep and total 24 hour periods. However, the comparison of the 2-hour points by the GEE showed a reduction of the post compared with the PAD (0, 2 and 12 hours), MAP (0 and

24 hours) in the PLA+EXE group, and the ISO+EXE group only in the time in SBP.

Conclusion: Supplementation of soy isoflavone at a dose of 100 mg/day does not enhance the effects of training on the reduction of climacteric symptoms and ambulatory blood pressure in normotensive postmenopausal women.

Keywords: Isoflavone. Ambulatory blood pressure monitoring. Climacteric symptoms. Combined exercises. Postmenopause.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Artigo 1 - Figura 1 - Flowchart of study part.....	40
Artigo 2 - Figura 1 - Values at 2 and 2 hour intervals in systolic blood pressure (A), diastolic (B) and mean (C), in both groups at moments before and after 10 weeks of intervention.....	59

LISTA DE TABELAS

Artigo 1 - Tabela 1 - Comparison of clinical characteristics, anthropometric, in the initial and final moments between patients using placebo (PLA+EXE) (n=15) and isoflavone (ISO+EXE) (n=17).....	40
Artigo 1 - Tabela 2 - Scores obtained before and after intervention in the PLA+EXE (n=15) and ISO+EXE (n=17) groups obtained from the Kupperman Index, MRS and Cervantes questionnaires.....	41
Artigo 1 - Tabela 3 - Descriptive analysis of the Kupperman-Blatt index according to the intensity at the time before and after the intervention.....	42
Artigo 2 - Tabela 1 - Comparison of clinical, anthropometric and strength characteristics (1RM), in the initial and final moments between patients using placebo (PLA+EXE) and isoflavone (ISO+EXE) patients.....	57
Artigo 2 - Tabela 2 - Values for daytime, nighttime, and 24 hour periods and for calculations of the area under the curve in the 24 hours total.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1RM	Teste de 1 Repetição Máxima
ABPM	Ambulatory Blood Pressure Monitoring
AC	Abdominal Circumference
AUC	Area under the curve
BF	Body Fat
BMI	Body Mass Index
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
DBP	Diastolic Blood Pressure
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
FT	Fat Mass
GEE	Generalized Estimating Equations
HP	Hip Circumference
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
LH	Hormônio Luteinizante
LM	Lean Mass
MAP	Mean Arterial Pressure
MRS	Menopause Rating Scale
NK	Natural Killer
NO	Óxido Nítrico
PGI ₂	Prostaciclina
RE-a	Receptores Estrogênicos alfa
RE-b	Receptores Estrogênicos beta
SBP	Sistolic Blood Pressure
TH	Terapia Hormonal
TNF	Fator de Necrose Tumoral
WC	Waist Circumference
WHR	Waist/hip ratio
HR	Heart Rate
PP	Pulse Pressure

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	Estrogênio	16
2.2	Climatério	17
2.3	Sintomas climatéricos	19
2.4	Métodos de tratamento	21
2.4.1	<i>Isoflavona</i>	22
2.4.2	<i>Exercícios Físicos</i>	23
3	OBJETIVOS	25
3.1	Objetivo geral	25
3.2	Objetivo específico	25
4	ARTIGO 1 - COMBINED EXERCISE TRAINING REDUCES CLIMACTERIC SYMPTOMS WITHOUT THE ADDITIVE EFFECTS OF ISOFLAVONE SUPPLEMENTATION: CLINICAL, CONTROLLED, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY	26
5	ARTIGO 2 - ISOFLAVONE SUPPLEMENTATION DOES NOT POTENTIATE BLOOD PRESSURE RESPONSES AFTER TRAINING WITH COMBINED EXERCISE: CLINICAL, CONTROLLED, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND TRIAL	44
	REFERÊNCIAS	61
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	66
	ANEXO A – ÍNDICE DE KUPPERMAN-BLATT	67
	ANEXO B – MENOPAUSE RATING SCALE	68
	ANEXO C – ESCALA DE CERVANTES DE QUALIDADE DE VIDA	69

1 INTRODUÇÃO

Diversas alterações endócrino metabólicas ocorrem durante o período do climatério, provenientes da falta do estrogênio, pelo próprio processo de envelhecimento e estilo de vida (BEAUFRÈRE; MORIO, 2000), como perda de massa muscular, redução da massa óssea e da força, aumento de massa gorda, alterações no perfil lipídico (HALLAL et al., 2003), colaborando para aumento do risco de doenças cardiometabólicas (ZANESCO; PUGA, 2013). No período pós menopausa há maior propensão à obesidade (EKELUND et al., 2015) e hipertensão arterial quando comparadas com mulheres pré menopausadas (MARTINS et al., 2001) e aos homens da mesma faixa etária (COYLEWRIGHT; RECKELHOFF; OUYANG, 2008a). Além disso, há o surgimento de sintomas característicos desse período, como sintomas vasomotores (fogachos ou suores noturnos), irritabilidade, distúrbios do sono (insônia, dificuldade respiratória para dormir, pernas inquietas), ansiedade, alterações urogenitais e palpitações (FREITAS; VASCONCELOS SILVA; SILVA, 2004).

A suplementação dietética com fitoestrogênios como as isoflavonas (componentes derivados da soja), é uma alternativa bastante utilizada atualmente, por mulheres após a menopausa, para minimizar os efeitos da falta de produção de estrógeno pelo organismo (BRANDI, 1999). Alguns estudos na literatura mostraram que a ingestão de isoflavonas por mulheres pós-menopausadas pode trazer benefícios no controle do perfil lipídico e melhora na densidade mineral óssea (BORRELLI; ERNST, 2010), redução dos sintomas vasomotores (ROSIC; KENDIC; ROSIC, 2013), redução da incidência de alguns tipos de câncer e de doenças cardiovasculares (WATANABE; UESUGI; KIKUCHI, 2002).

Além disso, a suplementação de isoflavona pode aumentar a concentração de nitrito, a reatividade vascular, estimular a vasodilatação derivada do endotélio, fatores esses resultantes do aumento da produção de óxido nítrico (NO) derivado das células endoteliais (BLUM et al., 2003; SQUADRITO et al., 2003). Os resultados obtidos ainda são controversos, pois alguns estudos mostraram também que a ingestão desse derivado da soja não promoveu alterações na composição corporal e desempenho físico em 12 semanas de suplementação além de não influenciarem nos sintomas climatéricos, na espessura endometrial (SENA; COSTA; COSTA, 2007) e não produzirem alterações no perfil lipídico em mulheres nessa fase da vida (RIOS et al., 2008).

Além da suplementação de isoflavona, o exercício físico é também uma alternativa bastante utilizada, e uma importante ferramenta no tratamento para reverter e/ou retardar essas

alterações características do período após a menopausa (CONTI et al., 2015). Quando praticado de forma regular, ele pode atuar na prevenção as doenças relacionadas à alterações da composição corporal e bioquímicas, e são eficientes como terapias alternativas (associadas ou não com terapia farmacológica) no tratamento das doenças cardiovasculares e metabólicas (ZANESCO; ANTUNES, 2007). Já é bem demonstrado na literatura que o treinamento com exercícios físicos melhora a biodisponibilidade de óxido nítrico (HUANG et al., 2000), melhorando a função endotelial e parâmetros hemodinâmicos e cardiovasculares como a pressão arterial (COYLEWRIGHT; RECKELHOFF; OUYANG, 2008b; PUGA et al., 2016). Alguns estudos mostram os efeitos benéficos do exercício físico para as mulheres após a menopausa, pois ele pode reduzir os sintomas climatéricos, como os vasomotores, alterações no humor e insônia (GONÇALVES et al., 2011), melhorar a qualidade de vida (TAIROVA; DE LORENZI, 2011), melhorar na composição corporal, força muscular (BONGANHA et al., 2011) e densidade mineral óssea (KELLEY; KELLEY; KOHRT, 2013).

Sendo assim, além da ingestão de isoflavonas, alguns poucos autores investigaram o uso dessa terapia associada à pratica de exercícios físicos nos parâmetros cardiometabólicos e de qualidade de vida com intuito de verificar alguns efeitos aditivos entre essas duas alternativas. Llanea e outros (2011), verificou que a associação de 1 hora de caminhada por dia com a ingestão a 80mg isoflavona têm um efeito benéfico sobre a leptina, adiponectina e TNF- α (fator de necrose tumoral) em mulheres na pós-menopausa, porém nesse estudo houve também controle dietético associado às estas intervenções, sem verificar o efeito isolado do exercício e/ou isoflavona. Já o estudo realizado por Lebon e outros (2014), mostrou alterações benéficas nos valores de proteína C reativa e composição corporal, mas aumento da citocina pró inflamatória TNF- α , demonstrando um efeito ainda controverso dessa associação. Em nosso conhecimento nenhum estudo verificou os efeitos associados da suplementação de isoflavonas e do treinamento com exercícios físicos nos parâmetros cardiovasculares.

O estilo de vida sedentário, o processo de envelhecimento, e a perda do efeito cardioprotetor advindo do déficit da produção de estrogênio, aumento no índice de massa corporal, poderiam levar mulheres normotensas a desenvolver futuramente doenças cardiovasculares (ZANESCO; PUGA, 2013), sendo que mulheres com mais de 55 anos apresentam 90% mais chance de desenvolver hipertensão. Sendo assim, intervenções não farmacológicas como o exercício físico e a suplementação de isoflavona, têm sido buscadas pelo baixo custo, maior população beneficiada, risco mínimo e adesão simplificada (BOCCHI et al., 2012), além de comprovada eficácia, poderia se tornar uma ferramenta de prevenção e

controle de doenças cardiovasculares e de melhora da qualidade de vida e sintomas dessa população.

Existe uma escassez de estudos que investigaram os possíveis efeitos aditivos da suplementação de isoflavonas nas respostas hemodinâmicas e alterações nos sintomas do climatério em mulheres na pós-menopausa, e seus resultados ainda são inconclusivos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Estrogênio

O estrogênio é um hormônio característico feminino, responsável pela manutenção do desenvolvimento em sua normalidade dos órgãos reprodutores e glândulas mamárias. É secretado pelas células foliculares do estroma, situado em torno do folículo (ZANESCO; PUGA, 2013) e são encontrados principalmente em três formas dominantes no organismo feminino: o estradiol, o estriol e a estrona, sendo o estradiol o mais potente. Na fase reprodutiva o estrogênio predominante é o estradiol, e no período do climatério é a estrona (MEDEIROS; NINCE; MAITELLI, 2007).

O folículo é a unidade funcional do ovário e as mulheres já nascem com a quantidade de folículos definida e que utilizarão ao longo da vida. Até sua maturação o folículo passa por várias fases: folículo primário, folículo secundário, folículo terciário, folículo de De Graaf e folículo atresico. Tornam-se responsivos as gonadotrofinas, sendo as células da granulosa ricas em receptores de hormônio folículo estimulante (FSH) e as células da teca em receptores de hormônio luteinizante (LH). A interação das células destas duas camadas há a produção de esteroides, convertendo o colesterol em androgênios, a testosterona e androstenediona, e sequencialmente transformados, por ação do FSH, em estrogênios, principalmente o estradiol (FERNANDES; BACARAT; LIMA, 2004).

Os estrogênios têm ação moduladora sobre os neurotransmissores cerebrais, especialmente a serotonina, ligadas diretamente ao humor e outros sintomas neuropsíquicos (BRASIL, 2008), e atuam também na vasodilatação, local e sistêmica, pois há receptores de estrogênio nas paredes das artérias e quando estimulados, provocam vasodilatação (BASSAN, 1999). Além disso, os estrogênio apresenta importante função no controle cardiovascular através da modulação da função endotelial (WASSERTHEIL-SMOLLER et al., 2000) ao elevar a produção de óxido nítrico (NO) através de receptores específicos no endotélio vascular e de prostaciclina (PGI₂), que são importantes substâncias vasodilatadoras dependentes de endotélio (ZANESCO; ZAROS, 2009).

Com a proximidade do climatério a quantidade dos folículos diminuem e já na pós menopausa essa população folicular esgota-se, não havendo interação das células da granulosa e da teca, não ocorrendo então a produção do estradiol (o mais potente dos estrógenos). Com o desaparecimento das células da granulosa, a maior parte dos estrogênios é

produzida pela conversão periférica da androstenediona em estrona, bem mais fraca que o estradiol (BRASIL, 2008).

As mulheres pós menopausadas apresentam alterações nas concentrações de estrógeno, apresentando redução do mesmo e em contra partida, aumento nas concentrações de dos hormônios FSH em cerca de 10 a 15 vezes, enquanto que o LH de 3 a 5 vezes (COYLEWRIGHT; RECKELHOFF; OUYANG, 2008a). Esse aumento dos níveis de FSH é resultado da queda da produção ovariana de inibinas, que na menacma (período com atividade menstrual), contribuíam para supressão de FSH (FREITAS, 2009).

O estradiol, por sua vez diminuído em até 80%, vai sendo nesta fase substituído pela estrona, que predomina na pós-menopausa. O estradiol sérico é então resultante da conversão periférica dos androgênios produzidos pelos ovários (estroma) e supra-renais em estrona. Essa conversão, através da aromatização, pode ocorrer no tecido adiposo, fígado, músculos, rins e provavelmente na pele (FERNANDES; BACARAT; LIMA, 2004).

Assim, os estudos clínicos não são conclusivos sobre o papel dos estrógenos sobre o sistema cardiovascular em mulheres após a menopausa e nos parece que outros fatores podem contribuir na regulação do sistema cardiovascular que difere entre os gêneros. De fato, trabalho recente mostra que mulheres após a menopausa (n=97.577) apresentam maior probabilidade de desenvolver doenças cardiovasculares quando comparadas aos homens de mesma idade (n=79.944). No entanto, as mulheres apresentam menor probabilidade de desenvolver as complicações das doenças cardiovasculares, como por exemplo, a doença arterial coronariana, sugerindo que outros fatores protejam as mulheres após a menopausa em relação aos homens (DAUGHERTY et al., 2013).

2.2 Climatério

O aumento de expectativa de vida da população tem se tornado objeto de estudo e fenômeno contemporâneo da história mundial. No Brasil esse aumento é mais acentuado para o sexo feminino, em que 2010 atingiu o índice de 77,6 anos aumentando para 78,8 anos em 2014, enquanto os homens passaram de 70,2 anos em 2010 para 71,6 anos em 2014 (IBGE, 2015).

O climatério é um processo contínuo, que apesar de início variável admite-se em torno de 40 anos de idade (FREITAS; VASCONCELOS SILVA; SILVA, 2004), o que devido o aumento da expectativa de vida feminina representa um maior número de mulheres que

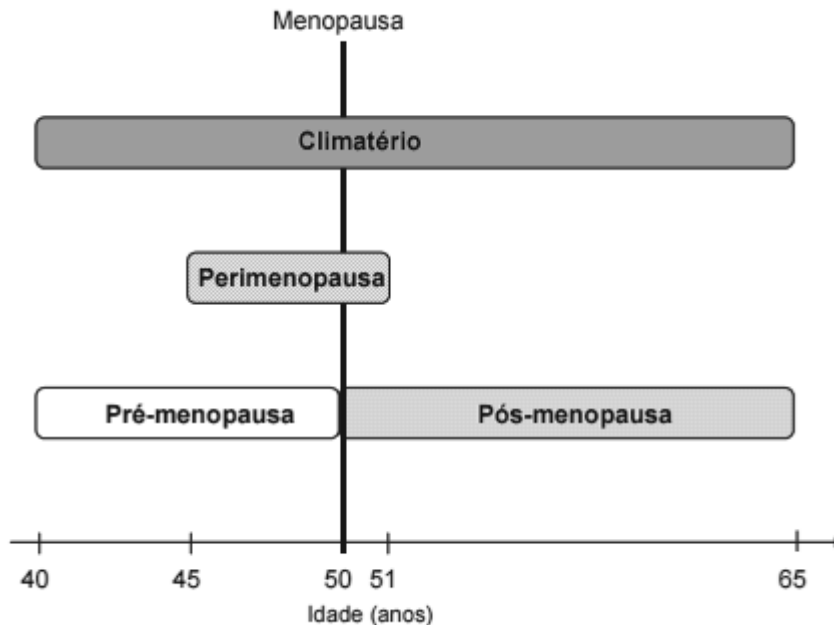
viverão 1/3 de suas vidas neste período do climatério, se fazendo necessária atenção dos profissionais da saúde no atendimento a esta população (ZANESCO; PUGA, 2013). O climatério é um processo fisiológico de transição da fase reprodutiva para a fase não reprodutiva da mulher, caracterizado por alterações na produção de hormônios, morfológicas e funcionais, dividida em: pré-menopausa, perimenopausa, menopausa e pós menopausa (Figura 1).

A pré menopausa está relacionada com início de ciclos menstruais irregulares. Nesta fase, o capital folicular que resta nos ovários responde mal aos estímulos das gonadotrofinas hipofisárias. A menopausa é o marco que ocorre por volta dos 48 aos 50 anos de idade correspondente a data do último período menstrual como expressão da falência da atividade endócrina dos ovários em produzir estrógeno (ANTUNES; MARCELINO; AGUIAR, 2003), sendo reconhecida após 12 meses de sua ocorrência e possuindo, portanto, diagnóstico espontâneo e retroativo (FERNANDES; BACARAT; LIMA, 2004). É definida menopausa precoce quando ocorre antes dos 40 anos e tardia após os 50 anos (FREITAS, 2009).

A Perimenopausa se inicia dois anos antes da última menstruação e termina um ano após a menopausa, nesta fase os ciclos são irregulares e curtos, com maior espaçamento de dias entre as menstruações e caracteriza-se pelo início dos eventos biológicos, endocrinológicos e psicológicos. Já a pós-menopausa inicia-se 2 anos após a menopausa e finda na senectude e nesta fase os níveis de hormônio Folículo estimulante (FSH) estão muito elevados e ocorre mínima ou nenhuma liberação de estrogênio (BRASIL, 2008).

Fatores influenciadores do aparecimento da menopausa precoce estão relacionados ao tabagismo (dependente da quantidade e do tempo de exposição), exposição química a tóxicos; tratamento com medicamentos antidepressivos, epilepsia com crises frequentes, polimorfismos genéticos dos receptores de estrogênio (ANTUNES; MARCELINO; AGUIAR, 2003). Por outro lado, não foi encontrada qualquer relação entre a idade da menopausa e a idade da menarca, idade do último parto, paridade e nível socioeconômico (HALBE, 2000).

Figura 1 – Fases do climatério



Fonte: Fernandes e outros (2012).

2.3 Sintomas climatéricos

A síndrome climatérica, ou moléstia menopausal ou síndrome menopausal refere-se ao conjunto de sintomas decorrentes do climatério (HALBE, 2000) e a incidência destes sintomas acomete cerca de 60 a 80% das mulheres que estão neste período, sendo os sintomas vasomotores os mais comuns, relatado em 90% dos casos (AVIS et al., 2015).

O aparecimento dos sintomas está relacionado ao hipoestrogenismo, ao processo de envelhecimento e sofre influência multifatorial relacionada ao contexto socioeconômico e cultural, refletindo nos seus sentimentos e afetando diretamente sua qualidade de vida (FREITAS; VASCONCELOS SILVA; SILVA, 2004).

A insuficiente concentração de estrogénios repercute alterações em nível de órgãos-alvo e de sistemas, manifestando-se essencialmente, em dois picos ao longo do tempo: sintomatologia precoce e sintomatologia tardia. Os sintomas precoces estão relacionados com: perturbações vasomotoras, psicológicas e genito-urinárias. Enquanto os sintomas tardios

abrangem: alterações a nível cerebral, nível cutâneo, articular, alterações cardiovasculares, ósseas e da composição corporal (ANTUNES; MARCELINO; AGUIAR, 2003).

Os sintomas climatéricos se manifestam principalmente nos domínios: vasomotor, psicológico, metabólico, mamário, urogenital, ósteo-articular e do sistema tegumentar, relacionados a pele e seus anexos (unhas, pelos e glândulas) (SANTOS et al., 2007).

As manifestações neurogênicas são os sintomas mais frequentes e agudos da síndrome climatérica: os vasomotores, que compreendem os fogachos ou ondas de calor, sudorese, calafrios, palpitações, cefaléia, tonturas, parestesia, insônia, perda de memória e fadiga (SANTOS et al., 2007).

As manifestações psicogênicas e de ordem social, muitas vezes podem ser relacionadas à insegurança gerada pelas alterações físicas, sensação de rejeição, modificando as relações sociais e familiares, depressão, falta de adaptação sexual, irritabilidade, baixa autoestima, eventos estressantes e de enfrentamento da nova condição de envelhecimento (FREITAS; VASCONCELOS SILVA; SILVA, 2004).

As modificações metabólicas estão relacionadas ao metabolismo ósseo e lipídico, em que as mulheres climatéricas apresentam diminuição acelerada da massa óssea após a última menstruação, tendo como sintomas e sinais mais representativos, respectivamente, a dor lombar e perda da altura e cifose. E no perfil lipídico há alterações relacionadas ao aumento dos níveis de colesterol e triglicérides, e de elementos envolvidos nos mecanismos de coagulação (FREITAS; VASCONCELOS SILVA; SILVA, 2004; FERNANDES; BACARAT; LIMA, 2004).

Alterações mamárias e urogenitais são observadas na fase climatérica como atrofia, flacidez e diminuição do volume das mamas, como também substituição do parênquima mamário por tecido adiposo. E a nível genital, há atrofia do epitélio vulvovaginal ocasionando corrimento, decréscimo da elasticidade, diminuição da lubrificação, resultando na perda da habilidade de lubrificação, em resposta a estimulação sexual e maior fragilidade nas relações sexuais (FERNANDES; BACARAT; LIMA, 2004).

A interrupção da função ovariana em produzir estrógeno acarreta, advindo das diversas manifestações clínicas, o aumento do risco de doenças cardiovasculares, maior incidência de doenças metabólicas e maior propensão à obesidade em mulheres após a menopausa, potencializando o acúmulo de gordura no tecido adiposo (DE FREITAS; DE VASCONCELOS SILVA; DA SILVA, 2004; EKElund et al., 2015). O período pós-menopausa há maior propensão à obesidade (EKElund et al., 2015) e hipertensão arterial

quando comparadas com mulheres pré menopausadas (MARTINS et al., 2001) e aos homens da mesma faixa etária (COYLEWRIGHT; RECKELHOFF; OUYANG, 2008a).

Sabe-se que as mulheres pós menopausadas são mais acometidas por doenças cardiometabólicas do que homens com a mesma idade, sendo as mais comuns neste período: diabetes, melito tipo 2, osteoporose, câncer, aterosclerose e hipertensão arterial (ZANESCO; PUGA, 2013).

As doenças cardiometabólicas são responsáveis por cerca de 16,6 milhões de óbitos no mundo, o que as tornam um problema de saúde público, mobilizando grande quantidade de recursos materiais e humanos, e no Brasil são direcionados cerca de 70% dos gastos relacionados à saúde pública (FUCHS et al., 2001). Caracterizadas como múltiplas e de longa duração, o fator desencadeador do desenvolvimento dessas morbidades, apesar de grande influência do elemento genético, se dá por fatores externos, como estilo de vida e fatores ambientais. Grande parte dos novos casos de doenças não transmissíveis é responsabilizada pela má alimentação e sedentarismo, o que acrescem em três a quatro vezes a ocorrência da Síndrome Metabólica (PRADHAN, 2014).

2.4 Métodos de tratamento

Devido ao déficit da produção de estrogênio alguns autores ressaltam a importância da terapia hormonal na menopausa como ferramenta farmacológica utilizada para o tratamento dos sintomas climatéricos e prevenção de doenças cardiovasculares (BOARDMAN et al., 2015; MAIA et al., 2006). A adesão e a indicação deste tratamento para pacientes que podem se beneficiar e o risco/benefício ainda é discutido, e o custo benefício se mostrou benéfico no uso da Terapia hormonal (TH) no grupo mais jovem e o mesmo não ocorreu no grupo mais idoso (SALPETER et al., 2009). Por outro lado, a reposição hormonal em mulheres após a menopausa mostrou-se de baixa eficácia na redução dos valores de pressão arterial, na prevenção de eventos cardiovasculares (MAIN et al., 2013) e no tratamento de doenças coronarianas (HERRINGTON et al., 2000). Sendo assim, métodos alternativos de prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares e metabólicas, e de redução dos sintomas vasomotores da menopausa são de fundamental importância para essa população.

2.4.1. *Isoflavona*

Uma alternativa bastante utilizada atualmente, por mulheres após a menopausa, para minimizar os efeitos da falta de produção de estrógeno pelo organismo é a suplementação dietética com fitoestrogênios (BRANDI, 1999). Dentre os diversos fitoestrogênios, as isoflavonas como a genisteína, dadzeína e gliciteína, são os compostos mais utilizados como tratamento alternativo para mulheres após a menopausa e encontrados em alimentos como grãos da soja, trevo, lentilhas, feijão e grão de bico (ROSIC; KENDIC; ROSIC, 2013).

O interesse pelo estudo dos efeitos da isoflavona deu-se por estudos epidemiológicos que ao compararem a incidência dos sintomas climatéricos em mulheres asiáticas e em mulheres ocidentais, verificou-se reduzidos estes sintomas em mulheres asiáticas, assim como menor incidência de câncer de mama, osteoporose e doenças cardiovasculares (BABER, 2014), e por característica uma alimentação com grandes quantidades de grãos, mais especificamente de soja, com consumo diário de 20 a 150mg/dia de isoflavonas enquanto a dieta ocidental é composta de 1 a 3mg/dia (GLAZIER; BOWMAN, 2001).

As isoflavonas estão presentes nos alimentos conectadas a açúcares e beta-glicosídeos, porém deste formato não são absorvidas pelo organismo humano, sendo somente as isoflavonas livres sem a molécula de açúcar, as chamadas agliconas, são apropriadas para atravessar a membrana plasmática (ESTEVES; MONTEIRO, 2001). As enzimas do tracto gastrointestinal convertem as isoflavonas em fenóis heterocíclicos que têm uma semelhança estrutural com o estrógeno 17β estradiol (Figura 2) e podem agir como tal, porém em uma escala de afinidade com os receptores de esteróides bem menor (HERTRAMPF et al., 2008).

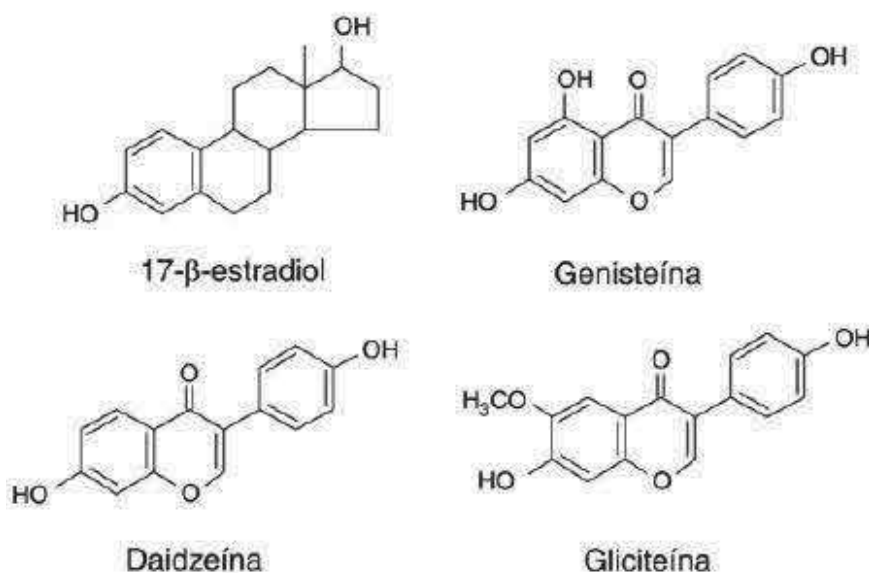
A ação estrogênica e antiestrogênica das isoflavonas é dependente da sua concentração, da concentração dos esteróides sexuais endógenos e do órgão alvo específico na interação com os receptores de estrogênios (RE), explicado pelos dois tipos desses receptores: α e β . Os α -receptores (RE-a) são encontrados no endométrio, mama, estroma ovariano e tecido hipotalâmico, e os β -receptores (RE-b) se localiza no rim, cérebro, osso, coração, pulmões, mucosa intestinal e células endoteliais. (BAI; GUST, 2009; MORITO et al., 2002). A afinidade demonstrada pelo estradiol abrange ambos receptores, enquanto as isoflavonas são mais seletivas para os receptores β , na proporção de 1/20 para o α e 1/3 para o β (CLAPAUCH et al., 2002).

Alguns estudos na literatura mostraram que a ingestão de isoflavonas por mulheres pós-menopausadas pode trazer benefícios no controle do perfil lipídico e melhora na

densidade mineral óssea (BORRELLI; ERNST, 2010), redução dos sintomas vasomotores (ROSIC; KENDIC; ROSIC, 2013), redução da incidência de alguns tipos de câncer e de doenças cardiovasculares (WATANABE; UESUGI; KIKUCHI, 2002).

Além disso, a suplementação de isoflavona pode aumentar a concentração de nitrito, a reatividade vascular, estimular a vasodilatação derivada do endotélio, fatores esses resultantes do aumento da produção de NO derivado das células endoteliais (BLUM et al., 2003; SQUADRITO et al., 2003).

Figura 2 – Estrutura química do estradiol e dos compostos da isoflavona: genisteína, daidzeína e gliciteína.



Fonte: Orsatti e outros (2013).

Porém os resultados ainda são controversos, pois um estudo de 12 meses suplementando 99mg de isoflavona, não observou diferença na composição corporal e na mobilidade e capacidade funcional de mulheres pós menopausadas (KOK et al., 2005), assim como não foi observado alteração do perfil lipídico após 6 meses com a suplementação de 50mg de isoflavona nesta mesma população (RIOS et al., 2008). A suplementação de 100mg de isoflavona durante 12 semanas também não demonstrou efeitos sobre a espessura endometrial e não se mostrou mais eficiente que o placebo na redução dos sintomas climatéricos (SENA; COSTA; COSTA, 2007).

2.4.2 Exercícios Físicos

A inatividade física e baixo nível de condicionamento físico têm sido considerados preditores para mortalidade prematura tão relevante quanto o tabagismo, dislipidemia e hipertensão arterial. O exercício moderado parece proteger contra a influência destes preditores sobre a mortalidade, em que a taxa de mortalidade se mostrou consideravelmente mais baixa em homens e mulheres com moderado nível de aptidão em comparação com aqueles no grupo de baixa aptidão (BLAIR et al., 1996). A prática de atividade física diminui com o avanço da idade, o que pode se relacionar com a redução da agilidade, capacidade funcional, equilíbrio, força. E mulheres possuem menor nível de atividade física quando comparadas com homens, principalmente em atividades relacionadas ao lazer (MIELKE et al., 2015);

A realização regular de exercício físico aeróbio resulta em importantes adaptações autonômicas e hemodinâmicas que influenciam no sistema cardiovascular. Um importante mecanismo advindo do treinamento físico é a hipotensão pós-exercício. A redução dos níveis de repouso da pressão arterial para hipertensos atua como tratamento de hipertensão arterial de grau leve a moderado, podendo levar a redução da dosagem dos medicamentos anti-hipertensivos ou controlar a pressão arterial sem a utilização de fármacos (RONDON; BRUM, 2003).

Estudo realizado com 24 mulheres na pós menopausa, duração de 12 semanas com exercícios em circuito combinado (resistido e aeróbio) em intensidade moderada, provocaram reduções: pressão arterial sistólica -6.0 ± 1.9 mm Hg, diastólica -4.8 ± 1.7 mmHg), frequência cardíaca -4.0 ± 1.0 batimentos por minuto, média da pressão arterial -5.1 ± 1.6 mmHg, além de melhora de força (FIGUEROA et al., 2011).

A prática regular do exercício provoca alterações, tanto da imunidade inata (em particular da resposta inflamatória) como da adaptativa (resposta imunitária), melhorando as funções dos macrófagos, imunoglobulinas, neutrófilos e células *natural killer* (NK) e aumento da resposta proliferativa da célula T à mitógenos (TODO-BOM; MOTA-PINTO, 2007). Visto que o envelhecimento e o hipoestrogenismo ocasionam reduções das defesas imunes, o exercício físico moderado desempenha papel importante.

O estudo realizado para verificar o efeito da atividade física na função dos linfócitos com mulheres na pós menopausa usuárias de TH, observou-se que o efeito supressivo da TH na função dos linfócitos T foi menor no grupo de mulheres ativas, demonstrado pela não

alteração da atividade celular da NK mostrando que o exercício se mostrou benéfico em melhorar a reatividade linfocitária T (HOUGH; FAILLA; LUDWIG, 1999).

A função da atividade física vai além dos benefícios físicos, sendo importante na qualidade de vida, de domínios como capacidade funcional, estado psicológico e emocional, relações sociais, atividade intelectual, autocuidado, relações familiares, estado de saúde, valores culturais e de estilo de vida, satisfação com o trabalho e/ou com atividades de vida diária e o meio em que se vive (VECCHIA et al., 2005). Além de apresentar melhora significativa na qualidade de vida global, se mostrou benéfico independente da idade, do estado civil, da escolaridade e do nível socioeconômico (GUEDES et al., 2012).

Alguns estudos mostram os efeitos benéficos do exercício físico para as mulheres após a menopausa, pois ele pode reduzir os sintomas climatéricos, como os vasomotores, alterações no humor e insônia (GONÇALVES et al., 2011), melhorar a qualidade de vida (TAIROVA; DE LORENZI, 2011), melhorar na composição corporal, força muscular (BONGANHA et al., 2011) e densidade mineral óssea (JOVINE et al., 2006).

Em um estudo realizado com mulheres na pós menopausa, para avaliar os efeitos de 12 meses de atividade física na qualidade de vida, verificaram que o grupo ativo obteve melhora significativa demonstrado pelas reduções de 50% para 37,5% de mulheres com pontuação do índice menopausal de Kupperman maior que 35 pontos, assim como redução da intensidade dos sintomas (58,3% no grupo com exercício contra 66,7% do grupo sem exercício)[61].

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo do presente trabalho foi verificar os efeitos da suplementação crônica de isoflavonas associadas ao treinamento com exercícios físicos de 10 semanas nas respostas hemodinâmicas e de sintomatologia climatérica em mulheres após a menopausa.

3.1 Objetivos Específicos

- Avaliar os efeitos crônicos da associação da suplementação de isoflavonas com treinamento com exercícios físicos de 10 semanas nas medidas de pressão arterial ambulatorial durante 24 horas, nos períodos de vigília e sono.
- Verificar a influência da associação crônica da suplementação de isoflavonas e do treinamento com exercícios físicos combinados nos sintomas do climatério avaliados por três questionários específicos.

4 ARTIGO 1 - COMBINED EXERCISE TRAINING REDUCES CLIMACTERIC SYMPTOMS WITHOUT THE ADDITIVE EFFECTS OF ISOFLAVONE SUPPLEMENTATION: CLINICAL, CONTROLLED, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY

Combined exercise training reduces climacteric symptoms without the additive effects of isoflavone supplementation: clinical, controlled, randomized, double-blind study

Julienne G. Costa^a; Jéssica S. Giolo^a; Igor M. Mariano^a; Jaqueline P. Batista^a; Ana Luiza A. Ribeiro^a; Tállita Cristina F. Souza^a; Guilherme M. Puga^a.

^a Laboratory of Cardiorespiratory and Metabolic Physiology. Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil.

Abstract

Objectives: To verify the effects of 10 weeks of combined aerobic and resistance training and isoflavone supplementation on climacteric symptoms in postmenopausal women.

Materials and methods: A randomized, double-blind, controlled clinical trial involved 32 postmenopausal women 54.4±5.4 years, body mass index (BMI) of 26.6±3.0 kg/m² and 5.6±4.6 years after menopause, randomly assigned to the group: placebo and exercise (PLA+EXE, n=15) or 100mg of isoflavone and exercise (ISO+EXE, n=17). At the beginning and after 10 weeks of aerobic+resistance (20min each, moderate intensity) training the climacteric symptoms were evaluated by: Kupperman-Blatt index, Cervantes scale and Menopause Rating Scale (MRS). ANCOVA was used for analysis between groups and at different times, with the covariate adjusted by the pre value, in SPSS software version 13. The significant level were p<0.05.

Results: ANCOVA demonstrated a reduction in climacteric symptoms in both groups in the total score and in the domains but with no difference between the groups. The reductions were 45% and 50% in the Kupperman-Blatt index, 41% and 52% in the MRS 39% and 39% Cervantes Scale in the ISO+EXE and PLA+EXE group, respectively. In the descriptive analysis of Kupperman-Blatt Index values there was an increase in the absence of symptoms from 48% to 77% in the ISO+EXE group and 24% to 58% in the PLA+EXE group.

Conclusions: The 10-week training was sufficient to improve climacteric symptoms and isoflavone, supplemented at 100 mg/day, did not promote additive effects in improving symptoms.

Keywords: Isoflavone. Symptoms. Exercise. Postmenopausal women.

The clinical trial registration number: NCT03008785

1 Introduction

Endocrine and metabolic changes occur during the climacteric period, due to aging process, lifestyle and also hypoestrogenism [1]. In addition, there are symptoms characteristic of this period, such as vasomotor symptoms (hot flashes or night sweats), irritability, sleep disturbance, anxiety, urogenital changes (vaginal dryness, urinary incontinence), and palpitations that interferes negatively the quality of life [2].

Dietary supplementation with phytoestrogens such as isoflavone is a widely used alternative for postmenopausal women to minimize the effects of the body's lack of estrogen production [3]. Isoflavone is structurally similar to estrogen 17β -estradiol and may act as such on a smaller scale of affinity and potency, binding to estrogen receptors, especially b-receptors (ER-b) [4].

The ingestion of isoflavone by postmenopausal women may have benefits in controlling the lipid profile and improving blood pressure, sex hormones and symptoms [5]. These results are still controversial, since some studies also show that the ingestion of this soy derivative did not promote changes in climacteric symptoms, urogenital changes, and bone health [6].

In addition to isoflavone supplementation, physical exercise is also a widely used alternative, and an important tool in the treatment to reverse and/or delay these characteristic changes of the period after menopause [7]. Some studies show the beneficial effects of physical exercise for women after menopause as it can prevent and treat sarcopenia, reduce the risk of cardiovascular disease, improve the cognitive function [8]. However exercise may not be as effective for all women to reduce climacteric symptoms [9].

Riesco et al., investigated the use of isoflavone ingestion associated with the practice of physical exercises in parameters related to climacteric symptoms in order to verify some additive effects between these two alternatives, finding positive responses of this association in the quality of life however, the same did not occur with the symptoms [10].

However, further studies are needed to prove this relationship between isoflavone supplementation and exercise, and no study investigated this relationship with different amounts of isoflavones, in addition to analyzing the symptomatology in a segmented and more specific way, using more than one evaluation tool. Few studies use the protocol with combined training, and the strength of this study is the use of a more adequate protocol of complementary effects of the components of the resisitenci and resisitenci exercise, besides analyzing the climatology by domains and in different questionnaires.

The hypothesis of this study is that exercise reduces climacteric symptoms and isoflavone supplementation potentiates these results obtained by exercise in reducing climacteric symptoms. Therefore, the aim of this study was to verify the possible additive effects of ingestion of 100mg of isoflavone associated with combined aerobic and resistance exercises training in the different domains of climacteric symptoms evaluated by three questionnaires in postmenopausal women.

2 Methods

2.1 Participants

A total of 260 women, aged 50-70 years, postmenopausal (Amenorrhea for at least 12 months) were recruited, by advertisements in newspapers, radios and electronic mail that provided the telephone contact to those interested. After contact, visits were scheduled for variance of the inclusion criteria of the study. Thirty-six women who met the inclusion criteria were recruited, of whom thirty-two completed the 10 weeks of training, with 2 dropouts in each group for family reasons (Table 1). The inclusion criteria of the study were: to be able to practice exercises on treadmill and resistance exercises, have no history of cardiovascular disease, diabetes, renal pathologies or hypertension; do not use drugs that interfere with lipid and antihypertensive metabolism, do not use hormone therapy or isoflavone for at least three years. This study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Federal University of Uberlândia (CAAE: 40622414.9.0000.5152). All the volunteers signed the Informed Consent Term. The clinical trial registration number is NCT03008785.

***** FIGURE 1 HERE *****

2.2 Study design

The study was a clinical trial, controlled, double-blind, with parallel randomization (1:1), by electronic lottery program, performed in two stages: before and after the intervention of 10 weeks of isoflavone supplementation and training with combined aerobic and resistance exercises. It was carried out in the cardiorespiratory and metabolic physiology laboratory of the Faculty of Physical Education, Federal University of Uberlândia, from February to December 2015. The sample size calculation was performed in GPower software version 3.1.3, the level of significance was 95% and an error based on the literature Riesco et al [10].

Participants were randomly divided in two arms: PLA+EXE, placebo and exercise (n=15); ISO+EXE, isoflavone and exercise (n=17).

2.1 Physical evaluation and body composition

The body mass was measured with the use of a Micheletti brand electronic scale, the stature was measured in a Sanny brand stadiometer, an inelastic tape measuring 0.5 cm wide, for abdominal circumference measurements. The bioimpedance of the Biodynamics model 450c was used to estimate the total lean mass (MM), total fat mass (MG), trunk fat (GT) and percentage of total body fat (% GC).

The intensity of resistance exercise was evaluated and prescribed based on a maximal repetition test (1RM) [11]. The aerobic capacity assessment was determined through the incremental treadmill test [12] with the use of an ergometer of the brand Cosmed Quark CPET, and to evaluate functional status, the 6-minute walk test [13].

2.2 Evaluation of food intake

The food intake was carried out by means of three 24-hour dietary recall applied by nutritionists on non-consecutive days, being two weekdays and one weekend day. Diet data analyzes were performed using Dietpro software (version 5.7i).

2.3 Evaluation of climacteric symptoms

Three specific questionnaires were used to evaluate climacteric symptomatology: Kupperman and Blatt Index [14], Cervantes Scale [15], Menopause Rating Scale (MRS) [16] and to evaluate the initial physical activity level of the volunteers, the IPAQ- short version [17]. All questionnaires are validated for the Brazilian population in the Portuguese language.

The Kupperman-Blatt index consists of 11 questions in which the symptoms (vasomotor, insomnia, paresthesia, nervousness, melancholia, vertigo, arthralgia / myalgia, weakness, headache, palpitation and tingling) are given numerical values according to their intensity. The overall score of these values was light intensity, if the sum of the values resulted in up to 19; moderate, if between 20 and 35; and severe, if greater than 35 [14].

The Cervantes Scale is a questionnaire composed of 31 questions distributed in four domains that evaluate menopause and health (15 items), sexuality (4 items), couple relationship (3 items) and psychic domain (9 items). There are six possibilities of answer, in ordinal numbers from zero to five, and the numbers correspond to the value of points per answer. Because it is a negative scale, the positive questions (4,8,13,15,20,22,26 and 30) have an inverted score for the total sum, ranging from zero to 155 points and that corresponds from better to worse quality of life [15].

The Menopause Rating Scale (MRS) is a questionnaire composed of eleven questions, with five possible answers, in ordinal numbers from zero to four, corresponding to the value of points per response. Symptoms divided into somatovegetative (items: 1,2,3,11), psychological (items: 4,5,6,7) and urogenital (items: 8,9,10) domains may be classified as absent, mild, moderate, severe and very severe. With a general score ranging from 0 to 55 points [16].

2.4 Evaluation of physical activity level

The short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was used to evaluate the initial physical activity level of the volunteers, containing seven questions that estimate the weekly time spent in physical activities (moderate and vigorous intensity) and physical inactivity in everyday situations. Generating classification: sedentary, irregularly active, active or very active [17].

2.5 Intervention

2.5.1 Supplementation

The EXE+ISO group received a daily supplementation in 1 capsule per day of 100mg of isoflavone (containing 3.3% genistein, 93.5% dadzein and 3.2% glycitein) while the placebo group received 100mg of cornstarch daily in one capsule. All capsules were identical in appearance

2.5.2 Exercise program

The training program consisted of aerobic and resistance combined physical exercises performed during 10 weeks, three times weekly with 45 minutes sessions: 5 minutes of warm-up on treadmill, 20 minutes of aerobic exercises and 20 minutes of resistance exercises. The resistance exercises were performed in 2 sets of 15 repetitions, with a 30-second interval between exercises, in seven exercises for large muscle groups: Leg press 45°, seated row in the crossover, bench press, peck deck, lat pull-down, squatting (fitball) and abdominal. The intensity of the exercises was 60% based on the 1RM test, with load readjustment through a new 1RM test in the fifth week. The aerobic exercise was performed on a treadmill, at a speed of 5.5 km/h exercise intensity (treadmill inclination) between ventilatory threshold 1 and 2, determined through the incremental treadmill test [18] with the use of ergospirometer. The exercise intensity was imposed only in the increase of the inclination of the treadmill, remaining during all the 20 minutes with the fixed speed of 5.5 km/h according to protocol of Puga et al, [12]. It was considered for data analysis, the volunteers obtained more than 85% of presence in the 10 weeks of training.

2.6 Statistical analysis

To verify the correlation between the questionnaires, the Spearman Correlation was used. ANCOVA with the covariate adjusted by the pre-value was used for characterization of the sample evaluate before and after the intervention between and among the groups using the statistical software SPSS version 23, considering the level of significance $p < 0.05$.

3. Results

No difference in age (52.7 ± 4.9 and 56.0 ± 5.4 years) and time after menopause (4.4 ± 3.7 and 6.8 ± 5.0 years) in the PLA+EXE and ISO+EXE groups, respectively. There was a significant ($p < 0.001$) increase in the workloads (Kg) in the 1RM test in both groups in the leg press (54% and 56%), bench press 39% and 32%, lat pull down (34% and 25%), peck deck (62% and 52%) and seated row (31% and 29%) in the PLA+EXE and ISO+EXE groups respectively. The anthropometric and body composition measurements of the participants were listed in Table 1. There was no difference in BMI (body mass index), BM (body mass), TLM (total lean mass), FM (fat mass), AC (abdominal circumference), WC (waist circumference), HP (hip circumference) and WHR (waist/hip ratio) before and after the interventions in both groups, nor between groups, and the same was observed in the variables: flexibility, abdominal resistance and in the six-minute walk test. There was no difference in the level of initial physical activity in both groups, characterized as irregularly active. In the analysis of dietary data on the amount of macro nutrient intake (carbohydrates, proteins and lipids), branched chain amino acids (total BCAA, isoleucine, leucine and valine) and fiber, although there was no dietary control, did not present significant differences before and after the intervention, nor between the groups.

*** TABLE 1 HERE ***

Table 2 shows the scores obtained in the questionnaires before and after the intervention, analyzed by the total values of each questionnaire and also by the separation by domains. There was a reduction of the analyzed variables in both the total score and the division by domain, when compared with the pre in both groups, but with no difference between them. Spearman's correlation showed that the three questionnaires were statistically significant ($p < 0.05$), positive and strong correlations: Kupperman-Blatt and MRS ($\rho > 0.78$), Kupperman-Blatt and Cervantes Scale ($\rho > 0.78$), MRS and Cervantes Scale ($\rho > 0.78$).

*** TABLE 2 HERE ***

Table 3 shows the descriptive analysis of the Kupperman-Blatt Index, the occurrence of climacteric symptoms in the pre and post-intervention moments, as well as the percentage disappearance (for the calculation of the percentage of disappearance were used the percentage values of absence of symptoms at the beginning and at the end of the intervention). There was a reduction in the presence and intensity of symptoms, as well as a transition from most of the marked / moderate symptoms to mild intensity. The number of women who had severe vasomotor symptoms reduced from 5 to 1 woman in the PLA+EXE group and from 2 to 0 in the ISO+EXE group. As well as an increase in women who did not have any of the symptoms, a result demonstrated in all the symptoms and in both groups.

*** TABLE 3 HERE ***

4. Discussion

The present study analyzed the effect of isoflavone supplementation associated with combined aerobic and resistance exercise training on climacteric symptoms in postmenopausal women. Our main findings show that this combined training improved climacteric symptoms, as measured by three different questionnaires in different domains, but isoflavone ingestion did not promote additive effects in this reduction.

In the study of Riesco et al [10] with a similar protocol did not find additives effect of isoflavone supplementation on climacteric symptoms in obese women, but when evaluating the quality of life, a beneficial effect was observed in the isoflavone group. Obesity can be a detrimental parameter for quality of life, making possible the development of other comorbidities [19]. Isoflavone seems to improve general parameters related to quality of life, in obese population, but not specifically with climacteric symptoms. In our study we did not find additive effects possibly by the non-obese population, besides using another evaluation tool.

Among the effects obtained by the exercise, isoflavone supplementation could cause additive effects through the increase of circulating estrogen levels. Acting on estrogen receptors, with greater affinity on b-receptors (RE-b) and because they are located in the kidney, brain, bone, heart, lungs, intestinal mucosa and endothelial cells [4], there could be greater effect on them, acting in a manner similar to estrogen (considering lower affinity for receptors and lower potency when compared to estradiol). Acting on the release of endorphins linked to psychic symptoms [20], besides playing a possible role in the vascular endothelial activity, acting on estrogen receptors present in the endothelium, increasing production of

nitric oxide linked to vasomotor symptoms [21], and since this effect of improvement in endothelial activity is also obtained by exercise [12] isoflavone may potentiate the release of nitric oxide, but these effects were not observed in our study.

The amount of 100mg isoflavone and its compounds (3.3% genistein, 93.5% daidzein and 3.2% glycyte) used in our study may have interfered with the results obtained. Studies using more than 15 mg of genistein had beneficial results in reducing vasomotor symptoms, than studies that used less than 10mg, showing no reduction of symptoms [22]. In the study performed with 30mg of isoflavone (15mg of genistein) for 6 weeks, it showed beneficial effects in reducing vasomotor symptoms [23]. What is supposed to be more important is the amount of genistein (greater than 15mg) than the total value of isoflavone. However, it may not be true in reducing other symptoms (osteoporosis, psychological symptoms). The amount of genistein may be related to more effective results however, it is not yet a consensus in the literature.

The isolated effect of the exercise was effective in reducing the climacteric symptomatology in the 8-week study, that the execution of the proposed aerobic physical exercise protocol brought improvements in the climacteric symptomatology of 23.85% [24]. In our study, we obtained a 50% improvement using the same evaluation method, in addition to a 42% reduction in the Cervantes Scale and 39% in the MRS in the PLA + ISO group, without isoflavone supplementation. The use of the combined training used in our study may have been more efficient, as was the 10-week period, sufficient to demonstrate significant improvement.

A 12-week physical exercise study [25] reported improvement not only in physical aspects, but also in mental health, in the areas of vitality and mental health. In our study, we observed a reduction in psychological symptoms, evidenced by the number of women with symptoms of melancholia and nervousness, reducing from 7 to 1 woman in the PLA+EXE group (in both symptoms) and 7 to 1 with melancholy and 2 women To 1 with symptoms of nervousness in the ISO+EXE group. Indicating that mental health can be improved by many different factors, but physical activity is an important factor that influences physical and mental health. In addition to the components of improved strength, improved cardiorespiratory capacity, influencing self-esteem, improving self-image [26] and possibly influencing overall quality of life.

In the study by Moilanen et al. [27] it is reported that the change in global quality of life is more associated with the level of physical activity than the symptoms of menopause,

suggesting that factors other than hypoestrogenism can influence with even or superior importance, in the psychosomatic symptomatology, since the appearance of the symptoms suffers great multifactorial influence related to the socioeconomic and cultural context, reflecting in their feelings [2].

The estrogens have modulatory action on brain neurotransmitters, especially serotonin, directly linked to mood and other neuropsychic symptoms [20], and in the postmenopausal period with the reduction of circulating estrogens, exercise plays an important role, increasing the release of several neurotransmitters, such as increased concentrations of norepinephrine and its precursors, increased serotonin concentration and b-endorphins, being effective in the treatment of mood disorders and depression [28]. In addition to improving sleep through the mechanism of thermoregulation, which by increasing body temperature would facilitate triggering at the onset of sleep by activation of the mechanism of heat dissipation and induction of sleep, in addition to energy conservation, generating in the need for recovery of sleep [29].

For an efficient evaluation of aspects related to symptoms and quality of life is mentioned by Zahar et al, [30] that the use of more evaluation tools can complement and improve the quality of the results obtained, recommending the combination of specific and general instruments to evaluate this population. Even using in our study three different questionnaires, we obtained the same result in all. The specific instruments measure the impact of the symptoms on the quality of life, detect singularities while the generic instruments amplify the knowledge of all the changes occurred in that period, without being limited to the specific aspects of this phase.

Some limits deserve mention. The restrictions on inclusion and exclusion criteria may have influenced a small sample size. And finally, although there was no difference between the groups in food consumption, there was no dietary control.

5. Conclusion

The 10-week combined aerobic and resistance exercise training was sufficient to improve climacteric symptoms in different domains as measured by three different questionnaires but isoflavone ingestion did not promote additive effects of this reduction.

Contributors

JGC participated in the study design, data collection and analysis, statistical analysis, and manuscript preparation.

JSG participated in the data collection and analysis, and manuscript preparation.

IMM participated in the data collection and analysis, statistical analysis, and manuscript preparation.

JPB participated in the study design and data collection.

ALAR participated in the data collection and analysis.

TCFS participated in the data collection and analysis.

GMP participated in the study design, data collection and analysis, statistical analysis, and manuscript preparation.

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Funding

This work was funded by the Minas Gerais State Research Foundation (FAPEMIG) (APQ-00750-14) and the National Council for Scientific and Technological Development – CNPq (456443/2014-2) e CNPq (794078/2013).

Ethics

Each of the studies contributing data to this analysis received Local Research Ethics Committee approval and participants gave their written, informed consent.

Acknowledgments

Acknowledgment the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for the post-graduate scholarship.

References

- [1] B. Beaufrère, B. Morio, Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations, *Eur. J. Clin. Nutr.* 54 Suppl 3 (2000) S48-53.
- [2] K.M. de Freitas, Â.R. de Vasconcelos Silva, R.M. da Silva, Mulheres vivenciando o climatério-DOI: 10.4025/actascihealthsci. v26i1. 1633, *Acta Sci. Health Sci.* 26 (2004) 121–128.
- [3] S. Rosic, S. Kendic, M. Rosic, Phytoestrogens Impact on Menopausal Symptomatology, *Mater. Socio-Medica.* 25 (2013) 98–100. doi:10.5455/msm.2013.25.98-100.
- [4] R. Clapauch, R.M. da R. Meirelles, M. Julião, C.K.C. Loureiro, P.B. Giarodoli, S.A. Pinheiro, A.R. Harrigan, P.M. Spritzer, D.P. Pardini, R.V. Weiss, others, Fitoestrogênios: posicionamento do departamento de endocrinologia feminina da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), *Arq Bras Endocrinol Metab.* 46 (2002) 679–95.
- [5] D. Husain, K. Khanna, S. Puri, M. Haghighizadeh, Supplementation of Soy Isoflavones Improved Sex Hormones, Blood Pressure, and Postmenopausal Symptoms, *J. Am. Coll. Nutr.* 34 (2015) 42–48. doi:10.1080/07315724.2013.875434.
- [6] S. Bedell, M. Nachtigall, F. Naftolin, The pros and cons of plant estrogens for menopause, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 139 (2014) 225–236. doi:10.1016/j.jsbmb.2012.12.004.
- [7] S.B. Foster-Burns, Sarcopenia and decreased muscle strength in the elderly woman: resistance training as a safe and effective intervention, *J. Women Aging.* 11 (1999) 75–85. doi:10.1300/J074v11n04_06.
- [8] N. Mendoza, C. De Teresa, A. Cano, D. Godoy, F. Hita-Contreras, M. Lapotka, P. Llana, P. Manonelles, A. Martínez-Amat, O. Ocón, L. Rodríguez-Alcalá, M. Vélez, R. Sánchez-Borrego, Benefits of physical exercise in postmenopausal women, *Maturitas.* 93 (2016) 83–88. doi:10.1016/j.maturitas.2016.04.017.
- [9] A. Daley, H. Stokes-Lampard, A. Thomas, C. MacArthur, Exercise for vasomotor menopausal symptoms, in: *The Cochrane Collaboration (Ed.), Cochrane Database Syst. Rev.*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2014. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006108.pub4> (accessed January 20, 2017).
- [10] E. Riesco, S. Choquette, M. Audet, D. Tessier, I.J. Dionne, Effect of exercise combined with phytoestrogens on quality of life in postmenopausal women, *Climacteric.* 14 (2011) 573–580. doi:10.3109/13697137.2011.566652.
- [11] D.C. Nieman, Exercise testing and prescription: a health related approach, New York: McGraw-Hill Companies. (2003).
- [12] G.M. Puga, I. de P. Novais, C.S. Katsanos, A. Zanesco, Combined effects of aerobic exercise and l-arginine ingestion on blood pressure in normotensive postmenopausal women: A crossover study, *Life Sci.* 151 (2016) 323–329. doi:10.1016/j.lfs.2016.02.091.
- [13] R.R. Rondelli, A.N. de Oliveira, S. Dal Corso, C. Malaguti, Uma atualização e proposta de padronização do teste de caminhada de seis minutos, *Fisioter Mov.* 22 (2009) 249–59.
- [14] R.L. de Sousa, E.S.S. Sousa, J.C.B. Silva, R.G. Filizola, Fidedignidade do teste-reteste na aplicação do Índice Menopausal de Blatt e Kupperman, *RBGO.* 22 (2000). <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v22n8/12063> (accessed July 26, 2016).
- [15] J.E.M. Lima, S. Palacios, M.C.O. Wender, Quality of Life in Menopausal Women: A Brazilian Portuguese Version of the Cervantes Scale, *Sci. World J.* 2012 (2012). doi:10.1100/2012/620519.
- [16] K. Heinemann, A. Ruebig, P. Potthoff, H.P. Schneider, F. Strelow, L.A. Heinemann, D.M. Thai, The Menopause Rating Scale (MRS) scale: A methodological review, *Health Qual. Life Outcomes.* 2 (2004) 45. doi:10.1186/1477-7525-2-45.

- [17] T.R.B. Benedetti, P. de C. Antunes, C.R. Rodriguez-Añez, G.Z. Mazo, É.L. Petroski, Reproducibility and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in elderly men, *Rev. Bras. Med. Esporte*. 13 (2007) 11–16. doi:10.1590/S1517-86922007000100004.
- [18] K. Wasserman, The Anaerobic Threshold Measurement to Evaluate Exercise Performance, *Am. Rev. Respir. Dis.* 129 (1984) S35–S40. doi:10.1164/arrd.1984.129.2P2.S35.
- [19] C.P. Lynch, K.M. McTigue, J.E. Bost, L.F. Tinker, M. Vitolins, L. Adams-Campbell, G.E. Sarto, J. Hays-Grudo, J.E. Manson, L.H. Kuller, Excess weight and physical health-related quality of life in postmenopausal women of diverse racial/ethnic backgrounds, *J. Womens Health*. 19 (2010) 1449–1458.
- [20] B. Ministério da Saúde, Manual de Atenção a mulher no climatério/menopausa, (2008) 192.
- [21] F. Squadrito, D. Altavilla, A. Crisafulli, A. Saitta, D. Cucinotta, N. Morabito, R. D'Anna, F. Corrado, P. Ruggeri, N. Frisina, G. Squadrito, Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study, *Am. J. Med.* 114 (2003) 470–476. doi:10.1016/S0002-9343(03)00059-7.
- [22] P.S. Williamson-Hughes, B.D. Flickinger, M.J. Messina, M.W. Empie, Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies, *Menopause*. 13 (2006) 831–839.
- [23] G. Scambia, D. Mango, P.G. Signorile, Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study, *Menopause*. (2000) 105–111.
- [24] L.F. de Souza Avelar, M.N.S. de Oliveira Júnior, F. Navarro, Influência do exercício físico na sintomatologia de mulheres climatéricas, *Rev. Bras. Geriatr. E Gerontol.* 15 (2012) 537–545.
- [25] J. Dąbrowska, M. Dąbrowska-Galas, M. Rutkowska, B.A. Michalski, Twelve-week exercise training and the quality of life in menopausal women – clinical trial, *Menopausal Rev.* 1 (2016) 20–25. doi:10.5114/pm.2016.58769.
- [26] D.R.S. De Lorenzi, C. Danelon, B. Saciloto, I. Padilha Jr, Fatores indicadores da sintomatologia climatérica, *Rev Bras Ginecol Obstet.* 27 (2005) 12–9.
- [27] J.M. Moilanen, A.-M. Aalto, J. Raitanen, E. Hemminki, A.R. Aro, R. Luoto, Physical activity and change in quality of life during menopause-an 8-year follow-up study, *Health Qual. Life Outcomes*. 10 (2012) 1.
- [28] M.T. de Mello, R.A. Boscolo, A.M. Esteves, S. Tufik, O exercício físico e os aspectos psicobiológicos, *Rev. Bras. Med. Esporte*. 11 (2005) 203–207.
- [29] H.S. Driver, S.R. Taylor, Exercise and sleep, *Sleep Med. Rev.* 4 (2000) 387–402. doi:10.1053/smr.2000.0110.
- [30] S. Zahar, J.M. Aldrighi, M.A. Tostes, F. Russomano, L.O. Zahar, Avaliação de qualidade de vida na menopausa, *Reprod Clim.* 16(3):163-6 (2001).

Figure 1 - Flowchart of study participants.

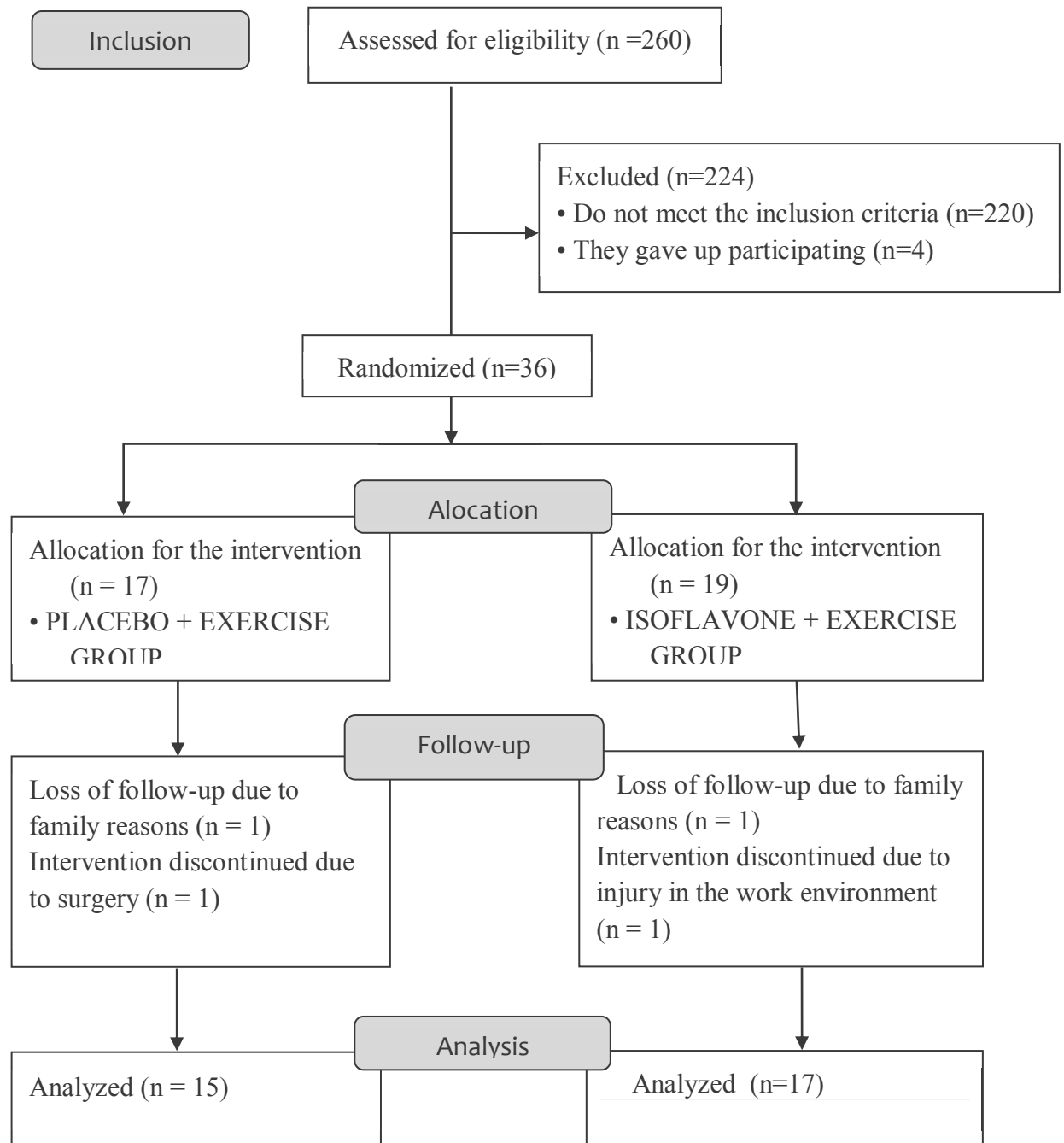


Table 1- Comparison of clinical characteristics, anthropometric, in the initial and final moments between patients using placebo (PLA+EXE) and isoflavone (ISO+EXE).

	PLA + EXE (n=15)		ISO + EXE (n=17)	
	baseline	10 weeks	baseline	10 weeks
Weight (kg)	64.7 ± 2.1	65.7 ± 2.3	65.3 ± 2.0	65.7 ± 2.0
BMI (kg/m ²)	26.9 ± 0.7	25.1 ± 1.9	26.2 ± 0.8	26.5 ± 0.8
Free fat mass (kg)	41.7 ± 1.0	42.6 ± 1.0	44.2 ± 0.9	42.2 ± 0.8
Fat mass (kg)	23.8 ± 1.3	23.0 ± 1.4	23.6 ± 1.5	23.7 ± 1.6
AC (cm)	92.8 ± 1.9	91.9 ± 2.0	93.2 ± 2.3	91.2 ± 1.8
WC (cm)	81.3 ± 1.6	80.9 ± 1.7	81.6 ± 2.0	81.3 ± 1.9
HC (cm)	103.1 ± 1.7	103.5 ± 1.8	103.3 ± 1.7	104.2 ± 1.8
WHR	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.78 ± 0.1
AR (repetitions)	29.3 ± 1.7	41.5 ± 1.8	36.4 ± 2.8	41.1 ± 1.9
Flexibility (cm)	20.8 ± 2.2	22.9 ± 2.1	23.8 ± 2.2	26.9 ± 2.2
WT6 (meters)	615.4 ± 14.6	646.6 ± 13.3	643.0 ± 9.6	683.3 ± 8.1

PLA + EXE, placebo and exercise; ISO + EXE, isoflavone and exercise. BM: body mass; BMI: body mass index; AC: abdominal circumference; WC: waist circumference; HC: hip circumference; WHR: waist/hip ratio; RA: abdominal resistance; WT6: 6-minute walk test; Values expressed as mean and standard error. ANCOVA was used to compare groups and moments with the covariate adjusted by the pre value.

Table 2 - Scores obtained before and after intervention in the PLA + EXE (n = 15) and ISO + EXE (n = 17) groups obtained from the Kupperman Index, MRS and Cervantes questionnaires.

	Baseline Mean \pm SEM	10 weeks Mean \pm SEM	Change Mean (95% IC)	Effect size	p
Kupperman total					
PLA	23.5 \pm 2.3	11.1 \pm 1.5	-9,2 (-12.2 to -6.2)	0.04	0.28
ISO	15.4 \pm 2.0	6.7 \pm 1.3	-11,5 (-14.3 to -8.7)		
MRS total					
PLA	23.7 \pm 1.9	10.7 \pm 1.3	-9,9 (-13.1 to -6.8)	0.01	0.99
ISO	16.2 \pm 1.6	8.9 \pm 1.5	-10,0 (-12.8 to -7.1)		
MRS Somatovegetative					
PLA	7.5 \pm 1.0	3.0 \pm 0.4	-3,3 (-4.3 to -2.3)	0.01	0.68
ISO	4.8 \pm 0.7	2.2 \pm 0.5	-3,6 (-4.5 to -2.7)		
MRS urogenital					
PLA	5.6 \pm 0.7	3.2 \pm 0.5	-2,7 (-3.2 to -1.2)	0.02	0.46
ISO	4.9 \pm 0.7	3.4 \pm 0.6	-1,7 (-2.6 to -0.8)		
MRS psychological					
PLA	10.6 \pm 1.0	4.5 \pm 0.8	-4,9 (-6.6 to -3.2)	0.01	0.62
ISO	6.5 \pm 0.9	3.2 \pm 0.9	-4,3 (-5.8 to -2.7)		
Cervantes total					
PLA	55.5 \pm 5.4	32.1 \pm 3.4	-18,2 (-26.1 to -10.4)	0.01	0.71
ISO	41.0 \pm 2.7	25.2 \pm 4.0	-20,4 (-27.7 to -13.0)		
Cervantes psychological					
PLA	12.2 \pm 2.3	4.9 \pm 1.6	-6,1 (-9.2 to -3.0)	0.01	0.91
ISO	8.8 \pm 1.6	4.0 \pm 1.5	-5,9 (-8.8 to -3.0)		
Cervantes couple relationship					
PLA	4.5 \pm 1.0	4.2 \pm 0.9	-0,4 (-1.8 to 1.0)	0.02	0.49
ISO	4.8 \pm 1.0	3.7 \pm 0.9	-1,1 (-2.4 to -0.3)		
Cervantes sexualidade					
PLA	11.0 \pm 1.1	8.0 \pm 0.7	-3,0 (-5.3 to -0.7)	0.03	0.33
ISO	10.9 \pm 1.3	9.5 \pm 1.6	-1,4 (-3.6 to 0.7)		
Cervantes menopause and health					
PLA	27.7 \pm 2.2	15.0 \pm 1.8	-7.8 (-11.5 to -4.1)	0.11	0.07
ISO	16.5 \pm 2.2	8.0 \pm 1.4	-12.9 (-16.3 to -9.4)		

PLA: placebo and exercise; ISO: isoflavone and exercise; MRS: menopause rating scale; Cervantes: Cervantes Scale; Kupperman: Kupperman-Blatt Index. ANCOVA was used to compare groups and moments with the covariate adjusted by the pre value. Data were described on average, standard error and confidence interval.

Table 3. Descriptive analysis of the Kupperman-Blatt index according to the intensity at the time before and after the intervention.

ISO+EXE		Baseline				After 10 weeks				desap
Intensity		none	mild	moderate	severe	none	mild	moderate	severe	
Symptoms	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	%
hot flushes	7 (41)	6 (35)	2 (12)	2 (12)	9 (53)	3 (18)	5 (29)	0		12
paresthesia	10 (59)	4 (24)	2 (12)	1 (6)	12 (71)	5 (29)	0	0		12
insomnia	8 (47)	3 (18)	1 (6)	5 (29)	14 (82)	3 (18)	0	0		35
nervousness	2 (12)	10 (59)	3 (18)	2 (12)	14 (82)	2 (12)	1 (6)	0		71
melancholia	7 (41)	5 (29)	3 (18)	2 (12)	10 (59)	6 (35)	1 (6)	0		18
vertigo	12 (71)	5 (29)	0	0	14 (82)	2 (12)	0	1 (6)		12
fatigue	7 (41)	7 (41)	3 (18)	0	15 (88)	2 (12)	0	0,0		47
arthralgia/myalgia	4 (24)	5 (29)	8 (47)	0	12 (71)	3 (18)	1 (6)	1 (6)		47
headache	10 (59)	6 (35)	1 (6)	0	12 (71)	5 (29)	0	0		12
palpitation	12 (71)	2 (12)	3 (18)	0	16 (94)	1 (6)	0	0		24
formication	12 (71)	3 (18)	2 (12)	0	17 (100)	0,0	0	0		29
mean	8 (49)	5 (30)	3 (15)	1 (6)	13 (78)	3 (17)	1 (4)	0 (1)		29

PLA+EXE		Baseline				After 10 weeks				Desap
Intensity		none	mild	moderate	severe	none	mild	moderate	severe	
Symptoms	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	%
hot flushes/sweat	2 (13)	4 (27)	4 (27)	5 (33)	3 (20)	7 (47)	4 (27)	1 (7)		7
paresthesia	8 (53)	5 (33)	1 (7)	1 (7)	10 (67)	4 (27)	1 (7)	0		13
Insomnia	4 (27)	4 (27)	5 (33)	2 (13)	11 (73)	4 (27)	0	0		47
nervousness	1 (7)	4 (27)	6 (40)	4 (27)	7 (47)	5 (33)	2 (13)	1 (7)		40
melancholia	1 (7)	6 (40)	5 (33)	3 (20)	7 (47)	4 (27)	3 (20)	1 (7)		40
vertigo	5 (33)	6 (40)	3 (20)	1 (7)	10 (67)	4 (27)	1 (7)	0		33
fatigue	3 (20)	2 (13)	9 (60)	1 (7)	10 (67)	4 (27)	1 (7)	0		47
arthralgia/myalgia	2 (13)	8 (53)	3 (20)	2 (13)	9 (60)	4 (27)	2 (13)	0		47
headache	3 (20)	9 (60)	3 (20)	0	7 (47)	8 (53)	0,0	0		27
palpitation	4 (27)	5 (33)	6 (40)	0	11 (73)	4 (27)	0,0	0		47
formication	7 (47)	6 (40)	1 (7)	1 (7)	10 (67)	4 (27)	1 (7)	1 (7)		20
mean	4 (24)	5 (36)	4 (28)	2 (12)	9 (58)	5 (32)	1 (9)	0 (2)		33

PLA+EXE: placebo and exercise group; ISO+EXE: isoflavone and exercise group; desp: disappearance;

5. ARTIGO 2 - ISOFLAVONE SUPPLEMENTATION DOES NOT POTENTIATE BLOOD PRESSURE RESPONSES AFTER TRAINING WITH COMBINED EXERCISE: CLINICAL, CONTROLLED, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND TRIAL

Isoflavone supplementation does not potentiate blood pressure responses after training with combined exercise: Clinical, controlled, randomized, double-blind trial

Juliene G. Costa^a; Jéssica S. Giolo^a, Igor M. Mariano^a, Jaqueline P. Batista^a, Ana Luiza R. Amaral^a, Erick P. de Oliveira^a; Guilherme M. Puga^a.

^a Laboratory of Cardiorespiratory and Metabolic Physiology. Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil.

Abstract

Background: Several endocrine and metabolic changes occur during the climacteric period due to circulating estrogen deficit, increasing the risk of cardiovascular diseases. Isoflavone supplementation along and exercise are alternatives used to reverse and /or delay these changes.

Objective: Check the additive effects of isoflavone supplementation associated with combined aerobic and resistance exercise performance on ambulatory blood pressure responses in healthy postmenopausal women.

Methods: A randomized, double-blind, controlled clinical trial involving 32 postmenopausal women, aged 54.4 ± 5.4 years, BMI of 26.6 ± 3.0 kg/m² and 5.6 ± 4.6 years after menopause randomly assigned to the group: placebo and exercise (PLA+EXE, n=15) or 100mg of isoflavone and exercise (ISO+EXE, n=17). Before and after 10 weeks of combined aerobic and resistance exercise training, the blood pressure was evaluated through ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) for 24 hours. The analysis of Generalized Estimating Equations (GEE) with multiple comparisons made with the Bonferroni correction was used to analyze the before and after intervention on blood pressure values every 2 hours. The arterial pressure variation over time was analyzed by the trapezoidal area under the curve (AUC), and these values were analyzed by the ANCOVA with the covariate adjusted by the pre-value in the SPSS software version 13. The level of significance adopted was $p < 0.05$.

Results: ANCOVA showed no difference in mean values and AUC of SBP, DBP and MAP in the periods of awake, sleep and 24 hours total between groups. However, the comparison of the 2-hour points by the GEE showed a reduction of the post compared the pre-DBP (0, 2, and 12 hours), MAP (0 and 24 hours) in the PLA+EXE group, while in the ISO+EXE group only at the moment 24 hours in PAS.

Conclusions: The supplementation of 100 mg/day of isoflavone soy does not potentiate the effects obtained by combined exercise training in the reduction of blood pressure in normotensive postmenopausal women.

Keywords: isoflavone; ambulatory blood pressure monitoring, exercise; postmenopausal.

1. Introduction

Several metabolic endocrine changes occur during the climacteric period, due to aging process, lifestyle and also by lack of estrogen [1]. Factors such as increased blood pressure and body mass index above normal parameters increase the risk of developing cardiovascular disease. Normotensive individuals over 55 years old are 90% more likely to develop hypertension, and the prevalence is higher in postmenopausal women than in premenopausal women [2] and men of the same age [3].

Non-pharmacological interventions have been sought for the low cost, higher population benefited, minimal risk and for the effectiveness in the reduction of blood pressure [4]. A very important method to demonstrate the behavior of blood pressure is the use of ABPM (ambulatory monitoring of blood pressure), which after 24 hours of use is extracted data referring to the periods of awake, sleep, and with a minimum of discomfort during the daily activities of the patient [5].

Among non-pharmacological interventions, dietary supplementation with phytoestrogens such as isoflavones (soy-based components) is a widely used alternative for postmenopausal women to minimize the effects of the body's lack of estrogen production [6]. Some studies in the literature have shown that ingestion of isoflavones by postmenopausal women may have benefits in reducing cardiovascular diseases [7].

However, the results are still controversial, since some studies have also showed that the ingestion of this soybean sources did not promote changes in body composition and physical performance, besides not influencing climacteric symptoms and endometrial thickness [8] and did not produce changes in the lipid profile [9].

In addition to the isoflavone supplementation, exercise training is also a widely used alternative, and an important tool in the treatment to reverse and / or delay these characteristic changes of the period after menopause [10]. It has already been well demonstrated in the literature that physical exercise training improves the bioavailability of nitric oxide [11], improving endothelial function and hemodynamic and cardiovascular parameters such as blood pressure [3].

Regular aerobic exercise results in important autonomic and hemodynamic adaptations that influence the cardiovascular system. Post-exercise hypotension is an important mechanism that, acutely and chronically, results in the reduction of resting blood pressure levels and acting as prevention and treatment of arterial hypertension [12].

Therefore, besides the ingestion of isoflavones, a few authors have investigated the use of this therapy associated with the practice of exercises in cardiometabolic parameters in order

to verify some additive effects between these two alternatives. The study by Lebon [13], showed beneficial alterations in the values of C-reactive protein and body composition, but increased pro-inflammatory cytokine TNF- α , demonstrating a still controversial effect of this association. To our knowledge, no study verified the associated effects of isoflavone supplementation and physical exercise training on cardiovascular parameters.

There is a paucity of studies investigating the possible additive effects of isoflavone supplementation on hemodynamic responses, especially in postmenopausal women since they increase the physical inactivity time during their life and are at increased risk for cardiovascular disease due lack of circulating estrogen and its vasoprotective effect [2,3].

There are few studies investigating the possible additive effects of isoflavone supplementation on hemodynamic responses in postmenopausal women, and their results are still inconclusive. Therefore, the objective of this study was to verify the possible additive effects of ingestion of isoflavone associated with training with combined exercises on the blood pressure in postmenopausal women.

2. Material and Methods:

2.1 Participants:

A total of 260 women, aged 50-70 years, postmenopausal (Amenorrhea for at least 12 months) were recruited, and 36 volunteers who fulfilled the inclusion criteria were recruited, but 32 completed the 10 weeks of training. Women had to meet the following criteria: without any major physical incapacity, do not take hormone therapy or isoflavone supplementation, nonsmoker, and do not take any medication that influences glucose or lipid metabolism. The Human Research Ethics Committee of the Federal University of Uberlândia approved this study (CAAE: 40622414.9.0000.5152). All the volunteers signed the Free and Informed Consent Term.

2.2 Study design

This is a double-blind, controlled, clinical trial randomized using an electronic draw program, developed in two stages: before and after the intervention of 10 weeks of isoflavone supplementation and training with combined aerobic and resistance exercises. Participants were divided randomly into two groups: PLA + EXE, placebo and exercise (n = 15); ISO + EXE, isoflavone and exercise (n = 17). Participants ingested one capsule daily, containing soy isoflavones or placebo. The 100-mg group ingested a dose of isoflavones containing 3.3% genistein, 93.5% daidzein and 3.2% glycitein. The placebos group ingested a nonactive capsules of the same size and appearance containing cornstarch.

2.3 Evaluation of food ingestion

The food intake was performed through 3 dietary reminders of 24 hours applied by nutritionists on non-consecutive days. Analyzes of the dietary data were performed using Dietpro software (version 5.7i). A database was implemented using food composition tables [14].

2.4 Physical evaluation and body composition

A short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was used to evaluate the initial physical activity level of the volunteers, containing seven questions that estimate the weekly time spent in physical activities (moderate and vigorous intensity). Generating classification: sedentary, irregularly active, active or very active [15].

The body mass was measured using a Micheletti electronic scale, the stature was measured in a Sanny stadiometer and an inelastic tape measuring 0.5 cm wide, for abdominal circumference measurements. The biomimetic apparatus of the Biodynamics model 450c was used to estimate the total free fat mass, fat mass (MG) and percentage of total body fat (% GC).

The intensity of resistance exercise was evaluated and prescribed based on a maximal repetition test (1RM) [16]. The evaluation of the aerobic capacity was determined using the incremental treadmill test [17] using Cosmed Quark CPET ergospirometer, and to evaluate functional status, the 6-minute walk test was used [18].

2.5 Ambulatory blood pressure monitoring

All volunteers were submitted to a 24-hour blood pressure assessment by ambulatory blood pressure measurement (ABPM) before and after 10 weeks of combined exercise training, with a minimum of 48 hours after the last training session. The Cardios Dyna-Map + device was used, and during the use of the device, the diary of the examination was given, to self-report schedules of activities of daily living (sleep, work, food) and any event that could interfere abnormally with blood pressure or device measurements. The measurements were scheduled every 15 minutes in the wake (7h to 23h) and every 30 minutes in the sleep period (23h to 7h), and despite this restricted schedule and respecting the individual sleep/wake time of the volunteers, the schedules reported in the exam diary were considered. The monitoring was considered valid when it happened for a period of 24 hours, with standardization of the placement of the device in the morning, in the interval from 7 to 9 hours, to analyze the curve from 0 to 24h, was adopted time 0 in the moment the monitor was placed. The following were evaluated: systolic blood pressure (SBP); diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial

pressure (MAP), heart rate (HR) and pulse pressure (PP), in the wake, sleep and 24 hour periods.

2.6 Intervention

The 10-weeks exercise program consisted of three sessions of combined aerobic and resistance exercises training per week. Each session lasted 45 minutes and consisted of 20 minutes of resistance exercise and 20 minutes of aerobic exercise. To be included in the analyzes, women had to participate in a minimum of 85% of all exercise sessions. The resistance training was performed in 2 sets of 15 repetitions in seven exercises in weight training equipment for large muscle groups, performed in this order: Leg press 45°, seated row in the crossover, bench press, peck deck, lat pull-down, squatting (fitball) and abdominal. After 5 weeks of training, the 1RM test was performed again to readjust the training load. The aerobic exercise was performed on a treadmill, at a speed of 5.5 km/h and last 20 minutes of exercise at intensity (treadmill inclination and heart rate) between ventilatory threshold 1 and 2, determined through the incremental treadmill test [19] using the ergospirometer. The exercise intensity was imposed only in the increase of the inclination of the treadmill, remaining during all the 20 minutes with the fixed speed of 5.5 km/h according to protocol of Puga et al, [20].

3. Statistical analysis

Sample calculation was performed in the GPower program, for the characterization of the sample. The arterial pressure variation over time was analyzed by the area under the curve (AUC) calculated by the trapezoidal method, in the statistical program GraphPad Prisma version 6. The analysis of Generalized Estimating Equations (GEE) was used to evaluate before and after the intervention changes among and between the groups in the temporal evolution of the use of the apparatus with the values at intervals of every 2 hours. Multiple comparisons were made with the Bonferroni ANCOVA correction with the covariate adjusted by the pre-value, was used to analyze the data of wake, sleep, 24 hours total and AUC at intervals of 8 hours. The analyzes were performed in SPSS software version 23, considering the level of significance $p < 0.05$

4. Results

Although there was no dietary control, in the analysis of dietary data of volunteers in the consumption of macro nutrients (carbohydrates, proteins) and branched chain amino acids (total BCAA, isoleucine, leucine and valine), there were no significant differences before and after the intervention, or between groups. The characteristics of the participants, the values of

the maximum strength performed in the maximum repetition test (1RM) and anthropometric measurements are listed in Table 1. As shown, there was a significant ($p < 0.05$) increase in strength 1RM test in both groups, but there were no differences between the groups, the same was observed in the anthropometric variables, flexibility, abdominal resistance and in the six-minute walk test.

*****Table 1 HERE*****

Table 2 shows the measurement of the blood pressure obtained in the 24 hours, in the periods of wakefulness and sleep, AUC in 24 hours total. There was no significant difference ($p < 0.05$) between the groups, the same one obtained in the AUC values at 8 hour intervals. In addition, there were no changes in heart rate and pulse pressure during these periods. There was a reduction in both groups in the mean arterial pressure in the waking period, being -4mmHg in the PLA + EXE group and -3mmHg in the ISO + EXE group.

*****Table 2 HERE*****

Figure 1 shows the values in interval of every 2 hours in the measurements of SBP, DBP and MAP. There were significant reduction ($p < 0.05$) in DBP (at 0, 2, 10 and 12 hours) and MAP (at 0 and 24 hours) comparing with pre values in the PLA+EXE group, while in the ISO+EXE group there was reduction only at the moment 24 hours in the SBP.

*****Figure 1 HERE*****

5. Discussion

The present study analyzed the effect of isoflavone supplementation associated with combined aerobic and resistance exercise training on blood pressure responses in healthy postmenopausal women. Our main findings show that isoflavone supplementation did not promote additive effects on exercise-mediated hypotensive responses, and although there were several points of reduction in the time course induced by the exercise, in the analysis of the 24-hour general effect, it was not demonstrated hypotensive effect difference between groups.

The acute and chronic exercise training for postmenopausal women are important for body composition maintenance and also in the treatment and prevention of metabolic and cardiovascular diseases [2,4,20,21]. Several changes occur in body composition during the climacteric period, such as loss of muscle mass, reduction of bone mass and strength, increase of fat mass [22], due aging and also to lack of estrogen [1]. In this study, the combined exercises proved to be effective in strength gains, in both groups, being therefore an important

tool in the treatment to reverse and/or delay these changes. The increase of the strength evaluated by the 1RM test was observed in the PLA+EXE and ISO+EXE groups, with no significant difference in the gain between them, which can be characterized as gains from the training without additive effect of isoflavone, as found in the others studies by Maesta [23] and Orsatti [24].

The literature also shows that exercise training alone can improve as well cardiovascular parameter such as blood pressure responses in both hypertensive and normotensive postmenopausal women [25], and our data reinforce this benefits but with additive information from the intervention with combined aerobic and resistance exercise training for 10 weeks, which is not well established in this population.

Interestingly besides the reduction in BP in both groups, in our study the ambulatory BP reductions in ISO+EXE group appears to be lower than the in PLA+EXE group, which were showed by more significant points of reduction (figure 1) and by more negative changes (95% IC) in both ambulatory SBP and DBP during 24 hour total (table 2), showing that isoflavone supplementation did not demonstrate an additive hypotensive effect in these women, and tended to be less effective than exercise alone. The mechanism of this results still unknown and more studies are needed to check this information.

Despite the effects of exercise training, few studies verified the effects of isoflavone associated with exercise on cardiovascular parameters. Welty et al [26] showed that the supplementation of 101mg of isoflavone and lifestyle change during 8 weeks, decreases arterial blood pressure in normotensive and hypertensive obese women. The lifestyle changes in this study corresponded to start 30-minute of walking every day and women that were already active were instructed to not modify their exercise routine during the study. So they did not have systematic controlled exercise training and did not compare its results with a placebo group as in our study. The type of exercise training intervention and also the kind of population and dietary control could interfere in responses.

To our knowledge, no study verified the associated effects of isoflavone supplementation and exercise training on cardiovascular parameters. It has been well demonstrated in the literature that exercise training improves the bioavailability of nitric oxide [11], improving endothelial function and hemodynamic and cardiovascular parameters such as blood pressure [3,20].

The isolated effects of isoflavone was studied by Hallund et al. [27] and found an increase in nitrite and nitrate concentrations, with the hypothesis that isoflavones affect

endothelial function by increasing the bioavailability of NO improving hemodynamic variables. Some studies attribute to the isoflavones, the vasoprotective effect, which would protect blood vessels from vascular dysfunction by improving oxidative functions and increasing signaling pathways of antioxidants [27,28]. The stimulation of the activity of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and the reactive oxygen species (ROS) production in the walls of blood vessels in response to dietary isoflavones leads to an increase in the activity of antioxidant enzymes endothelial cells of smooth muscle [28]. So these effects could improve blood flow and blood pressure control and the association with exercise performance could have addicted effects. The hemodynamic improvements in NO-endothelium pathways mediated by exercise training are well described in the literature, especially in postmenopausal women [3,20]. Nevertheless, confronting this hypothesis we found no associated effects in BP responses after exercise training with isoflavone supplementation. However, the present investigation did not evaluate NO bioavailability, which makes it difficult to understand the mechanisms responsible for the observed responses. Additional studies on the possible effects of isoflavone on the release of vasodilatory substances and other hypotension mechanisms need to be performed, so that their effect is clearly understood.

The results obtained by our study corroborate those found by Carmignani et al [29], that the supplementation of 90mg isoflavone (containing 26.5 mg of aglycones: approximately 8 mg of total daidzein, 15 mg of genistein and 3.5 mg of total glycitein showed no effect on blood pressure after 16 weeks. It should be noted that this study shows methodological differences, not only in the time of exposure but, especially in the protocol without exercise intervention, in the isoflavone heterogeneity, both in terms of composition and in the dose of isoflavones used, which makes it difficult to analyze the results.

The amount of isoflavone of 100mg and its compounds (3.3% genistein, 93.5% daidzein and 3.2% glycyte) used in our study may have interfered in the results obtained, which supposedly shows to be more important the amount of genistein (greater than 15mg) than the total isoflavone value. Studies that demonstrated beneficial effects used genistein amounts greater than 15mg, in blood pressure changes [26] and arterial compliance changes [30], and also showed the beneficial effects in the reduction of the vasomotor symptoms, than the studies that used less than 10mg that did not present reduction of the symptoms [31].

Despite the higher amount of daidzein in the compound used in our study, non-conversion to equol may not have allowed to achieve better results, since to occur the bioconversion of daidzein to its equol metabolism, a specific intestinal microorganism is

required, which only occurs in 30 to 50% of the individuals, and may be critical to obtain the benefits obtained by supplementation [32]. In addition to some factors that may influence the action of phytoestrogens, affecting its bioavailability and biological effects such as: a high carbohydrate diet that will induce increased fermentation, intestinal diseases, parasitosis and the use of antibiotics [33].

Although the objective of the study was related to the isoflavone additive effect, our study has the limitation to not have a control group without exercise, and another group only with isoflavone supplementation to verify the isolated effect of these two interventions. The restrictions on inclusion and exclusion criteria may have influenced a small sample size. Although there was no difference between the groups in the food consumption, no food control of the volunteers was performed. The 10-week training period may have been relatively short to demonstrate more significant blood pressure responses for healthy postmenopausal women.

6. Conclusion

Isoflavone supplementation at a dose of 100 mg/day does not potentiate the effects of combined training on blood pressure lowering in postmenopausal women.

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Financing

This work was supported by the Minas Gerais State Research Foundation (FAPEMIG) (APQ-00750-14) and the National Council for Scientific and Technological Development – CNPq (456443/2014-2) e CNPq (794078/2013).

Acknowledgments

Acknowledgment the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for the post-graduate scholarship. Acknowledgments the nutritionists Cínthia Domingos Barbosa, Paula Nahas and Luana Thomazzeto Rossato.

References

- [1] B. Beaufrère, B. Morio, Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations, *Eur. J. Clin. Nutr.* 54 Suppl 3 (2000) S48-53.
- [2] D. Martins, K. Nelson, D. Pan, N. Tareen, K. Norris, The effect of gender on age-related blood pressure changes and the prevalence of isolated systolic hypertension among older adults: data from NHANES III, *J. Gend.-Specif. Med. JGSM Off. J. Partnersh. Womens Health Columbia.* 4 (2001) 10–13, 20.
- [3] M. Coylewright, J.F. Reckelhoff, P. Ouyang, Menopause and Hypertension An Age-Old Debate, *Hypertension.* 51 (2008) 952–959.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105742.
- [4] E.A. Bocchi, F.G. Marcondes-Braga, F. Bacal, A.S. Ferraz, D. Albuquerque, D. de A. Rodrigues, E.T. Mesquita, F. Vilas-Boas, F. Cruz, F. Ramires, others, Updating of the Brazilian guidelines for chronic heart failure-2012, *Arq. Bras. Cardiol.* 98 (2012) 1–33.
- [5] Sociedade Brasileira de Cardiologia, V Diretrizes de Monitoração Ambulatorial Da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes de Monitoração Residencial da Pressão Arterial (MRPA), (2011). <http://dms.ufpel.edu.br/ares/handle/123456789/159> (accessed January 1, 2017).
- [6] M.L. Brandi, Phytoestrogens and menopause, *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 7 (1999) 213–216. doi:10.1016/S1382-6689(99)00016-2.
- [7] S. Watanabe, S. Uesugi, Y. Kikuchi, Isoflavones for prevention of cancer, cardiovascular diseases, gynecological problems and possible immune potentiation, *Biomed. Pharmacother.* 56 (2002) 302–312. doi:10.1016/S0753-3322(02)00182-8.
- [8] V.M.G. de M. Sena, L.O.B.F. Costa, H. de L.F.F. Costa, Effects of soy-derived isoflavone on hot flushes and endometrial thickness: a randomized, double-blind controlled trial, *Rev. Bras. Ginecol. E Obstetrícia.* 29 (2007) 532–537.
- [9] D.R.A. Rios, E.T. Rodrigues, A.P.Z. Cardoso, M.B.A. Montes, S.A. Franceschini, M.R.T. Toloi, Lack of effects of isoflavones on the lipid profile of Brazilian postmenopausal women, *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif.* 24 (2008) 1153–1158.
doi:10.1016/j.nut.2008.06.030.
- [10] S.B. Foster-Burns, Sarcopenia and decreased muscle strength in the elderly woman: resistance training as a safe and effective intervention, *J. Women Aging.* 11 (1999) 75–85.
doi:10.1300/J074v11n04_06.
- [11] A. Huang, D. Sun, A. Koller, G. Kaley, 17 β -Estradiol Restores Endothelial Nitric Oxide Release to Shear Stress in Arterioles of Male Hypertensive Rats, *Circulation.* 101 (2000) 94–100. doi:10.1161/01.CIR.101.1.94.
- [12] M. Rondon, P.C. Brum, Exercício físico como tratamento não-farmacológico da hipertensão arterial, *Rev Bras Hipertens.* 10 (2003) 134–9.
- [13] J. Lebon, E. Riesco, D. Tessier, I.J. Dionne, Additive effects of isoflavones and exercise training on inflammatory cytokines and body composition in overweight and obese postmenopausal women: a randomized controlled trial, *Menopause.* 21 (2014) 869–875.
doi:10.1097/GME.0000000000000177.
- [14] Núcleo de estudos e pesquisas em alimentação (NEPA), Universidade de Campinas, Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO: versão 4, 4th ed., Unicamp, Napa, 2011.
- [15] T.R.B. Benedetti, P. de C. Antunes, C.R. Rodriguez-Añez, G.Z. Mazo, É.L. Petroski, Reproducibility and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in elderly men, *Rev. Bras. Med. Esporte.* 13 (2007) 11–16. doi:10.1590/S1517-86922007000100004.

- [16] D.C. Nieman, Exercise testing and prescription: a health related approach, New York: McGraw-Hill Companies. (2003).
- [17] R.A. Bruce, F. Kusumi, D. Hosmer, Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease, *Am. Heart J.* 85 (1973) 546–562. doi:10.1016/0002-8703(73)90502-4.
- [18] R.R. Rondelli, A.N. de Oliveira, S. Dal Corso, C. Malaguti, Uma atualização e proposta de padronização do teste de caminhada de seis minutos, *Fisioter Mov.* 22 (2009) 249–59.
- [19] K. Wasserman, The Anaerobic Threshold Measurement to Evaluate Exercise Performance, *Am. Rev. Respir. Dis.* 129 (1984) S35–S40. doi:10.1164/arrd.1984.129.2P2.S35.
- [20] G.M. Puga, I. de P. Novais, C.S. Katsanos, A. Zanesco, Combined effects of aerobic exercise and l-arginine ingestion on blood pressure in normotensive postmenopausal women: A crossover study, *Life Sci.* 151 (2016) 323–329. doi:10.1016/j.lfs.2016.02.091.
- [21] A.P. Jarrete, I.P. Novais, H.A. Nunes, G.M. Puga, M.A. Delbin, A. Zanesco, Influence of aerobic exercise training on cardiovascular and endocrine-inflammatory biomarkers in hypertensive postmenopausal women, *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 1 (2014) 108–114. doi:10.1016/j.jcte.2014.07.004.
- [22] P.C. Hallal, C.G. Victora, J.C.K. Wells, R.C. Lima, Physical inactivity: prevalence and associated variables in Brazilian adults, *Med. Sci. Sports Exerc.* 35 (2003) 1894–1900. doi:10.1249/01.MSS.0000093615.33774.0E.
- [23] N. Maesta, E.A.P. Nahas, J. Nahas-Neto, F.L. Orsatti, C.E. Fernandes, P. Traiman, R.C. Burini, Effects of soy protein and resistance exercise on body composition and blood lipids in postmenopausal women, *Maturitas.* 56 (2007) 350–358. doi:10.1016/j.maturitas.2006.10.001.
- [24] F.L. Orsatti, E.P. Nahas, J. Nahas-Neto, C.L. Orsatti, A.S. Teixeira, Efeito do treinamento contrarresistência e isoflavona na densidade mineral óssea em, *Rev. Bras. Cineantropometria E Desempenho Hum.* 15 (2013). doi:10.5007/1980-0037.2013v15n6p726.
- [25] Y. Li, H. Hanssen, M. Cordes, A. Rossmeissl, S. Endes, A. Schmidt-Trucksäss, Aerobic, resistance and combined exercise training on arterial stiffness in normotensive and hypertensive adults: A review, *Eur. J. Sport Sci.* 15 (2015) 443–457. doi:10.1080/17461391.2014.955129.
- [26] F.K. Welty, K.S. Lee, N.S. Lew, J.-R. Zhou, Effect of soy nuts on blood pressure and lipid levels in hypertensive, prehypertensive, and normotensive postmenopausal women, *Arch. Intern. Med.* 167 (2007) 1060–1067.
- [27] J. Hallund, S. Bügel, T. Tholstrup, M. Ferrari, D. Talbot, W.L. Hall, M. Reimann, C.M. Williams, N. Wiinberg, Soya isoflavone-enriched cereal bars affect markers of endothelial function in postmenopausal women, *Br. J. Nutr.* 95 (2006) 1120. doi:10.1079/BJN20061734.
- [28] R.C.M. Siow, G.E. Mann, Dietary isoflavones and vascular protection: Activation of cellular antioxidant defenses by SERMs or hormesis?, *Mol. Aspects Med.* 31 (2010) 468–477. doi:10.1016/j.mam.2010.09.003.
- [29] L.O. Carmignani, A.O. Pedro, L.H.S. da Costa-Paiva, A.M. Pinto-Neto, The effect of soy dietary supplement and low dose of hormone therapy on main cardiovascular health biomarkers: a randomized controlled trial, *Rev. Bras. Ginecol. E Obstetrícia.* 36 (2014) 251–258. doi:10.1590/S0100-720320140004976.
- [30] P.J. Nestel, T. Yamashita, T. Sasahara, S. Pomeroy, A. Dart, P. Komesaroff, A. Owen, M. Abbey, Soy Isoflavones Improve Systemic Arterial Compliance but Not Plasma Lipids in Menopausal and Perimenopausal Women, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (1997) 17:3392–3398. doi:https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.12.3392.

- [31] P.S. Williamson-Hughes, B.D. Flickinger, M.J. Messina, M.W. Empie, Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies, *Menopause*. 13 (2006) 831–839.
doi:10.1097/01.gme.0000227330.49081.9e.
- [32] K.D. Setchell, C. Clerici, E.D. Lephart, S.J. Cole, C. Heenan, D. Castellani, B.E. Wolfe, L. Nechemias-Zimmer, N.M. Brown, T.D. Lund, others, S-equol, a potent ligand for estrogen receptor β , is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora, *Am. J. Clin. Nutr.* 81 (2005) 1072–1079.
- [33] R. Clapauch, R.M. da R. Meirelles, M. Julião, C.K.C. Loureiro, P.B. Giarodoli, S.A. Pinheiro, A.R. Harrigan, P.M. Spritzer, D.P. Pardini, R.V. Weiss, others, Fitoestrogênios: posicionamento do departamento de endocrinologia feminina da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), *Arq Bras Endocrinol Metab.* 46 (2002) 679–95.

Table 1 - Comparison of clinical, anthropometric and strength characteristics (1RM), in the initial and final moments between patients using placebo (PLA + EXE) and isoflavone (ISO + EXE) patients.

	Baseline Mean \pm SEM	10 weeks Mean \pm SEM	Change Mean (95% IC)	Effect size	p
BM (kg)					
PLA	64.7 \pm 2.1	65.7 \pm 2.3	1.1 (0.3 to 2.4)	0.02	0.41
ISO	65.3 \pm 2.0	65.7 \pm 2.0	0.3 (-1.1 to 1.7)		
BMI (kg/m ²)					
PLA	26.9 \pm 0.7	25.1 \pm 1.9	0.1 (-0.3 to 0.6)	0.01	0.76
ISO	26.2 \pm 0.8	26.5 \pm 0.8	0.2 (-0.3 to 0.7)		
TLM (kg)					
PLA	41.7 \pm 1.0	42.6 \pm 1.0	0.8 (0.2 to 1.3)	0.12	0.07
ISO	44.2 \pm 0.9	42.2 \pm 0.8	-0.0 (-0.7 to 0.6)		
FM (kg)					
PLA	23.8 \pm 1.3	23.0 \pm 1.4	-0.7 (-1.6 to 0.2)	0.06	0.21
ISO	23.6 \pm 1.5	23.7 \pm 1.6	0.1 (-0.8 to 1.0)		
AC (cm)					
PLA	92.8 \pm 1.9	91.9 \pm 2.0	-0.8 (-2.7 to 1.0)	0.04	0.29
ISO	93.2 \pm 2.3	91.2 \pm 1.8	-2.3 (-4.2 to -0.3)		
Flexibility (cm)					
PLA	20.8 \pm 2.4	22.7 \pm 2.1	1.4 (-1.8 to 4.6)	0.03	0.32
ISO	23.8 \pm 2.2	26.9 \pm 2.2	3.6 (0.6 to 6.6)		
WT6 (meters)					
PLA	615.4 \pm 14.6	646.6 \pm 13.3	24.9 (7.0 to 42.7)	0.09	0.11
ISO	643.0 \pm 9.6	683.3 \pm 8.1	45.4 (28.1 to 62.7)		
1RM leg press (kg)					
PLA	164.9 \pm 8.0	249.7 \pm 10.1	85.2 (69.2 to 101.2)	0.02	0.51
ISO	154.8 \pm 10.3	232.6 \pm 12.0	78.1 (63.1 to 93.1)		
1RM bench press (kg)					
PLA	27.1 \pm 1.0	37.2 \pm 1.0	10.5 (8.2 to 12.1)	0.17	0.02
ISO	25.0 \pm 1.2	32.2 \pm 1.3	6.8 (4.6 to 8.9)		
1RM lat pull down (kg)					
PLA	31.3 \pm 1.7	41.2 \pm 2.5	9.9 (6.5 to 13.3)	0.04	0.28
ISO	30.1 \pm 0.9	37.7 \pm 1.5	7.4 (4.1 to 10.6)		
1RM peck deck (kg)					
PLA	20.0 \pm 1.3	31.1 \pm 1.4	9.9 (6.5 to 13.3)	0.07	0.15
ISO	19.3 \pm 1.0	28.5 \pm 1.1	7.3 (4.2 to 10.6)		
1RM seated row(kg)					
PLA	57.7 \pm 2.1	74.5 \pm 1.5	17.1 (14.2 to 20.0)	0.06	0.17
ISO	56.5 \pm 2.8	71.1 \pm 2.1	14.3 (11.6 to 17.1)		

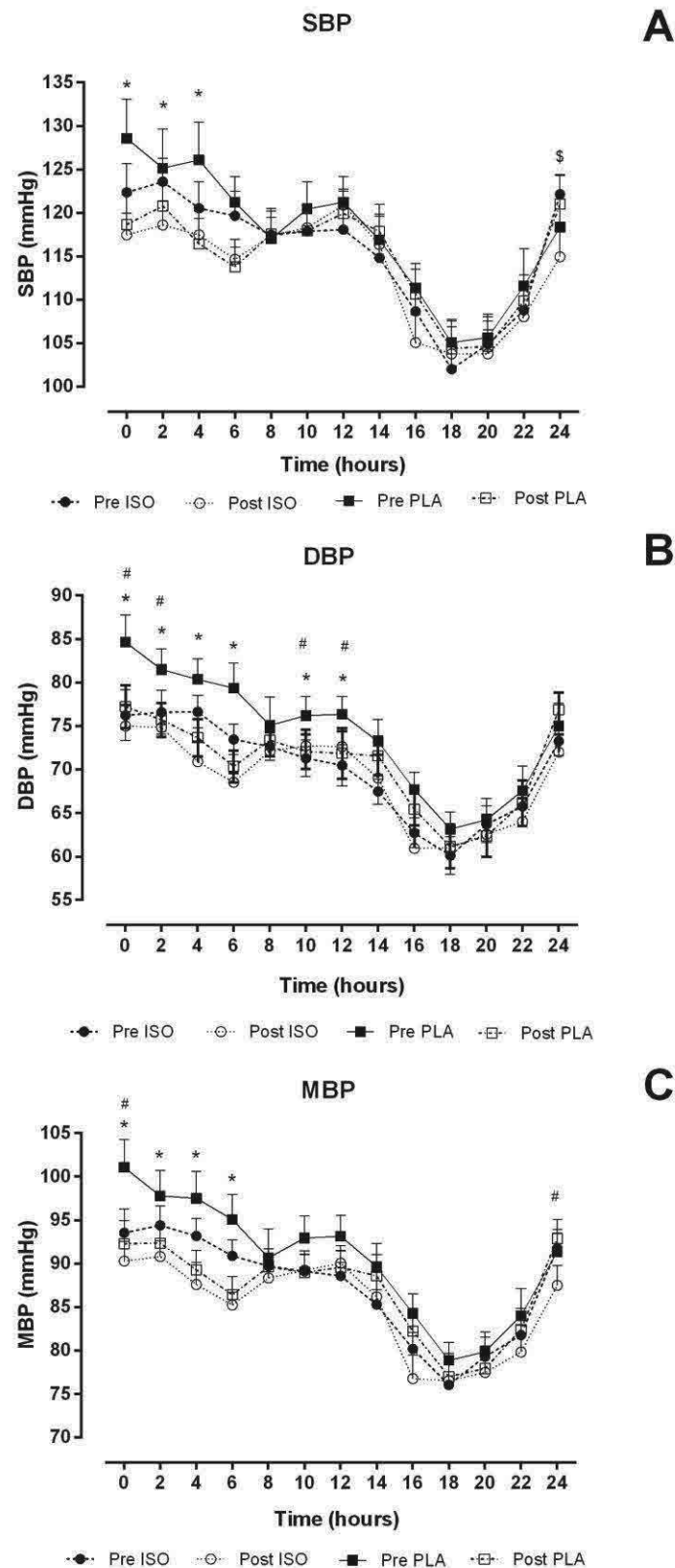
PLA + EXE, placebo and exercise; ISO + EXE, isoflavone and exercise. BM: body mass; BMI: body mass index; TLM: total lean mass; FM: fat mass; AC: abdominal circumference; WT6: 6-minute walk test; 1RM: 1 maximum repetition test ANCOVA was used to compare groups and moments with the covariate adjusted by the pre value. Data were described on average, standard error and confidence interval.

Table 2: Values for daytime, nighttime, and 24 hour periods and for calculations of the area under the curve in the 24 hours total

	Baseline Mean \pm SEM	10 weeks Mean \pm SEM	Change Mean (95% IC)	Effect size	p
SBP total (mmHg)					
PLA	118 \pm 3	115 \pm 3	-3 (-5 to -1)	0.13	0.56
ISO	115 \pm 2	113 \pm 2	-2 (-4 to 1)		
DBP total (mmHg)					
PLA	74 \pm 2	70 \pm 2	-3 (-6 to -1)	0.07	0.15
ISO	69 \pm 1	68 \pm 2	-1 (-3 to 1)		
MBP total (mmHg)					
PLA	90 \pm 2	86 \pm 2	-4 (-6 to 1)	0.02	0.51
ISO	87 \pm 2	85 \pm 2	-2 (-5 to 0)		
Daytime SBP (mmHg)					
PLA	121 \pm 3	119 \pm 2	-3 (-5 to -0)	0.01	0.86
ISO	120 \pm 2	117 \pm 2	-2 (-5 to 0)		
Daytime DBP (mmHg)					
PLA	77 \pm 2	73 \pm 2	-3 (-5 to -1)	0.05	0.22
ISO	73 \pm 1	71 \pm 1	-2 (-4 to 0)		
Daytime MBP (mmHg)					
PLA	94 \pm 3	90 \pm 2	-4 (-6 to -1)	0.14	0.53
ISO	91 \pm 2	88 \pm 2	-3 (-5 to -0)		
Nighttime SBP (mmHg)					
PLA	107 \pm 3	106 \pm 3	0 (-4 to 5)	0.01	0.67
ISO	104 \pm 2	62 \pm 2	-1 (-5 to 4)		
Nighttime DBP (mmHg)					
PLA	64 \pm 2	63 \pm 2	-1 (-4 to 2)	0.01	0.78
ISO	62 \pm 2	61 \pm 2	-1 (-4 to 2)		
Nighttime MBP (mmHg)					
PLA	80 \pm 2	79 \pm 2	-1 (-5 to 3)	0.01	0.77
ISO	78 \pm 2	77 \pm 2	-2 (-5 to 2)		
AUC SBP (mmHg)					
PLA	-277 \pm 67	-103 \pm 43	126 (46 to 207)	0.01	0.93
ISO	-182 \pm 51	-100 \pm 40	121 (38 to 204)		
AUC DBP (mmHg)					
PLA	-267 \pm 45	-174 \pm 39	47 (-31 to 125)	0.01	0.94
ISO	-160 \pm 48	-154 \pm 43	43 (-37 to 124)		
AUC MBP (mmHg)					
PLA	-268 \pm 42	-143 \pm 35	82 (15 to 149)	0.15	0.53
ISO	-171 \pm 40	-151 \pm 41	52 (-18 to 121)		

PLA: placebo and exercise group; ISO: isoflavone and exercise group; AUC: area under the curve; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MBP: mean blood pressure. ANCOVA was used to compare groups and moments with the covariate adjusted by the pre value. Data were described on average, standard error and confidence interval.

Figure 1. Values at 2 and 2 hour intervals in systolic blood pressure (A), diastolic (B) and mean (C), in both groups at moments before and after 10 weeks of intervention. * $p < 0.05$ time effect (pre vs. post); # $p < 0.05$ interaction effect in the PLA+EXE group; \$ $p < 0.05$ interaction effect in the ISO+EXE group.



REFERÊNCIAS

- ANTUNES, S.; MARCELINO, O.; AGUIAR, T. Fisiopatologia da menopausa. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, Lisboa, v. 19, n. 4, p. 353–7, 2003.
- AVIS, N. E. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. **JAMA Internal Medicine**, Chicago, v. 175, n. 4, p. 531, 1 abr. 2015.
- BABER, R. J. East is east and West is west: perspectives on the menopause in Asia and The West. **Climacteric**, Cornwall, v. 17, n. 1, p. 23–28, fev. 2014.
- BAI, Z.; GUST, R. Breast Cancer, Estrogen Receptor and Ligands. **Archiv der Pharmazie**, v. 342, n. 3, p. 133–149, mar. 2009.
- BASSAN, R. Cardiovascular changes and cardiac morbidity of menopause. Effects of hormone replacement therapy. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 72, n. 1, p. 92–98, 1999.
- BEAUFRÈRE, B.; MORIO, B. Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 54 Suppl 3, p. S48-53, jun. 2000.
- BLAIR, S. N. et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. **Jama**, v. 276, n. 3, p. 205–210, 1996.
- BLUM, A. et al. Effects of soy protein on endothelium-dependent vasodilatation and lipid profile in postmenopausal women with mild hypercholesterolemia. **Clinical and Investigative Medicine. Médecine Clinique Et Experimentale**, v. 26, n. 1, p. 20–26, fev. 2003.
- BOARDMAN, H. M. et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Oxford, n. 3, Mar. 2015. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002229.pub4/full>. Acesso em 02 nov. 2016.
- BOCCHI, E. A. et al. Updating of the Brazilian guidelines for chronic heart failure-2012. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 98, n. 1, p. 1–33, 2012.
- BONGANHA, V. et al. Response of the resting metabolic rate after 16 weeks of resistance training in postmenopausal women. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 17, n. 5, p. 350–353, 2011.

BORRELLI, F.; ERNST, E. Alternative and complementary therapies for the menopause. **Maturitas**, v. 66, n. 4, p. 333–343, ago. 2010.

BRANDI, M. L. Phytoestrogens and menopause. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 7, n. 3, p. 213–216, jul. 1999.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. **Manual de Atenção a mulher no climatério/menopausa**. Brasília, DF, 2008. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_atencao_mulher_climaterio_menopausa.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2016.

CLAPAUCH, R. et al. Fitoestrogênios: posicionamento do departamento de endocrinologia feminina da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 46, n. 6, p. 679–95, 2002.

CONTI, F. F. et al. Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 309, n. 12, p. R1532–R1539, 15 dez. 2015.

COYLEWRIGHT, M.; RECKELHOFF, J. F.; OUYANG, P. Menopause and Hypertension An Age-Old Debate. **Hypertension**, v. 51, n. 4, p. 952–959, 1 abr. 2008a.

COYLEWRIGHT, M.; RECKELHOFF, J. F.; OUYANG, P. Menopause and Hypertension: An Age-Old Debate. **Hypertension**, v. 51, n. 4, p. 952–959, 1 abr. 2008b.

DAUGHERTY, S. L. et al. Patterns of Use and Comparative Effectiveness of Bleeding Avoidance Strategies in Men and Women Following Percutaneous Coronary Interventions. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 61, n. 20, p. 2070–2078, maio 2013.

EKELUND, U. et al. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 101, n. 3, p. 613–621, 2015.

ESTEVEZ, E. A.; MONTEIRO, J. B. R. Beneficial effects of soy isoflavones on chronic diseases. **Revista de Nutrição**, v. 14, n. 1, p. 43–52, 2001.

FERNANDES, C.; BACARAT, E.; LIMA, G. **Climatério manual de orientação da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia FEBRASGO**, 2004.

FERNANDES, C. E. et al. **Guideline. Sociedade Brasileira de Reprodução Humana** (SBRH). Boletim SBRH, São Paulo, 2012.

FIGUEROA, A. et al. Combined resistance and endurance exercise training improves arterial stiffness, blood pressure, and muscle strength in postmenopausal women: **Menopause**, v. 18, n. 9, p. 980–984, set. 2011.

FREITAS, F. **Rotinas em ginecologia**. Porto Alegre: Artmed, 2009.

FREITAS, K. M.; VASCONCELOS SILVA, Â. R.; SILVA, R. M. Mulheres vivenciando o climatério-DOI: 10.4025/actascihealthsci. v26i1. 1633. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, v.26, n.1, p.121–128, 2004.

FUCHS, S. C. et al. Establishing the prevalence os hipertension. Influence of sampling criteria. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 76, n. 6, p. 445–48, 2001.

GLAZIER, M. G.; BOWMAN. A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 161, n. 9, p. 1161–1172, 2001.

GONÇALVES, A. K. DA S. et al. Impact of physical activity on quality of life in middle-aged women: a population based study. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 33, n. 12, p. 408–413, dez. 2011.

GUEDES, D. P. et al. Quality of life and physical activity in a sample of Brazilian older adults. **Journal of aging and health**, v. 24, n. 2, p. 212–226, 2012.

HALBE, H. W. **Tratado de ginecologia**. São Paulo: Rocca, 2000.

HALLAL, P. C. et al. Physical inactivity: prevalence and associated variables in Brazilian adults. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 35, n. 11, p. 1894–1900, nov. 2003.

HERRINGTON, D. M. et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 8, p. 522–529, 2000.

HERTRAMPF, T. et al. Analysis of the effects of oestrogen receptor α (ER α)-and ER β -selective ligands given in combination to ovariectomized rats. **British journal of Ppharmacology**, v. 153, n. 7, p. 1432–1437, 2008.

HOUGH, H. J.; FAILLA, M. L.; LUDWIG, D. A. Active lifestyle offsets HRT-induced suppression of T cell reactivity to mitogens. **Maturitas**, v. 33, n. 3, p. 211–218, 1999.

HUANG, A. et al. 17 β -Estradiol Restores Endothelial Nitric Oxide Release to Shear Stress in Arterioles of Male Hypertensive Rats. **Circulation**, v. 101, n. 1, p. 94–100, 4 jan. 2000.

IBGE. **Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2014**: breve análise da evolução da mortalidade no Brasil, 2015. Disponível em: <
ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2015/tabua_de_mortalidade_analise.pdf>. Acesso em: 08 agosto 2016.

JOVINE, M. S. et al. Efeito do treinamento resistido sobre a osteoporose após a menopausa: estudo de atualização. **Revista Brasileira Epidemiologia**, v. 9, n. 4, p. 493–505, dez. 2006.

KELLEY, G. A.; KELLEY, K. S.; KOHRT, W. M. Exercise and bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. **International Journal of Endocrinology**, v. 2013, p. 1–16, 2013.

KOK, L. et al. Soy isoflavones, body composition, and physical performance. **Maturitas**, v. 52, n. 2, p. 102–110, 16 out. 2005.

LEBON, J. et al. Additive effects of isoflavones and exercise training on inflammatory cytokines and body composition in overweight and obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. **Menopause**, v. 21, n. 8, p. 869–875, ago. 2014.

LLANEZA, P. et al. Soy isoflavones, diet and physical exercise modify serum cytokines in healthy obese postmenopausal women. **Phytomedicine**, v. 18, n. 4, p. 245–250, 15 fev. 2011.

MAIA, H. et al. Latin American position on the current status of hormone therapy during the menopausal transition and thereafter. **Maturitas**, v. 55, n. 1, p. 5–13, ago. 2006.

MAIN, C. et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. **Cochrane Database Systematic Reviews**., Oxford, n. 4, Apr. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633307>>. Acesso em: 07 set. 20 16.

MARTINS, D. et al. The effect of gender on age-related blood pressure changes and the prevalence of isolated systolic hypertension among older adults: data from NHANES III. **The Journal of Gender-Specific Medicine: JGSM: the official journal of the Partnership for Women's Health at Columbia**, v. 4, n. 3, p. 10–13, 20, 2001.

MEDEIROS, S. F.; NINCE, A. P.; MAITELLI. Efeitos da terapia hormonal na menopausa sobre o sistema imune. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 11, p. 593–601, 2007.

MIELKE, G. I. et al. Prática de atividade física e hábito de assistir à televisão entre adultos no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 277–286, jun. 2015.

MORITO, K. et al. Interaction of Phytoestrogens with Estrogen Receptors α and β (II). **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 25, n. 1, p. 48–52, 2002.

ORSATTI, F. L. et al. Efeito da isoflavona da soja e treinamento resistido sobre a composição corporal e densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v.15, n.6, 2013.

PRADHAN, A. D. Sex Differences in the Metabolic Syndrome: Implications for Cardiovascular Health in Women. **Clinical Chemistry**, v. 60, n. 1, p. 44–52, 1 jan. 2014.

PUGA, G. M. et al. Combined effects of aerobic exercise and l-arginine ingestion on blood pressure in normotensive postmenopausal women: A crossover study. **Life Sciences**, v. 151, p. 323–329, 15 abr. 2016.

RIOS, D. R. A. et al. Lack of effects of isoflavones on the lipid profile of Brazilian postmenopausal women. **Nutrition**, Burbank, v. 24, n. 11–12, p. 1153–1158, dez. 2008.

RONDON, M.; BRUM, P. C. Exercício físico como tratamento não-farmacológico da hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 10, n. 2, p. 134–9, 2003.

ROSIC, S.; KENDIC, S.; ROSIC, M. Phytoestrogens Impact on Menopausal Symptomatology. **Materia Socio-Medica**, v. 25, n. 2, p. 98–100, 2013.

SALPETER, S. R. et al. The Cost-effectiveness of Hormone Therapy in Younger and Older Postmenopausal Women. **The American Journal of Medicine**, v. 122, n. 1, p. 42–52.e2, jan. 2009.

SANTOS, L. M. et al. Síndrome do climatério e qualidade de vida: uma percepção das mulheres nessa fase da vida. **Revista APS**, v. 10, n. 1, p. 20–6, 2007.

SENA, V. M. G. DE M.; COSTA, L. O. B. F.; COSTA, H. DE L. F. F. Effects of soy-derived isoflavone on hot flushes and endometrial thickness: a randomized, double-blind controlled trial. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 10, p. 532–537, 2007.

SQUADRITO, F. et al. Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study. **The American Journal of Medicine**, v. 114, n. 6, p. 470–476, 15 abr. 2003.

TAIROVA, O. S.; DE LORENZI, D. R. S. Influência do exercício físico na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa: um estudo caso-controle. **Revista Brasileira de Geriatria Gerontologia**, v. 14, n. 1, p. 135–45, 2011.

TUDO-BOM, A.; MOTA-PINTO, A. Exercício físico: resposta imunoinflamatória. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**; v.15; n.2, p.123-133, 2007.

VECCHIA, R. D. et al. Qualidade de vida na terceira idade: um conceito subjetivo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.8, n.3, p.246-252, 2005.

VILLASVERDE-GUTIÉRREZ, C. et al. Quality of life of rural menopausal women in response to a customized exercise programme. **Journal of Advanced Nursing**, v. 54, n. 1, p. 11–19, 2006.

WASSERTHEIL-SMOLLER, S. et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women baseline data from the Women's Health Initiative. **Hypertension**, v. 36, n. 5, p. 780–789, 2000.

WATANABE, S.; UESUGI, S.; KIKUCHI, Y. Isoflavones for prevention of cancer, cardiovascular diseases, gynecological problems and possible immune potentiation. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 56, n. 6, p. 302–312, ago. 2002.

ZANESCO, A.; ANTUNES, E. Effects of exercise training on the cardiovascular system: Pharmacological approaches. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 114, n. 3, p. 307–317, jun. 2007.

ZANESCO, A.; PUGA, G. M. **Doenças cardiometabólicas e exercícios físicos**. Rio de Janeiro: Revinter, 2013.

ZANESCO, A.; ZAROS, P. R. Physical exercise and menopause. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 5, p. 254–261, maio 2009.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ISOFLAVONAS ASSOCIADAS AO TREINAMENTO COM EXERCÍCIOS FÍSICOS NAS RESPOSTAS HEMODINÂMICAS EM MULHERES PÓS-MENOPAUSADA, sob a responsabilidade dos pesquisadores Profa. Juliene Gonçalves Costa e Prof.Dr.Guilherme Morais Puga.

Nesta pesquisa nós estamos buscando entender os efeitos da suplementação periódica de isoflavonas associadas ao treinamento com exercícios físicos nas respostas da pressão arterial e sintomas do climatério em mulheres após a menopausa. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelo pesquisador Profa. Juliene Gonçalves Costa na Faculdade de Educação Física da Universidade Federal de Uberlândia. Na sua participação você fará parte de um programa de treinamento, sob supervisão, com exercícios físicos três vezes semanais durante 10 semanas, associado suplementação (diária de 100mg) ou não à suplementação de isoflavonas, avaliação da pressão arterial durante 24 horas antes e após o período de treinamento com exercícios físicos e para avaliação da intensidade dos sintomas climatéricos, você será submetido a três questionários.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa. Fica assegurado ao participante o direito de se recusar a responder as perguntas que lhes cause constrangimento de qualquer natureza.

Os benefícios serão de proporcionar novas abordagens na prevenção e controle das doenças cardiovasculares e metabólicas, através da prática de exercícios físicos associados à suplementação de isoflavonas. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Juliene Gonçalves Costa, na Faculdade de Educação Física da Universidade Federal de Uberlândia, na Rua Benjamin Constant, 1286 - Bairro Aparecida - Uberlândia - MG - CEP 38400-678; fone: 34 3218-2910. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131.

Uberlândia, dede 20.....

Prof. Dr Guilherme Morais Puga

Profa. Juliene Gonçalves Costa

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa

ANEXO A – ÍNDICE DE KUPPERMAN - BLATT

Índice de Kupperman

Total: _____



Tipos dos sintomas	Leves	Moderados	Acentuados
Vasomotores	4	8	12
Parestesias	2	4	6
Insônia	2	4	6
Nervosismo	2	4	6
Melancolia	1	2	3
Vertigem	1	2	3
Fraqueza	1	2	3
Artralg. e/ou mialg	1	2	3
Cefaléia	1	2	3
Palpitações	1	2	3
Formigamento	1	2	3
Total	17	34	51

Leve: até 19

Moderado: de 20 a 35

Acentuado: acima de 35

Nº fogachos/ dia: _____

Idade inicio dos fogachos: _____

ANEXO B – MENOPAUSE RATING SCALE

Menopause Rating Scale (MRS)

Qual dos seguintes sintomas e em que medida você diria que sente atualmente?					
Symptoms:	<div> <div>nenhum</div> <div>pouco</div> <div>severo</div> <div>moderado</div> <div>severo</div> <div>muito</div> <div>severo</div> </div>				
	<div> <div> ----- ----- ----- ----- </div> </div>				
	Score	= 0	1	2	3
1. Falta de ar, suores, calores.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Mal estar do coração (batidas do coração diferentes, saltos nas batidas, batidas mais longas, pressão).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Problemas de sono (dificuldade em consiliar o sono, em dormir toda a noite e despertar-se cedo).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Estado de animo depressivo (sentir-se decaída, triste, a ponto das lágrimas, falta de vontade, trocas de humor).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Irritabilidade (sentir-se nervosa, tensa, agressiva).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ansiedade (impaciência, panico).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Esgotamento físico e mental (caída geral em seu desempenho, falta de concentração, falta de memória).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Problemas sexuais (falta no desejo sexual, na atividade e satisfação).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Problemas de bexiga (dificuldade de urinar, incontinência, desejo excessivo de urinar).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ressecamento vaginal (sensação de ressecamento, ardência e problemas durante a relação sexual).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Problemas musculares e nas articulações (dores reumáticas e nas articulações).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANEXO C – ESCALA DE CERVANTES

Escala de Cervantes de Qualidade de Vida

Nome:

Data de nascimento:

Data atual:

Nível de estudos: () sem estudos () primário () secundário () universitário

Por favor, leia atentamente cada uma das perguntas a seguir.

Verificará que ao lado do **0** e do **5** aparecem uma palavras que representam as duas formas opostas de responder à pergunta. Além disso, entre o **0** e o **5** aparecem quatro divisões numeradas de **1** a **4**. Responda às perguntas e marque com um **X** a divisão que considerar mais adequada, segundo grau de concordância entre o que você pensa e sente e as resposta que lhe são propostas. Isto é, se estiver totalmente de acordo, marque o **5** e se estiver totalmente em desacordo marque o **0**. Se não estiver totalmente de acordo ou desacordo, utilize as divisões intermediárias.

Não pense demasiado nas respostas, nem leve muito tempo para respondê-las. Lembre-se de que não há respostas boas ou más, nem resposta com armadilhas, todas devem ser respondidas com sinceridade.

Talvez considerará algumas perguntas demasiado pessoais, não se preocupe, lembre-se de que este questionário é completamente anônimo e confidencial.

1. Durante o dia, sinto que a cabeça vai doendo cada vez mais	Nunca	0	1	2	3	4	5	Todos os dias
2. Não aguento mais de tão nervosa que fico	Nunca	0	1	2	3	4	5	Constantemente
3. De repente, sinto muito calor	Nunca	0	1	2	3	4	5	A todo momento
4. Meu interesse sobre o sexo se mantém como sempre	Muito menos	0	1	2	3	4	5	Igual ou mais
5. Não consigo dormir as horas necessárias	Nunca me acontece	0	1	2	3	4	5	Constantemente
6. Tudo me aborrece, inclusive as coisas que antes me divertiam	Não é verdade	0	1	2	3	4	5	É verdade
7. Sinto formigamento nas mãos e nos pés	Não, em absoluto	0	1	2	3	4	5	Insuportável
8. Considero me feliz na minha relação de casal	Nada	0	1	2	3	4	5	Completamente
9. De repente, sinto que começo a suar sem ter feito qualquer esforço	Nunca	0	1	2	3	4	5	Constantemente
10. Perdi a capacidade de relaxar	Não, em absoluto	0	1	2	3	4	5	Completamente
11. Mesmo que durma, não consigo descansar	Nunca me acontece	0	1	2	3	4	5	Constantemente
12. Sinto como se as coisas girassem ao meu redor	Nada	0	1	2	3	4	5	Muito
13. Meu papel como esposa ou companheira é...	Nada importante	0	1	2	3	4	5	Muito importante
14. Creio estar retendo líquido	Não, como	0	1	2	3	4	5	Sim, muito

porque estou inchada	sempre								
15.Estou satisfeita com minhas relações sexuais	Nada	0	1	2	3	4	5	Completamente	
16.Sinto que os músculos ou as articulações me doem	Não, em absoluto	0	1	2	3	4	5	Dor insuportável	
17.Creio que os demais estariam melhor sem mim	Não, em absoluto	0	1	2	3	4	5	É verdade	
18.Sinto medo de fazer esforços porque tenho perda de urina	Não, em absoluto	0	1	2	3	4	5	Muito	
19.Desde que me levanto já me sinto cansada	Nada	0	1	2	3	4	5	Muito	
20.Tenho saúde tão boa quanto qualquer pessoa da minha idade	Não, em absoluto	0	1	2	3	4	5	Igual ou melhor	
21.Tenho a sensação de que não sirvo para nada	Nunca	0	1	2	3	4	5	A todo momento	
22.Tenho relações sexuais tão frequentes quanto antes	Muito menos	0	1	2	3	4	5	Igual ou mais	
23.Sinto que o coração bate mais depressa e sem controle	Nada	0	1	2	3	4	5	Muito	
24.Às vezes penso que não me importaria estar morta	Nunca	0	1	2	3	4	5	Constantemente	
25.Minha saúde me causa problemas com as lides domésticas	Em absoluto	0	1	2	3	4	5	Constantemente	
26.Na minha relação de casal, sinto-me tratada de igual para igual	Nunca	0	1	2	3	4	5	Sempre	
27.Sinto ardência na vagina, como se estivesse demasiado seca	Nada	0	1	2	3	4	5	Muito	
28.Me sinto vazia	Nunca	0	1	2	3	4	5	Sempre	
29.Sinto calores sufocantes	Nunca	0	1	2	3	4	5	A todo momento	
30.Na minha vida o sexo é...	Nada importante	0	1	2	3	4	5	Extremamente importante	
31.Notei que tenho a pele mais seca	Não, como sempre	0	1	2	3	4	5	Sinto, muito mais	

Alguma palavra não entendida?

() Não

() Sim, cite: _____