



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

MAYARA FERRARI DE OLIVEIRA

**BENEFÍCIOS DA ISOFLAVONA DE SOJA NA
MENOPAUSA**

ARIQUEMES-RO
2014

Mayara Ferrari de Oliveira

**BENEFÍCIOS DA ISOFLAVONA DE SOJA NA
MENOPAUSA**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em: Farmácia Generalista da Faculdade de Educação e Meio Ambiente FAEMA, como requisito parcial a obtenção do título de Bacharelado em: Farmácia.

Prof^a. Ms. Orientadora: Vera Lucia Matias Gomes Geron.

ARIQUEMES-RO
2014

MAYARA FERRARI DE OLIVEIRA

**BENEFÍCIOS DA ISOFLAVONA DE SOJA NA
MENOPAUSA**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Orientador (a): Prof^a. Ms. Vera Lucia Matias Gomes Geron
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Prof^a. Ms. Filomena Maria Minetto Brondoni
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Prof^a. Esp. Jucelia da Silva Nunes
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Ariquemes, 3 de Dezembro de 2014.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus** por me conceder a vida e iluminar o meu caminho, me dando forças para superar todos os obstáculos

Agradeço aos meus pais **Claudio e Lucia** por me mostrar a importância de concluir a faculdade e ter um futuro brilhante pela frente, me dando incentivo em todos os momentos, cuidando do meu filho para que eu concluísse esta etapa da minha vida, jamais terei palavras para agradecê-los.

Especialmente a minha orientadora **Profª. Vera Lúcia Matias Gomes Geron**, por não medir esforços durante a realização desse trabalho. Obrigada pelo apoio, confiança, amizade, incentivo, compreensão, esclarecimentos e grandiosos ensinamentos.

Ao meu filho **Eduardo** que foi meu maior incentivo para concluir este curso.

Ao meu irmão **Gustavo** pelo companheirismo em momentos de necessidade.

Ao meu namorado **Daniel** pela paciência e compreensão dedicada.

A minha amiga/cunhada **Camila** por me incentivar e ajudar nesse trabalho.

Aos meus **colegas de turma** que serão sempre lembrados por mim pelos momentos inesquecíveis durante esses cinco anos.

A todos **os professores**, por toda dedicação e direcionamento do caminho.

Muito obrigada!

Aos meus pais Cláudio e Lúcia, pelo exemplo de vida, de luta, de trabalho, de determinação, e que fizeram de tudo para eu alcançar meus sonhos, ao meu filho Eduardo que mesmo sendo uma criança soube entender minha ausência durante esses anos de faculdade para lhe dar um futuro melhor e a minha amiga Camila que sempre me incentivou e encorajou em todos os momentos difíceis da minha vida.

Dedico

RESUMO

Mulheres entre 35 e 40 anos passam por muitas mudanças quando estão na menopausa e na tentativa de atenuar os sintomas inconvenientes, algumas mulheres recorrem à terapia de reposição hormonal (TRH). O presente trabalho teve por objetivo conhecer os benefícios da isoflavona de soja utilizada na TRH. Para isto, empregou-se como metodologia a revisão de literatura, selecionando artigos científicos atuais, publicados na literatura nacional e internacional. Constata-se a necessidade de realizar mais estudos sobre o tema em pauta, renovando e aumentando as informações científicas, devendo ser avaliada com muito cuidado enquanto não for comprovada a forma adequada do tratamento que tem por base este elemento.

Palavras-chave: Menopausa, Terapia de Reposição Hormonal, Isoflavona, Soja.

ABSTRACT

Women between 35 and 40 go through many changes when they are in menopause and in an attempt to mitigate the negative symptoms , some women turn to hormone replacement therapy (HRT) . This study aimed to know the benefits of soy isoflavones used in HRT. For this , we used as methodology the literature review , selecting current scientific articles published in national and international literature . It appears the need for more studies on the subject at hand , renewing and increasing the scientific information and should be carefully evaluated until proven adequate form of treatment which is based on this element.

Keywords: Menopause, Hormone Replacement Therapy, Isoflavone, Soy.

LISTA DE ABREVIATURAS

HDL	Alteração nas Proteínas de Alta Densidade
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
TGI	Trato Gastro Intestinal
TRH	Terapia de Reposição Hormonal

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVO	12
2.1 OBJETIVO GERAL	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3. METODOLOGIA	13
4. REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1 ENVELHECIMENTO FEMININO.....	14
4.2 MENOPAUSA	14
4.2.1 Climatério.....	15
4.2.1.1 Manifestações clínicas do climatério.....	15
4.2.2 Fogacho	16
4.2.3 Perda da Umidade e Elasticidade Vaginal.....	17
4.2.4 Perda da Densidade Óssea	17
4.2.5 Alterações de Humor e Comportamento	18
4.3 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL	19
4.4 SOJA.....	20
4.4.1 Isoflavona.....	21
4.4.1.1 Efeitos da isoflavona.....	21
4.4.1.2 Atividade antioxidante.....	22
4.4.1.3 Isoflavona em semente de soja.....	22
4.4.1.4 Isoflavona de soja utilizada na reposição hormonal	23
CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
REFERÊNCIAS	25

INTRODUÇÃO

A menopausa, etimológica e clinicamente, é apenas a data da última menstruação espontânea, após uma ausência de um ano. Este termo é usado para se referir o climatério, que provém do grego (klimakter) escada. É uma escada descendente do desempenho dos ovários que marca a passagem da fase reprodutiva para a não reprodutiva da vida da mulher. (CASTRO, 2009).

Com o crescimento da expectativa de vida, as mulheres passaram a viver um tempo relevantemente maior, experimentando assim, as mais variadas mudanças fisiológicas não vivenciadas por gerações anteriores. Entre essas modificações, está o período menopausal, fase natural de falta de hormônios esteroides. Na tentativa de atenuar os sintomas inconvenientes, algumas mulheres recorrem à terapia de reposição hormonal (TRH). (KALECHE et al., 1987).

A TRH é indicada para o alívio dos sintomas que ocorrem no período climatério, em particular a pós-menopausa, tais como sintomas vasomotores, ressecamento vaginal, fogachos, prevenção de osteoporose, dispareunia e urgência miccional. (ANDRES, 2012).

O climatério ocorre em todas as mulheres de meia idade que se inicia entre os 35 e 40 anos, estendendo-se aos 65 anos, é caracterizado por um estado de hipoestrogenismo progressivo. Quase 50% a 70% das mulheres referem sintomas somáticos e dificuldades emocionais nos anos que seguem a menopausa, com ênfase nas ondas de calor ou fogachos, devido as suas decorrências negativas para a sua qualidade de vida. (LORENZI et al., 2005).

O TRH, no sentido de repor hormônios que faltam no organismo, é um tratamento estudado para ajudar a manter a saúde das mulheres à medida que envelhecem. (BEDANI; ROSSI, 2005). Nesse contexto, pesquisas estão sendo realizadas na tentativa de que alguma terapia farmacológica possa minimizar os sintomas pós-menopáusicos, sem afetar a qualidade de vida da paciente. Uma alternativa é o emprego de isoflavonas, que são fitoestrógenos derivados da soja, que possuem várias atividades estrogênicas, devido sua analogia química a este hormônio. (VARASCHINI et al., 2011).

Esse trabalho buscou ressaltar a importância do tratamento do climatério a partir do uso de isoflavona sintética conjuntamente com alimentação a base de soja para melhor qualidade de vida nessa fase.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

- Demonstrar os benefícios da isoflavona utilizada na reposição hormonal.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Distinguir o marco referencial da menopausa;
- Conhecer sobre o climatério e suas manifestações clínicas;
- Explicar a atividade das isoflavona presente na soja relacionando com a síndrome climatérica;
- Comentar a capacidade antioxidante de alimentos industrializados à base de soja;

3. METODOLOGIA

Realização de pesquisa, através da revisão de literaturas, buscando bibliografias pertinentes ao tema em questão. As pesquisas eletrônicas foram realizadas entre os meses de maio a novembro de 2014, compreendendo as seguintes bases bibliográficas: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Google Acadêmico, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Lilacs, Medline e site de Instituição renomada como o site do Ministério da Saúde (MS). Além disso, foram realizadas pesquisas em artigos e periódicos e em obras relacionados à Isoflavonas. Palavras-chave para essa busca foram: Menopausa, climatério, isoflavonas, fogachos e terapia de reposição hormonal.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 ENVELHECIMENTO FEMININO

Para as mulheres, é impossível pensar na velhice sem refletir sobre o corpo. E, nesse aspecto, um acontecimento biológico marcante para mulher de meia-idade é o termo popularmente conhecido como “menopausa”. (FERREIRA et al., 2013).

O envelhecimento feminino distingue-se por observar marco referencial, tanto do ponto de vista físico, quanto do emocional. A queda da função ovariana começa a se instalar delicadamente, por volta dos 35 anos e se encaminha progressivamente a um estado de fertilidade decrescente até a falência definitiva do órgão, chamada então de fase menopausal. (MICHELON, 2004).

O envelhecimento biológico ocasiona profundas modificações no organismo feminino, especialmente no sistema reprodutivo. O esgotamento folicular ovariano é progressivo, principalmente a partir da terceira década de vida, trazendo, além da diminuição da fecundidade, sinais e sintomas clínicos pouco expressivos, porém muito marcantes após o estabelecimento da menopausa. As alterações hormonais nesse período nem sempre traduzem o fim da vida reprodutiva; comportam-se, muitas vezes, com flutuações imprevisíveis e que confundem a decisão clínica quanto ao tratamento a ser instituído. (PETRACCO et al., 2003).

4.2 MENOPAUSA

A menopausa é definida pela Organização Mundial da Saúde, como a parada permanente da menstruação em decorrência da perda definitiva da função folicular ovariana. Os ovários deixam de trabalhar, e a produção de esteroides e peptídeo hormonal diminui, e logo se produzem no organismo, diversas mudanças fisiológicas, algumas resultantes da desistência da função ovariana e de fenômenos menopáusicos, a ela relacionados e outros devidos ao processo de envelhecimento. Quando se aproximam da menopausa, muitas

mulheres apresentam sintomas, geralmente temporários e inócuos, porém não menos desagradáveis e às vezes incapacitantes. (SANTOS, 2005).

A fase menopausal pode ser fisiológica ou natural, resultante da metodologia biológica natural de cada mulher, ocorrendo frequentemente entre os 45 e os 55 anos ou iatrogênica ou artificial resultante de uma ooforectomia cirúrgica bilateral, de qualquer ação terapêutica medicamentosa ou da ação terapêutica por radiações. Dependendo da idade a que acontece, necessita de cuidados médicos mais interventivos, nomeadamente, em relação às terapêuticas hormonais substitutivas quando não contra indicadas. (FURTADO et al., 2011).

4.2.1 Climatério

O climatério é um acontecimento endócrino decorrente da exaustão dos folículos ovarianos que ocorre em todas as mulheres de meia idade. É a fase na qual ocorre a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo e resultam em alterações fisiológicas sobre a pele, mucosas, ossos e metabolismo lipoprotéico. Dá início entre os 35 e 40 anos, estendendo-se aos 65 anos, caracterizado por um estado de hipoestrogenismo progressivo. (LORENZI et al., 2009).

O período climatérico pode ser determinado em três etapas: pré-menopausa – onde o ciclo menstrual é regular, ou seja, padrão ao ciclo de vida reprodutivo; perimenopausa – alterações no padrão menstrual antecedente, ciclo irregular; e pós-menopausa – caracterizado pela interrupção do ciclo menstrual nos últimos 12 meses. (CONSONI; BONGIOLO, 2008).

A pré-menopausa é a época reprodutiva anterior a menopausa, transição menopausal é a época anterior a última menstruação, no qual os ciclos tornam-se irregulares, e, pós-menopausa é a época instalada a última menstruação, independentemente se for espontânea ou induzida. (CRUZ, 2009).

A perimenopausa é um período de mudança caracterizado pela irregularidade dos ciclos menstruais e apresenta sintomas da menopausa (alterações de humor, distúrbios do sono, ressecamento vaginal). (BANDEIRA et al., 2009).

4.2.1.1 Manifestações clínicas do climatério

O quadro clínico climatério abrange um encurtamento do ciclo menstrual, hipermenorréias. É rara a parada abrupta das menstruações, já que o declínio funcional ovariano é progressivo. Essas irregularidades conjeturam a disfunção hormonal e podem ser causadas por algumas lesões orgânicas, precisando esta última ser descartada no diagnóstico. (BONA, 2002).

Cerca de 60 a 80% das mulheres contraí algum tipo de sintomatologia durante o climatério, a sua maior parte é atribuída ao estado de hipoestrogenismo. Em especial, são comuns as queixas relacionadas a sintomas vasomotores, ressecamento vaginal, dispareunia e urgência miccional, estas últimas decorrentes de atrofia urogenital, com enorme repercussão na esfera sexual. (LORENZI et al., 2005).

Determinados sintomas clínicos que podem ser ressaltados em decorrência deste hipoestrogenismo e que são de especial importância do ponto de vista médico são: alterações tróficas da pele e da mucosa vaginal, qualificadas principalmente pela atrofia dos grandes lábios e pela alteração do padrão de pelos da vulva, além da redução da espessura do epitélio vaginal e ressecamento da mucosa vaginal; tendência a fraturas osteoporóticas pela perda acelerada de massa óssea; distúrbios psicológicos como perda de libido e insônia; alteração do perfil lipídico como o avanço nos níveis de triglicérides e de lipoproteína de baixa densidade (LDL, low-density lipoprotein) e alteração nas de proteína de alta densidade (HDL, high-density lipoprotein); e fogachos, compreendidos como as ondas repentinas de calor que decorrem pelo corpo. (POLONINI; RAPOSO; BRANDÃO, 2011).

O sintoma mais característico da doença é o fogacho, presente em cerca de 90% das mulheres e relacionados diretamente com a diminuição dos hormônios gonadais. Sintomas depressivos, ansiosos e cognitivos ainda fazem parte desta síndrome e são conhecidos por cerca de 30 a 50% das mulheres que buscam tratamento. A semelhança dos sintomas psíquicos com as alterações hormonais que estão acontecendo no organismo da mulher, no entanto, é menos clara do que a existente em relação aos fogachos. (APPOLINÁRIO et al., 2001).

4.2.2 Fogachos

Os fogachos são os sintomas menopausais mais assíduos, comprometendo 60% a 80% das mulheres. (PARDINI, 2013). Ele tem um efeito de calor intenso na face, no tronco e nos braços, segue para o rubor da pele e sudorese intensa. Frequentemente, seguido de palpitações, vertigens, fraqueza, cefaleia e ansiedade, dura de 1 a 4 minutos e é mais comum à noite. Talvez essa seja a causa da queixa de insônia, constante por parte da mulher climatérica. Este sintoma pode aparecer até 30 vezes por dia. (BONA, 2002).

A perimenopausa é um sintoma dado no começo do fogacho, mesmo quando ainda não há mudança no ciclo menstrual; com os sintomas sendo mais prevalentes nos primeiros dois anos após a menopausa e passando a baixar pouco a pouco. Sua duração varia de seis meses a dois anos, podendo permanecer por décadas. Um ritmo circadiano é observado, com os fogachos ocorrendo no início da noite. (FILIPPETTO et al., 2009).

4.2.3 Perda da Umidade e Elasticidade Vaginal

Um terço das mulheres acima de 50 anos, sofrem com as alterações urogenitais decorrente da pouca produção de estrogênio (hipoestrogenismo), que promove atrofia do epitélio vaginal, decréscimo da elasticidade e perda da rugosidade, diminui também o fluxo sanguíneo vaginal, e ocasiona perda da habilidade de lubrificação em resposta a estimulação sexual. Com isso, prurido e irritação locais se tornam freqüentes. Todos esses efeitos têm menor probabilidade de ocorrerem em mulheres que possuam vida sexual regular. (ORCESI, et al., 2003).

O hipoestrogenismo leva a perda e força do tecido (hipotrofia) das mamas e do aparelho urogenital; as mamas diminuem de tamanho e tornam-se flácidas, havendo substituição gradual do parênquima por gordura. Os tecidos do aparelho urogenital, compostos de epitélios de revestimento, ligamentos e camadas musculares, perdem o turgor, e tornam-se mais adelgaçados (SANTOS; PESSOLI; IOSHII, 2001).

4.2.4 Perda da Densidade Óssea

Durante o período menopausal, ocorre o aumento a renovação e diminui a formação óssea em cada unidade de remodelação, o que conduz a uma perda de massa (densidade) óssea. O risco de osteoporose depende tanto da massa óssea máxima alcançada nos anos da idade adulta jovem quanto do índice de perda da massa nas épocas posteriores. O pico de massa óssea geralmente não é alcançado antes de 30 anos e o estilo de vida é um importante determinante da probabilidade de desenvolver mais tarde osteoporose. Não se sabe com certeza em que idade começa a perda óssea, mas acredita-se que aos 40 anos, na menopausa as mulheres perdem aproximadamente 0,3% a 0,5% de sua massa de osso cortical por ano, após a menopausa, este ritmo acelera para 2% a 3% ao ano. (LANZILLOTTI et al., 2003).

Na pós menopausa, os ovários tornam-se inativos e ocorre mínima ou nenhuma liberação de estrogênio, coincidindo com a redução da absorção de cálcio pelo intestino, devido à baixa produção de calcitonina, hormônio que inibe a desmineralização óssea. O déficit de estrogênio é um determinante importante na perda óssea durante a menopausa e, quando precoce, o risco é muito maior. (HARDY; OSIS; MARTINEZ, 2007).

4.2.5 Alterações de Humor e Comportamento

Não há evidências científicas de que mulheres em seu período menopausal desenvolva depressão. Entretanto, pacientes na perimenopausa referem maior cansaço, irritação e depressão, o que poderia ser explicado pelas flutuações do estrogênio, que causam impacto negativo sobre a atividade dos neurotransmissores cerebrais. É importante ressaltar que quadros depressivos na perimenopausa e, mesmo após a menopausa, podem decorrer de ondas de calor não tratadas, que ao gerarem sono de má qualidade propiciam irritabilidade, perda da sensação de bem-estar, e distúrbios cognitivos. (ALDRINGHI; FALUDI; MANSUR, 2005).

Múltiplos estudos não verificaram sinais sugestivos de que os sintomas psicológicos apresentados durante a transição para a menopausa estivessem relacionados com as alterações do estrogênio. O aumento da ansiedade e da

irritabilidade associado a fatores psicossociais do que ao estado estrogênico. É importante não apenas investigar e tratar o conjunto de sintomas associados a transição para a menopausa, mas também perceber que a intervenção psicológica pode ser útil para algumas mulheres (FRANÇA; ALDRIGHI; MARUCCI, 2005).

4.3 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) com estrógenos ou combinada a progestógenos e sua associação tem indicação no controle de distúrbios vasomotores (fogachos) e urogenitais decorrentes do decréscimo de produção de esteróides ovarianos, especialmente estradiol e progesterona. No entanto a administração por tempo prolongado, objetivando precaver outras alterações relacionadas à menopausa, está sendo vista com atenção. Essa terapia forma uma das mais difíceis decisões médicas na saúde da mulher, pois, nas últimas décadas, muitos dados desconhecidos foram transportados. (WANNMACHER; LUBIANCA, 2004).

Existem dois modos para realizar a TRH, a forma convencional ou tradicional em que se faz o uso de remédios sintéticos e a alternativa por meio de fitoestrógenos. No entanto diversos estudos mostraram que as mulheres que praticavam uso de hormônios sintéticos proporcionaram maior incidência na formação de células cancerígenas. Numerosos estudos estão sendo realizados sobre a TRH alternativa através de alimentos e em particular as que usam as isoflavonas da soja como fonte natural de fitohormônios. (MENEHIN; BORTOLAN, 2012).

Os fitoestrógenos são substâncias naturais que apresentam similaridades com os estrógenos endógenos, com uma habilidade maior de interagir diretamente com os receptores betaestrogênicos, melhorando a relação risco-benefício no seu uso terapêutico, em comparação com a TRH sintética. (GRAEF; LOCATELLI; SANTOS, 2012).

Com o descobrimento da utilização exógena de hormônios na TRH, vários estudos têm procurado formas de apresentação farmacêutica que permitam comodidade, praticidade e garantia à paciente, a exemplo dos sistemas

transdérmicos de liberação, géis, aparelhos de liberação vaginal, implantes, sprays nasais e injeções. (ALVES; VISMARI, 2001).

4.4 SOJA

Hoje em dia o principal produto agrícola da pauta de exportações do Brasil é a soja, ela começou a ser plantada no Rio Grande do Sul, no começo do século 20 e até 1950, era usada por pequenos agricultores, como fonte de proteínas na alimentação de suínos e como fertilizante. (SCHLESINGER, 2008).

A soja tem uma importância fundamental para a saúde do ser humano como já foi comprovado por vários estudos realizados ao longo do tempo. É necessário, portanto, que as pessoas desenvolvam o hábito de consumir cada vez mais esse alimento tão cheio de benefícios para a saúde do corpo. (BERGEROT, 2003).

“Dentre os alimentos cujas alegações de saúde têm sido amplamente divulgadas pela mídia nos últimos anos destacasse a soja. Suas características químicas e nutricionais a qualificam como um alimento funcional: além da qualidade de sua proteína, estudos mostram que a soja pode ser utilizada de forma preventiva e terapêutica no tratamento de doenças cardiovasculares, câncer, osteoporose e sintomas da menopausa.” (HASLER, 1998, apud BEHRENS & SILVA, 2004, p.431).

Quando se fala a respeito dos benefícios da soja para a saúde humana, as isoflavonas (fitoestrógenos) são necessariamente consideradas. Estudos evidenciam que devido ao grande consumo de soja entre os povos orientais, eles possuem menores níveis de colesterol menor risco ao câncer de próstata nos homens, de mama nas mulheres e de colo retal e menor risco de osteoporose. A soja também demonstrou ser uma opção eficiente para as mulheres que não fazem reposição hormonal. Além dos mencionados efeitos da soja, as isoflavonas (fitoestrógenos), presentes na leguminosa funcionam como antioxidantes, que neutralizam os radicais livres, potencialmente prejudiciais à saúde por estarem relacionados a doenças cardiovasculares, câncer e envelhecimento. “Portanto, os fitoestrógenos da soja são de grande utilidade na prevenção do câncer de colo, de próstata, de mama, efeitos pré e pós

menopausa, osteoporose, doenças vasculares, obesidade, além de outras doenças.” (GOES FAVONE et al., 2004).

4.4.1 Isoflavona

As isoflavonas são fitoestrogênios que a partir da soja sua capacidade antioxidante, desempenham efeitos hormonais e não-hormonais pela competência de se ligar a receptores de estrógeno. Esses efeitos estão ligados a possíveis benefícios para saúde, principalmente em mulheres na menopausa ou pós-menopausa. (TORRINHAS, 2007).

Também chamadas de isoflavonóides, as isoflavonas são compostos químicos fenólicos, pertencentes à classe dos fitoestrógenos e estão vastamente espalhados no reino vegetal. As concentrações destes compostos são relativamente maiores nas leguminosas e, em especial, na soja (*Glycine max*), sendo que as principais isoflavonas presentes na soja e seus derivados a daidzeína, a genisteína e a gliciteína, porque apresentam-se como inúmeras formas de conjugados glicosídicos, dependendo da distância do processamento ou fermentação. (ESTEVES; MONTEIRO, 2001).

A atividade da isoflavona é parecida com os hormônios femininos, entre os quais o genisteína e o daidzeína são avaliados como vitais para a saúde da mulher. Existem grandes evidências que estes fitoestrógenos previnem reabsorção óssea, aumentam a densidade óssea e diminuem o colesterol. Os resultados estrogênicos dos fitoestrógenos podem ser benéficos na prevenção de osteoporose e doenças cardiovasculares. (VIEIRA, 2002).

4.4.1.1 Efeitos da isoflavona

Os efeitos das isoflavonas mudam de tecido para tecido e em todos os casos proporcionam afinidades por receptores específicos. Tais sequelas ainda não são suficientemente esclarecidas a nível molecular. Mas, estudos têm explicado que as isoflavonas têm mecanismos gerais de ação que podem intervir no metabolismo de vários nutrientes. (ESTEVES; MONTEIRO, 2001).

Há evidências de que a isoflavona diminui a intensidade e a frequência dos sintomas vasomotores em mulheres na menopausa. A maior parte dessas

observações sobre o uso dos fitoestrogênios é epidemiológicas, muitas delas fundamentadas em estudos desempenhados em regiões de alto consumo da soja. (NAHÁS et al., 2003).

Em benefício de as isoflavonas serem localizadas na natureza de maneira glicolisada, ou seja, inativas, depois que ingeridas passam por um processo difícil no trato gastrointestinal (TGI), e em consequência a esse fator, a concentração de fitoestrógenos e suas sequelas no organismo são alterados individualmente, mesmo com controle na administração de isoflavonas, tornando-se difícil desenvolver recomendação exata. (CONSONI; BONGIOLO, 2008).

4.4.1.2 Atividade Antioxidante

Há alguns anos, as pesquisas com antioxidante naturais apresentaram grande ênfase junto à comunidade científica. As suspeitas de que os antioxidantes sintéticos sejam carcinogênicos tem direcionado os estudos para os compostos naturais, especialmente aqueles localizados em plantas. É de muito interesse que os antioxidantes naturais supram os artificiais ou ajam em conjunto com os mesmos, diminuindo a sua quantidade nos alimentos. (ALEZANDRO, 2009).

Os produtos de soja, de acordo com a tradição são usados no Japão (tais como *miso*, *natto* e *tempeh*), são ativados contra a peroxidação lipídica devido à presença de isoflavonas que permaneceriam ligadas à atividade antioxidante. Assim, foi citado que a atividade antioxidante de genisteína ou de outras isoflavonas agliconas foram superiores às de glicosil isoflavonas. (AGUIAR, 2002).

Ávila et al. (2010) citaram que a capacidade antioxidante das isoflavonas diminui com a glicosilação ou a mudança do grupo hidroxila pelo grupo metoxila. A isoflavona que proporciona maior atividade antioxidante entre as três agliconas é a genisteína.

4.4.1.3 Isoflavona em sementes de soja

Segundo Fernandes et al. (2006) ocorreu aumento considerável na prescrição de isoflavonas de soja, pois um referido ensaio clínico randomizado constatou que a terapêutica hormonal da menopausa contendo estrogênio conjugado acetato de medroxiprogesterona, ministrada de forma contínua, provoca maior risco de câncer de mama e tromboembolismo. A partir de então, as isoflavonas passaram a ocupar uma alternativa terapêutica, principalmente em mulheres após a menopausa com sintomatologia hipoestrogênica.

Nas células que compõem os tecidos das sementes, o efeito antioxidante, uma das principais propriedades das isoflavonas, poderia ser um importante mecanismo de garantia da qualidade das sementes, uma vez que a degradação da membrana celular pela ação de radicais livres é uma das mais discutidas e aceitas teorias de deterioração das sementes. (COSTA, 2006).

4.4.1.4 Isoflavona de soja utilizada na reposição hormonal

Até 1998 ainda não existia evidências satisfatórias para recomendar alterações para um determinado tipo particular de dieta rica em isoflavonas. No entanto, havia descobertas encorajadoras em estudos clínicos e laboratoriais que sugeriam a necessidade de maiores buscas para esclarecer a atividade biológica de fitoestrógenos em humanos. (GUIDONI, 2007).

As isoflavonas utilizadas na TRH são inicialmente priorizadas por uma posologia elevada para interrupção dos sintomas da menopausa, tais como fogachos e sudorese. Tendo assim uma maior adesão do paciente ao tratamento com isoflavonas. (VIEIRA, 2002).

Sanches et al. (2010) concluiu que as isoflavonas presentes em 30g/dia de proteína isolada de soja indicaram ser eficazes para a amenização dos sintomas climatéricos, especialmente em relação à intensidade destes, que após a terapêutica resultou na transição entre sintomas amenizados para leves em um contexto geral, induzindo uma melhor qualidade de vida. (SANCHES et al.; 2010).

No entanto, ainda que sejam conhecidos todos os benefícios da terapia de reposição hormonal sintética, muitas mulheres que estão no climatério

interrompem o tratamento após o primeiro ano de uso, pois é comum o acontecimento de efeitos adversos como sangramentos irregulares, náuseas, cefaleia, retenção hídrica, ganho de peso e principalmente o câncer de mama. (CONSONI; BONGIOLO, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diferentes estudos científicos têm comprovado que a reposição hormonal com isoflavonas de soja tem sido ativa no tratamento da síndrome do climatério/menopausa, como a redução das ondas de calor, melhora na lubrificação vaginal, proteção óssea, cardiovascular e neural. Mas, ainda não se sabe ao certo se tais efeitos são decorrentes das isoflavonas ou de outras partes da soja, sendo que os resultados relatados por estudos elaborados a respeito do assunto são contraditórios.

Além disso, também se apresenta indispensável, um consenso a respeito da terapia de reposição hormonal sintética, baseado em uma reavaliação quanto aos seus possíveis riscos e benefícios; só assim será possível garantir amplos benefícios terapêuticos na precaução e cura dos sintomas do climatério e pós-menopausa, proporcionando às mulheres nesta fase melhor qualidade de vida e um tratamento confiável.

Desta forma, conclui-se que apesar dos relatos benéficos expostos no presente trabalho, a prescrição de isoflavonas como benefícios no TRH, deve ser avaliada com cautela; pois constata-se a necessidade de mais estudos científicos sobre o uso das isoflavonas para tal terapia, por ainda não se ter comprovação científica, da forma adequada do tratamento que tem por base este elemento.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, C.L. Isoflavonas de soja e propriedades. **B.CEPPA**, Curitiba, v. 20, n. 2, p. 323-334, Julho/Dezembro, 2002. Disponível em: <http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs/index.php /alimentos/article/viewFile/1257/1056>.

ALDRIGHI, J.M.; FALUDI, A.A.; MANSUR, A.P. Doença cardiovascular no climatério. São Paulo Editora Atheneu, nº 1, 2005.

ALEZANDRO, M.R. Determinação de isoflavonas e capacidade antioxidante de alimentos industrializados à base de soja e/ou produtos derivados consumidos no Brasil. **Programa de pós-graduação em Ciência dos alimentos e área de bromatologia**. São Paulo, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S01042302006000300007&script=sci_arte xt.

ALVES, E.A.; VISMARI, L. Terapêutica de reposição hormonal em mulheres menopausadas: riscos e benefícios. **Revista científica Conscientiae saúde**, UNINOVE – São Paulo. v.2, p. 77-81, 2001. Disponível em: [file:///C:/Users/Mayara/ Downloads/cnsv2_edsonalves_lucianavismari.pdf](file:///C:/Users/Mayara/Downloads/cnsv2_edsonalves_lucianavismari.pdf).

ANDRES, F.G. Uso da isoflavona no climatério e na pós menopausa; Ijuí –RS, 2012. Disponível em: <http://bibliodigital.unijui.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1154/ARTIGO%20TCC%20-%20FRANCIELI%20ANDRES.pdf?sequence=1>.

APPOLINÁRIO, J.C.; MEIRELLES, R.M.R.; COUTINHO, W.; PÓVOA, L.C. Associação Entre Traços de Personalidade e Sintomas Depressivos em Mulheres com Síndrome do Climatério. **Arq Bras Endocrinol Metab**, vol 45 nº 4 Agosto 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v45n4/a11v45n4.pdf>

ÁVILA, M.R.; ALBRECHT, L.P. Isoflavonas e a qualidade das sementes de soja. **Informativo ABRATES**. Umuarama, vol.20, nº.1,2 p.015 - 029, 2010. Disponível

em:<http://www.abrates.org.br/portal/images/stories/informativos/v20n12/artigo02.pdf>.

ÁVILA, M.R.; BRACCINI, A.L.; SCAPIM, C.A.; MANDARIN, J.M.G.; ALBRECHT, L.P.; VIDIGAL FILHO, P.S. Componentes do rendimento, teores de isoflavonas, proteínas, óleo e qualidade de sementes de soja. **Revista Brasileira de Sementes**. Maringá, vol. 29, nº 3, p. 111-127, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbs/v29n3a14v29n3.pdf>.

BANDEIRA, F.; GRAF, H.; GRIZ, L.; FARIA, M.; LAZARETTI, M.C. Perimenopausa e Menopausa. **Endocrinologia Básica e Diabetes**. 2nd Ed. Rio de Janeiro: Medbook Editora, 2009. Disponível em: <http://www.uedham.org.br/pdf/protocolos/2012/Perimenopausa%20e%20Menopausa.pdf>

BERGEROT, Caroline. **Cozinha Vegetariana: A soja no seu dia-a-dia**. São Paulo: Cultrix, 2003, 383 p.

BEDANI, R.; ROSSI, E.A. Isoflavonas: bioquímica, fisiologia e implicações para a saúde. **B.CEPPA**, Curitiba, v. 23, n. 2, jul./dez. 2005. Disponível em: http://www.researchgate.net/publication/228805539_ISOFLAVONAS_BIOQUIMICA_FISIOLOGIA_E_IMPLICAES_PARA_A_SADE.

BEHRENS, J.H.; SILVA, M.A.A.P.; Atitude do consumidor em relação à soja e produtos derivados. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 24, n. 3, 2004. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010120612004000300023&lng=en&nrm=iso

BERGEROT, C. **Cozinha Vegetariana: A soja no seu dia-a-dia**. São Paulo, Cultrix, p 383 (2003).

BONA, L.S. Climatério e a terapia de reposição hormonal. Centro Universitário de Brasília, 2002. Disponível em: <http://repositorio.uniceub.br/bitstream/123456789/2470/2/9811083.pdf>.

CASTRO, M.N. Climaério e Menopausa. **Revista Atualização Clínica**. Portugal, Vol. 3, n. 2, mar./abr. 2009. Disponível em: <http://www.neves-e-castro.pt/uploads/trabalhos%20publicados/climaterio%20e%20menopausa.pdf>

CONSONI, R.C.; BONGIOLO, A.M. Efeitos das isoflavonas de soja no período de climatério. **Geriatrics & Gerontologia**. Tubarão, 3(2):115-121, 2008. Disponível em: <http://www.sbgg.org.br/profissionais/arquivo/revista/volume2-numero3/artigo05.pdf>; acesso em 02 de novembro de 2014, às 07hs15min.

COSTA, C.B. Os benefícios da isoflavona de soja como coadjuvante ao tratamento de reposição hormonal nos sintomas do climatério. **FACULDADE ASSIS GURGACZ**. Cascavel, 2006. Disponível em: <http://www.fag.edu.br/graduacao/nutricao/resumos2006/OS%20BENEFICIOS%20DA%20ISOFLAVONA%20DE%20SOJA%20COMO%20COADJUVANTE%20AO%20TRATAMENTO%20DE%20REPOSICAO%20HORMONAL%20NOS%20SINTOMAS%20DO%20CLIMATERIO.pdf>; acesso em 20 de junho de 2014, às 10hs25min.

CRUZ, C.S. Prevalência de Sintomas Climatéricos em Mulheres na Pré e Transição Menopáusia: **Estudo de Base Populacional**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/17437/000716674.pdf?sequence=1>; acesso em 05 de maio de 2014, às 08hs26min.

ESTEVES, E.A.; MONTEIRO, J.B.R. EFEITOS BENÉFICOS DAS ISOFLAVONAS DE SOJA EM DOENCAS CRÔNICAS. **Revista de Nutrição**. Campinas, 14(1): 43-52, Janeiro/Abril, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rn/v14n1/7571.pdf>.

FERNANDES, L.F.C.; ALDRIGHI, A.P.S.; ALDRIGHI, J.M. Prescrever ou não isoflavonas de soja à mulher no climatério? **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, vol.52, no.3, Maio/Junho, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010442302006000300007&script=sci_artt_ext.

FERREIRA, V.N.; CHINELATO, R.S.C.; CASTRO, M.R.; FERREIRA, M.E.C. Menopausa: marco biopsicossocial do envelhecimento feminino. **Psicologia & Sociedade**, 25(2), 410-419, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/psoc/v25n2/18.pdf>; acesso em 24 de julho de 2014, às 08hs40min.

FILIPPETTO, B.M.; URBANETZ, A.A.; REGGIANI, C.; KULAK, JR. J.; SILVA, F.N.; WEHMUT, M.; LOPES, N.G. Terapia não-hormonal no manejo das ondas de calor no climatério. **FEMINA**. Curitiba, vol. 37, nº 1, Janeiro de 2009. Disponível em: <http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2013/05/Feminav37n1p7-12.pdf>; acesso em 20 de agosto de 2014, às 10hs03min.

FRANÇA, A. P.; ALDRIGHI, J. M.; MARUCCI, M. de F. N. **Doença cardiovascular no climatério**. In: ALDRINGHI, J. M.; CARDOSO JUNIOR, R.. *Terapia de reposição hormonal da doença cardiovascular: fioestrogênios*. São Paulo: Atheneu, 2005. p.

FURTADO, J.; TAVARES, A.; LOMBA, C.; MORENO T. Menopausa - Conceitos e Estratégias. **Ministério da Saúde ARSN**. Circular informativa Nº 01/ 2011. Disponível em: <http://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Documentos/Circulares%20da%20ARSNorte/Circulares%20Informativas%202011/Menopausa%20conceitos%20e%20estrategias.pdf>; acesso em 23 de agosto de 2014, às 08hs16min.

GOES-FAVONI, Silvana Pedroso de, *et al*. Isoflavonas em produtos comerciais de soja. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 24, n. 4, 2004.

Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010120612004000400017&lng=pt&nrm=iso; acesso em 20 de setembro de 2014, às 23hs25min.

GRAEF, A.M.; LOCATELLI, C.; SANTOS, P. Utilização de fitoestrógenos da soja (Glycine Max) e Angelica Sinensis (Dong Quai) como uma alternativa terapêutica para o tratamento dos sintomas do climatério. **Revista Evidência**, Joaçaba v. 12 n. 1, p. 83-96, janeiro/junho 2012. Disponível em: <file:///C:/Users/Mayara/Downloads/1442-7730-1-PB.pdf>; acesso em 02 de junho de 2014, às 11hs11min.

GUIDONI, C.; FIGUEIREDO, F.T.; SILVA, A.G. Plantas contendo isoflavonas no tratamento da síndrome da menopausa e nos distúrbios do climatério. **Natureza on line**. Santa Tereza, 5(1): 25-29, 2007. Disponível em: http://www.naturezaonline.com.br/natureza/conteudo/pdf/04_GuidoniCetal_2529.pdf; acesso em 03 de junho de 2014, às 07hs29min.

HARDY, E.; OSIS, M. J. D.; MARTINEZ, E. Z. Caracterização das usuárias da terapia de reposição hormonal de Campinas, São Paulo: Revisão de literatura. Universidade Estadual de Campinas. **Departamento de Toxoginecologia**, v.1 n.1, p.121-126, jan./fev. 2002; acesso em 09 de junho de 2014, às 19hs53min.

KALECHE, A., VERAS, R., RAMOS, L.R. O envelhecimento da população mundial: um desafio novo. **Rev de Saúde Pública**. V.21, nº 3, p.200-210, 1987. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101987000300005

LANZILLOTTI, H. S.; LANZILLOTTI, R. S.; TROTTE, A. S. D.; DIAS, A. S.; BORNAND, B.; COSTA, E. A. M. M. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa, cálcio dietético e outros fatores de riscos. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. **Departamento de Nutrição**, v.1 n.1, p.182-191, abr./jun. 2003.

LORENZI, D.R.S.; DANELON, C.; SACIOTO, B.; PADRILHA JR., I. Fatores indicadores da sintomatologia climatérica. **Revista Brasileira de Ginecologia Obstetricia**. Caxia do Sul, 27(1): 12-19, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v27n1/24286.pdf/>; acesso em 20 de maio de 2014, às 09hs54min.

LORENZI, D.R.S.; CATANI, L.B.; MOREIRALL, K.; ÁRTICOL, G.R. Assistência à mulher climatérica: novos paradigmas. **Revista Brasileira de Enfermagem REBEn**, Brasília, 62(2), 287-93, mar-abril. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v62n2/a19v62n2.pdf>; acesso em 16 de maio de 2014, às 08hs44min.

MENEGHIN, L.A.; BORTOLAN S. Menopausa e terapia de reposição hormonal. **Revista ACTA Brasileira de pesquisa em saúde**. ISSN 1980-5969, VOL 9, nº 1, Londrina, Janeiro/Março 2012. Disponível em: https://www.inesul.edu.br/revista/arquivos/arq-idvol_9_1278355918.pdf; acesso em 24 de julho de 2014, às 09hs09min.

MICHELON, J. Envelhecimento feminino e reposição hormonal. (Simpósio Envelhecimento). **Revista AMRIGS**, Porto Alegre, 48 (4): 281-284 out.-dez. 2004. Disponível em: <http://www.amrigs.com.br/revista/48-04/15.pdf>; acesso em 08 de agosto de 2014, às 08hs40min.

ESTEVES, E.A.; MONTEIRO, J.B. Efeitos benéficos das isoflavonas de soja em doenças crônicas. **Rev. Nutr.**, Campinas, 14(1): 43-52, jan./abr., 2001. Disponível em: <http://www.snscsalvador.com.br/artigos/efeitos-beneficos-isoflavonas-de-soja-em-doencas-cronicas.pdf>

NAHÁS, E.A.P.; NAHÁS NETO, J.; LUCA, L.A.; TRAIMAN, P.; PONTES, A.; DALBEN, I. Efeitos da Isoflavona Sobre os Sintomas Climatéricos e o Perfil Lipídico na Mulher em Menopausa. **RBGO** - v. 25, nº 5, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v25n5/16819.pdf>; acesso em 08 de agosto de 2014, às 06hs40min.

NAKAOKA, V. Y., SILVA, E., PEREIRA, A. M. O., PEREIRA, I. M. O., PEREIRA, M. G., ESPIRITO-SANTO, L. F., KASHIWABARA, T. G. B. Climatério e terapia de reposição hormonal – uma revisão de literatura - **Uningá Review**, V.16, n.1, pp.05-08 (Out - Dez 2013). Disponível em: http://www.mastereditora.com.br/periodico/20130929_160424.pdf.

ORCESI, A.; MENDES NETO, A.; SIMÕES, L. H.; OSIS, M. J. D.; HARDY, E. E. Síndrome do climatério: Inquérito populacional domiciliar em Campinas, SP. **Revista Saúde pública**. Universidade de Campinas Departamento de Tocoginecologia, p.735-740, 2003. Disponível em: <http://www.fsp.usp.br>.

PARDINI, D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. **Arq Bras Endocrinol Metab**. São Paulo, 58/2. Aceito em 27/11/2014. Disponível em: http://www.abem-sbem.org.br/media/uploads/11_ABEM582.pdf; acesso em 04 de novembro de 2014, às 08hs54min.

PETRACCO A, MORETTO M, MICHELON J, BADALOTTI M. Más respondedoras: Diagnóstico e estratégias terapêuticas. In: Scheffer BB, Remohí J, García-Velasco J, Pellicer A, Simón C. **Reprodução Humana Assistida**. São Paulo: Atheneu; 2003. p.229-38.

POLININI H.C.; RAPOSO N.R.B.; BRANDÃO M.A.F. A terapia de reposição hormonal e a saúde da mulher no climatério: Riscos e benefícios. **Revista APS**. Juiz de Fora, jul/set; 14(3): 354-361, 2011. Disponível em: <http://aps.ufjf.emnuvens.com.br/aps/article/viewFile/1129/514>; acesso em 29 de maio de 2014, às 10hs25min.

SANCHES, T.R.; GOMES, A.B.; LOPES, V.A.; GOMES, L.R.; COSTA, L.G.; MOSCA, L.N. Avaliação dos sintomas climatéricos na mulher em menopausa e pós-menopausa em uso de proteína isolada de soja. **J Health Sci Inst**. Araçatuba, 28(2):169-73, 2010. Disponível em: http://www.unip.br/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2010/02_abrjun/V28_n2_2010_p169-174.pdf; acesso em 28 de julho de 2014, às 08hs48min.

SANTOS, C.G. Menopausa ou Menopausas? **Saúde e Sociedade**. São Paulo, v.14, n.1, p.91-100, jan./abr. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ausoc/v14n1/10.pdf>; acesso em 14 de junho de 2014, às 09hs08min.

SANTOS, L. de O. M.; PESSOLE, M. de L.; IOSHII, S. O. Efeito dos estrógenos conjugados e da Medroxiprogesterona sobre a mama. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**, v.23 n.8, p.23-35, set./out. 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em 20 jan. 2005.

SCHLESINGER S. Soja: o grão que segue crescendo. **Grupo de trabalho sobre Desenvolvimento e Meio Ambiente nas Américas**. Boston, nº 21, Julho/2008. Disponível em: <http://ase.tufts.edu/gdae/Pubs/rp/DP21SchlesingerJuly08.pdf>; acesso em 18 de outubro de 2014, às 10hs01min.

SUAKI, J.F.C. A soja e seus benefícios para saúde humana. **Gastronomia das Faculdades**, Santa Catarina, 2004. Disponível em: http://www.assesc.edu.br/download/4jornadaacademica/A_soja_e_seus_beneficios.pdf; acesso em 20 de setembro de 2014, às 08hs30min.

TORRINHAS, R.S. Soja: Alternativa para reposição hormonal na menopausa? **Revista Nutrição**. São Paulo, Data de Publicação: 27/09/2007. Disponível em: http://www.amway.com.br/downloads/misc/Nutritotal_SOJA_Altern_repos_hormonal_menopausa.pdf; acesso em 06 de novembro de 2014, às 23hs23min.

VARASCHINI, A. M.,; SUYENAGA, E.S. Isoflavonas de soja no tratamento dos sintomas do climatério: o que é cientificamente validado? **Revista Conhecimento Online**, Mato Grosso-2011;3(2):1-19; acesso em 26 de maio de 2014, às 08hs32min.

VIEIRA, P.A. Isoflavona 40% Glycine mas Fitoestrógenos da Soja. **Revista Natural Med**. São Paulo, VER 07/02.2002. Disponível em: <http://naturalmed.com.br/biblioteca/isoflavona.pdf>; acesso em 12 de setembro de 2014, às 21hs53min.

WANNMACHER, L.; LUBIANCA, J.N. Terapia de reposição hormonal na menopausa: evidências atuais. **Uso racional de medicamentos: temas relacionados**. ISSN 1810-0791 Vol. 1, Nº 6, Brasília, Maio de 2004. Disponível em:http://www.sausedireta.com.br/docsupload/1340026948HSE_URM_TRH_0504.pdf; acesso em 23 de outubro de 2014, às 20hs40min.