



Alternativa promissora para peles maduras: os efeitos dos fitoestrógenos na pele humana e seu uso tópico

A promising alternative for mature skin: the effects of phytoestrogens on human skin and its topical use

JÚNIA LIRA CARNEIRO^{1*}
ALESSANDRA HADDAD¹
IAGO BRETAS RIGHI¹
LYDIA MASAKO FERREIRA¹

■ RESUMO

A qualidade da pele deteriora-se com a idade por vários motivos, incluindo as deficiências hormonais. Nas mulheres, o declínio dos níveis de estrógeno, durante a menopausa, tem papel importante na degeneração cutânea, com consequente atrofia, redução do colágeno, perda de elasticidade e deficiência da cicatrização de feridas. Pesquisas têm demonstrado efeitos benéficos do fitoestrogênio tópico na prevenção e reparação do envelhecimento cutâneo, com ação localizada e sem efeitos colaterais. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura pertinente ao assunto, demonstrando que esta pode ser uma alternativa segura e eficaz para o tratamento da pele de mulheres na perimenopausa.

Descritores: Fitoestrógenos; Genisteína; Estrogênios; Envelhecimento da pele; Colágeno; Administração tópica.

■ ABSTRACT

Skin quality deteriorates with age for a variety of reasons, including hormonal deficiencies. In women, the decline in estrogen levels during menopause plays an important role in skin degeneration, with consequent atrophy, collagen reduction, loss of elasticity and impaired wound healing. Research has shown beneficial effects of topical phytoestrogen in the prevention and repair of skin aging, with localized action and without side effects. The aim of this study was to review the literature relevant to the subject, demonstrating that this can be a safe and effective alternative for the treatment of skin in perimenopausal women.

Keywords: Phytoestrogens; Genistein; Estrogens; Skin aging; Collagen; Administration, topical.

Instituição: Universidade
Federal de São Paulo,
São Paulo, SP, Brasil.

Artigo submetido: 19/12/2021.
Artigo aceito: 7/4/2022.

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.5935/2177-1235.2023RBCP0685-PT

INTRODUÇÃO

A expectativa de vida das mulheres aumentou significativamente no último século. Nos Estados Unidos, ela era de aproximadamente 50 anos em 1900 e, atualmente, excede os 80 anos, segundo a Organização Mundial da Saúde¹. No Brasil, de acordo com o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), em 1940 era de 48,3 anos e em 2015 já chegava a 79,1 anos². Assim, hoje espera-se que as mulheres passem mais de um terço de suas vidas após a menopausa, o que leva

a uma maior preocupação quanto aos cuidados com a saúde neste período³.

A qualidade da pele se deteriora com a idade devido ao envelhecimento cronológico, ao fotoenvelhecimento, aos fatores ambientais e às deficiências hormonais. A menopausa é um marco na vida da mulher, que vem acompanhada de queda importante dos níveis hormonais. Essa mudança acarreta inúmeros sintomas que compõem o climatério, dentre eles, o declínio acelerado das condições cutâneas. A queda dos níveis de estrógeno que ocorre neste período tem papel importante

¹ Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Cirurgia Plástica, São Paulo, SP, Brasil.

na atrofia cutânea, na redução do colágeno e conteúdo de água, na diminuição das secreções sebáceas, na perda de elasticidade e enrugamento da pele e, além disso, na deficiência da cicatrização de feridas⁴.

Estudos mostram evidências de que as mudanças nos níveis de estrogênio estão associadas à percepção do envelhecimento. Segundo Lephart, em seu estudo, foi demonstrada uma correspondência positiva entre os níveis de estrogênio e a idade percebida, atratividade facial, coloração e saúde da pele⁵.

Consequentemente, é importante o estudo cuidadoso dos efeitos moleculares do estrogênio sobre a pele e das manifestações cutâneas correspondentes.

O importante papel do estrogênio na integridade da pele foi demonstrado com a descoberta de receptores de estrogênio em fibroblastos dérmicos e queratinócitos epidérmicos^{4,6-8}. Ele atua por meio de dois mecanismos distintos: a via clássica, com receptores de estrogênio ERA e ERb, que envolve a localização nuclear do complexo hormônio-receptor, pela qual se altera a expressão dos genes-alvo; e a via não clássica, que inicia uma rápida cascata de sinalização intracelular pelo acoplamento do hormônio aos receptores estrogênicos da membrana celular, entre eles, o receptor de estradiol acoplado à proteína G (GPER ou GPR30). Assim, o estrogênio pode exercer seus efeitos fisiológicos por meio de uma combinação de vias genômicas e não genômicas⁹.

Em geral, os estrogênos não só melhoram o conteúdo e a qualidade do colágeno, mas também aumentam a espessura e vascularização dérmica. Além disso, melhoram a migração de queratinócitos e, em consequência, aceleram o processo de cicatrização de feridas⁷.

Estudos evidenciaram que o 17 b-estradiol e a genisteína podem combater o envelhecimento cutâneo, protegendo fibroblastos e queratinócitos contra a peroxidação. Eles atuam modulando o sistema oxidante/antioxidante e o potencial de membrana mitocondrial, por meio de mecanismos relacionados aos receptores de estrogênio (clássicos e não clássicos) e à ativação de quinases^{6,8,10}.

O uso tópico de estrogênos e fitoestrógenos tem demonstrado efeitos benéficos à prevenção e reparação do envelhecimento cutâneo em mulheres na pós-menopausa¹¹⁻¹⁶. A importância do estrogênio à manutenção da homeostase da pele humana é evidenciada pela aceleração repentina do envelhecimento cutâneo observado nas mulheres durante o climatério^{9,11}.

Os fitoestrógenos representam alternativas promissoras para o tratamento do envelhecimento cutâneo, em especial, a genisteína, que apresenta propriedades antifotocarcinogênicas e antifotoenvelhecimento pela modulação do balanço oxidante/antioxidante⁸. Os fitoestrogênios são substâncias produzidas por plantas, com propriedades estruturais e funcionais muito

semelhantes às dos estrogênos. Assim, eles se ligam diretamente aos receptores de estrogênio, exercendo efeitos agonistas e antagonistas. Foi demonstrado que as isoflavonas promovem efeitos benéficos à pele envelhecida em termos de fotoproteção, elasticidade, hidratação e prevenção de rugas⁹.

Nos últimos anos, muitas pesquisas foram feitas visando elucidar os efeitos dos estrogênios e fitoestrogênios tópicos, que teriam uma ação mais localizada na pele sem os efeitos colaterais de uma reposição hormonal sistêmica. Em relação aos fitoestrogênios, em específico, estudos concluíram que eles apresentam eficácia comparável à do estrogênio no que diz respeito ao envelhecimento da pele. Além disso, por serem compostos derivados de plantas, com menor possibilidade de efeitos colaterais, poderiam ser mais seguros para uso tópico¹⁷.

Assim, o uso localizado desses hormônios, em pequenas áreas como face, pescoço e colo, apresenta-se como alternativa segura e eficaz para o tratamento da pele de mulheres na perimenopausa.

OBJETIVO

Revisar a produção científica nacional e internacional, através de revisão narrativa da literatura, para avaliar o papel dos fitoestrógenos tópicos na pele humana e o seu efeito no rejuvenescimento cutâneo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura dos artigos em periódicos nos idiomas português e inglês publicados no período de 1996 a 2021. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de janeiro a março de 2021 por meio das fontes de busca constituídas pelos recursos eletrônicos nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Health Information from the National Library of Medicine* (Medline), Web of Science, Scopus e na biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library On-line* (SciELO).

Os descritores (DeCS) utilizados foram: Fitoestrógenos / Phytoestrogens, Genisteína / Genistein, Estrogênios / Estrogens, Envelhecimento da pele / Skin aging, Colágeno / Collagen, Administração tópica / Topical Administration.

Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa manual detalhada das referências dos artigos selecionados para encontrar estudos não identificados na pesquisa *on-line*.

RESULTADOS

Após a identificação dos artigos, nas fontes de busca mencionadas, foram utilizados os seguintes critérios de seleção (Quadro 1).

Quadro 1. Critérios de seleção dos artigos.

Critérios de inclusão	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos clínicos com mulheres na perimenopausa tratadas com estrogênio ou fitoestrogênio tópico • Revisões da literatura sobre os efeitos do estrogênio e fitoestrogênio tópicos na pele humana e sobre o envelhecimento cutâneo • Estudos clínicos com cortes histológicos e culturas de células humanas e os efeitos dos estrógenos e fitoestrogênios <i>in vitro</i> • Estudos clínicos com avaliação dos efeitos dos estrógenos e fitoestrogênios na pele de animais e os mecanismos moleculares da atuação desses hormônios
Critérios de não inclusão	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos clínicos com reposição hormonal sistêmica • Relatos de caso
Critérios de exclusão	<ul style="list-style-type: none"> • Artigos em duplicata • Artigos com conflito de interesses

Fonte: Autoras (2021).

Ao todo, foram selecionados 15 estudos clínicos e 7 revisões de literatura.

DISCUSSÃO

Na mulher, o envelhecimento cronológico vem acompanhado da queda importante dos níveis hormonais que ocorrem pelo climatério e menopausa. Essas mudanças acarretam inúmeros sintomas, dentre eles, o declínio acelerado das condições cutâneas. Com o aumento da expectativa de vida das mulheres, e, conseqüentemente, do interesse no cuidado da pele após a menopausa, estudos sobre os efeitos benéficos dos estrógenos e fitoestrogênios na pele em processo de envelhecimento têm aumentado muito.

A terapia de reposição hormonal sistêmica em longo prazo tem sido associada a efeitos sistêmicos indesejados, segundo os estudos *Women's Health Initiative (WHI) Study*, *Heart and Estrogen Replacement Study (HERS)* e *Million Women Study*¹⁸⁻²⁰. Assim, na busca por alternativas seguras e efetivas, os efeitos mais localizados na pele dos estrogênios e fitoestrogênios de uso tópico têm sido explorados.

Os fitoestrogênios são substâncias produzidas por plantas, com propriedades estruturais e funcionais semelhantes às dos estrógenos. Existem três classes principais: isoflavonas, lignanas e coumestanos²¹. Dentre estas, as isoflavonas, especialmente a genisteína, são as mais bem estudadas. Estas se ligam diretamente aos receptores de estrogênio, exercendo tanto efeitos agonistas quanto antagonistas. Inúmeros estudos demonstraram que as isoflavonas promovem efeitos benéficos à pele envelhecida em termos de fotoproteção, elasticidade, hidratação e prevenção de rugas^{11,22}.

Bayerl & Keil¹², em um estudo clínico europeu multicêntrico controlado, em 2002, examinaram o efeito de uma preparação de creme cosmético incluindo

isoflavona, em 234 mulheres com idade máxima de 65 anos, pelo menos três anos após a menopausa, com nenhuma terapia de reposição hormonal (TRH) ou outras substâncias que afetam o processo de envelhecimento da pele. A duração da terapia foi de 12 semanas. O creme de isoflavona foi aplicado duas vezes ao dia (pela manhã na concentração de 0,0075% e à noite na concentração de 0,015%) na face, pescoço e um dos braços. O outro braço não foi tratado e serviu de controle.

A hidratação e textura da pele melhoraram significativamente nas áreas tratadas em 32,9% e 22%, respectivamente, em comparação com as áreas não tratadas. As rugas faciais foram significativamente reduzidas em 22% e a flacidez da pele foi significativamente reduzida em 24%¹².

A genisteína tem estrutura molecular muito similar à do estradiol, apresenta efeitos significativos na pele devido à sua facilidade em se ligar aos receptores de estrógenos e tem demonstrado proporcionar efeitos protetores contra o fotoenvelhecimento e a fotocarcinogênese na pele humana e de animais quando aplicada topicamente²³⁻²⁵.

Em um estudo duplo-cego randomizado de Moraes et al.¹⁴, em 2009, foi feita aplicação tópica de genisteína gel a 4% na pele facial de mulheres na pós-menopausa durante 24 semanas, com melhora da vascularização dérmica e aumento da espessura epidérmica.

Patriarca et al.¹⁵, em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, em 2013, com 30 mulheres na pós-menopausa, demonstraram aumento na concentração de ácido hialurônico e de fibroblastos na derme após tratamento tópico por 24 semanas com genisteína 4% e 17β-estradiol 0,01%.

Em estudo duplo-cego randomizado, em 2017, com 30 pacientes entre 45 e 55 anos, Silva et al.¹⁶ compararam os efeitos do uso de estrogênio tópico e

genisteína tópica no colágeno cutâneo de mulheres na pós-menopausa. As pacientes foram divididas em três grupos: estradiol tópico, genisteína tópica e controle. Foi observado um aumento estatisticamente significativo tanto de colágeno tipo I quanto de colágeno tipo III em ambos os grupos que utilizaram estradiol e genisteína. A possibilidade de absorção sistêmica do estrogênio tópico também foi uma variável estudada, sendo realizados esfregaços vaginais e ultrassom transvaginal para medir a espessura do endométrio no pré e no pós-tratamento.

Além disso, foi realizada dosagem sérica de estradiol antes e 24 semanas após o tratamento. Inicialmente, todas as mulheres selecionadas apresentavam atrofia vaginal e de endométrio, com níveis séricos de estradiol abaixo de 20pg/ml. Nenhum destes parâmetros mudou após o tratamento. Com base nestes resultados, pode-se inferir que a terapia tópica com estrogênio e genisteína não produzem efeitos colaterais sistêmicos significantes¹⁶.

Desmawati & Sulastri²⁶, em 2019, realizaram um estudo de revisão sobre os fitoestrógenos e seus efeitos. Foi descrito que os fitoestrogênios são compostos estruturalmente semelhantes ao 17 β -estradiol. Entre os fitoestrogênios, as isoflavonas são as mais estudadas e são encontradas na soja e em outras leguminosas. A quantidade de isoflavonas necessária, para produzir efeitos na saúde, é de 40 a 70mg por dia. Os principais fitoestrógenos, na forma de isoflavonas, são genisteína, daidzeína, gliciteína, formononetina e biochanina.

Os autores descreveram que os fitoestrogênios podem atuar com efeito antienvhecimento na pele por meio dos receptores de estrogênio. Eles levam ao aumento da produção de ácido hialurônico, colágeno e matriz proteica extracelular. Além disso, os fitoestrogênios também podem aumentar a vascularização e proliferação celular na pele, prevenir contra estresse oxidativo e apoptose. Estudos analisados pelos autores mostraram redução da morte celular induzida por radiação ultravioleta em queratinócitos cultivados, melhora da elasticidade da pele e sua espessura e aumento da produção do pró-colágeno tipo I²⁶.

Rzepecki et al.²⁷, em 2019, realizaram um estudo de revisão visando fornecer uma visão geral do papel do estrogênio na pele e as alterações associadas à sua deficiência. Especificamente, estudos clínicos utilizando estrogênios tópicos e isoflavonas tópicos foram analisados. Foi observada melhora em vários parâmetros analisados nos estudos, tanto com estrogênios quanto com isoflavonas. Houve aumento da elasticidade cutânea, da espessura epidérmica, da concentração de ácido hialurônico e da concentração de colágeno. Foi observada melhora das rugas faciais, da textura e hidratação da pele, da produção de sebo e da cicatrização de feridas. Não houve alterações sistêmicas significativas. Os efeitos descritos foram mais perceptíveis nos grupos tratados com estrogênios.

Entretanto, estudos mostraram que os fitoestrogênios aplicados de forma tópica têm eficácia comparável à dos estrogênios. Além disso, algumas isoflavonas (especialmente a genisteína) destacam-se por ter alta afinidade com o ER- β (encontrado com mais frequência na pele, ossos e sistema cardiovascular) e baixa afinidade com o ER- α (mais encontrado no útero e nas mamas). Assim, por sua capacidade de ser seletiva aos tecidos, as isoflavonas também são consideradas moduladores seletivos do receptor de estrogênio (MSREs/SERMs)²⁷.

Portanto, embora estudos maiores e bem controlados sejam necessários, as isoflavonas são candidatas potenciais ao tratamento da pele, sem os aspectos negativos do estrogênio sistêmico. Os estrogênios tópicos têm uma absorção sistêmica baixa e, assim, baixos riscos associados; porém, acredita-se que a genisteína apresente um risco ainda menor em razão da seletividade dos receptores. Ao final do estudo, os autores concluíram que os efeitos da deficiência de estrogênio na pele são uma causa endógena importante do envelhecimento cutâneo nas mulheres. Contudo, estratégias de tratamento que visam atuar na deficiência hormonal subjacente, e não nos sintomas resultantes, são limitadas²⁷.

Liu et al.¹⁷, em uma revisão narrativa da literatura, em 2020, avaliaram os efeitos dos fitoestrogênios na pele humana e os mecanismos pelos quais eles podem aliviar os sinais de envelhecimento. Os autores descreveram que os fitoestrógenos podem aumentar o conteúdo de colágeno e água na pele, além de proteger contra o estresse oxidativo. Assim, podem retardar significativamente o envelhecimento cutâneo. Os autores discutiram sobre a aplicação tópica tanto de estrogênio quanto de fitoestrogênios. Ambas são possíveis, porém, em relação ao estrogênio, julgaram necessário um médico especialista qualificado que pudesse acompanhar e monitorar a concentração e as áreas de aplicação, evitando-se quaisquer efeitos adversos.

Quanto aos fitoestrogênios, por serem compostos derivados de plantas, com menos efeitos colaterais, julgaram mais seguro. Por fim, esta revisão demonstra que os fitoestrogênios apresentam eficácia comparável à do estrogênio no que diz respeito ao envelhecimento da pele. Assim, nos últimos anos, eles se tornaram um ponto importante de pesquisa na luta contra o envelhecimento cutâneo¹⁷.

Lephart & Naftolin²⁸ fizeram uma revisão recente em 2021 sobre a menopausa, seus efeitos na pele e inovações em cosmecêuticos para a pele com deficiência de estrogênio. Os autores relataram que essa condição de deficiência de estrogênio está associada a uma redução dramática na saúde e bem-estar da pele, impactando negativamente sobre os mecanismos celulares dérmicos e homeostáticos, bem como outras funções biológicas

importantes. As mudanças incluem perda de colágeno, elastina, função do fibroblasto e vascularidade. Além disso, ocorre degradação celular e extracelular, levando à desidratação da pele, rugas, atrofia, deficiência na cicatrização de feridas e na função de barreira. Tais fatores levam à diminuição da atratividade e da saúde psicológica, com aumento da percepção do envelhecimento.

Os autores relatam que, baseado em seus estudos, o estrogênio ou o fitoestrogênio tópicos podem reverter essas mudanças. Por fim, os autores ressaltam a necessidade de uma administração local mais concentrada de hormônios ou agentes cosmeceúticos inovadores, como moduladores seletivos do receptor de estrogênio (MSREs/SERMs), incluindo os fitoestrogênios, que são ativos promissores, para produtos de cuidados com a pele, em especial quando se trata de pele com deficiência de estrogênio²⁸.

Também foi relatado neste estudo que uma das maiores fontes de novos ingredientes cosmeceúticos é o reino vegetal. As plantas são ricas em antioxidantes, pois precisam sobreviver à exposição contínua à radiação ultravioleta. Os compostos botânicos são considerados seguros e atendem aos critérios do *Food and Drug Administration* (FDA) de substâncias que podem ser colocadas em formulações tópicas de venda livre. Assim, muitos estudos examinaram fitoquímicos da classe polifenólica que também são conhecidos como fitoestrogênios, que agem como SERMs²⁸.

CONCLUSÃO

A queda nos níveis séricos de estrógeno no climatério e na menopausa contribui de forma importante para o declínio das funções cutâneas. Por sua vez, a reposição hormonal com estrógenos ou fitoestrógenos influencia favoravelmente na qualidade da pele e nas suas funções em vários aspectos, promovendo ação antienvhecimento devido à sua habilidade em prevenir a diminuição na concentração de colágeno, de restabelecer a elasticidade cutânea e aumentar a hidratação da pele, além do importante papel na melhora da cicatrização de feridas. Porém, apesar de numerosos efeitos positivos da ação do estrógeno na pele, a reposição hormonal sistêmica não deveria ser considerada apenas com o intuito de combater o envelhecimento cutâneo.

Por outro lado, os estudos demonstram que o tratamento tópico com fitoestrógenos, especialmente a genisteína, favorece a melhora da qualidade de pele e não aumenta significativamente a dosagem sistêmica destes hormônios. Assim, os compostos fitoestrogênicos tópicos representam uma nova, promissora e segura abordagem terapêutica para o envelhecimento cutâneo em mulheres na perimenopausa.

COLABORAÇÕES

- JLC** Análise e/ou interpretação dos dados, Coleta de Dados, Conceitualização, Concepção e desenho do estudo, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Visualização.
- IBR** Coleta de Dados, Investigação
- AH** Aprovação final do manuscrito, Supervisão, Validação.
- LMF** Supervisão, Validação.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). Life expectancy at birth (years) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [acesso 2021 Abr 5]. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-birth-years>
- Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Em 2019, expectativa de vida era de 76,6 anos [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2021 [acesso 2021 Mar 5]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/busca.html?searchword=expectativa%20de%20vida&searchphrase=all>
- Shah MG, Maibach HI. Estrogen and skin: An overview. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(3):143-50.
- Brincat MP, Baron YM, Galea R. Estrogens and the skin. *Climacteric*. 2005;8(2):110-23.
- Lephart ED. A review of the role of estrogen in dermal aging and facial attractiveness in women. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):282-8.
- Carnesecchi J, Malbouyres M, de Mets R, Balland M, Beauchef G, Vié K, et al. Estrogens induce rapid cytoskeleton reorganization in human dermal fibroblasts via the non-classical receptor GPR30. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120672.
- Zhou T, Yang Z, Chen Y, Chen Y, Huang Z, You B, et al. Estrogen Accelerates Cutaneous Wound Healing by Promoting Proliferation of Epidermal Keratinocytes via Erk/Akt Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2016;38(3):959-68.
- Savoia P, Raina G, Camillo L, Farruggio S, Mary D, Veronese F, et al. Anti-oxidative effects of 17 β -estradiol and genistein in human skin fibroblasts and keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2018;92(1):62-77.
- Shu YY, Maibach HI. Estrogen and skin: therapeutic options. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(5):297-311.
- Richardson TE, Yu AE, Wen Y, Yang SH, Simpkins JW. Estrogen prevents oxidative damage to the mitochondria in Friedreich's ataxia skin fibroblasts. *PLoS One*. 2012;7(4):e34600.
- Schmidt JB, Binder M, Demschik G, Bieglmayer C, Reiner A. Treatment of skin aging with topical estrogens. *Int J Dermatol*. 1996;35(9):669-74.
- Bayerl C, Keil D. Isoflavonoids in the Treatment of Skin Aging in Postmenopausal Women. *Isoflavonoide der Behandlung der Hautalterung postmenopausaler Frauen*. *Aktuelle Derm*. 2002;28(Suppl 1):S14-8. DOI: 10.1055/s-2002-35407
- Son ED, Lee JY, Lee S, Kim MS, Lee BG, Chang IS, et al. Topical application of 17 β -estradiol increases extracellular matrix protein synthesis by stimulating tgf-Beta signaling in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2005;124(6):1149-61.
- Moraes AB, Haidar MA, Soares Júnior JM, Simões MJ, Baracat EC, Patriarca MT. The effects of topical isoflavones on postmenopausal skin: double-blind and randomized clinical trial of efficacy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146(2):188-92.

15. Patriarca MT, Barbosa de Moraes AR, Nader HB, Petri V, Martins JR, Gomes RC, et al. Hyaluronic acid concentration in postmenopausal facial skin after topical estradiol and genistein treatment: a double-blind, randomized clinical trial of efficacy. *Menopause*. 2013;20(3):336-41.
16. Silva LA, Ferraz Carbonel AA, de Moraes ARB, Simões RS, Sasso GRDS, Goes L, et al. Collagen concentration on the facial skin of postmenopausal women after topical treatment with estradiol and genistein: a randomized double-blind controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(11):845-8.
17. Liu T, Li N, Yan YQ, Liu Y, Xiong K, Liu Y, et al. Recent advances in the anti-aging effects of phytoestrogens on collagen, water content, and oxidative stress. *Phytother Res*. 2020;34(3):435-47.
18. Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley SB. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Control Clin Trials*. 1998;19(4):314-35.
19. Pardini D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(2):172-81.
20. Speroff L. The Million Women Study and breast cancer. *Maturitas*. 2003;46(1):1-6.
21. Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, Grossklaus R, Lampen A. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms - A systematic review. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53(9):1084-97.
22. Sator PG, Schmidt JB, Rabe T, Zouboulis CC. Skin aging and sex hormones in women -- clinical perspectives for intervention by hormone replacement therapy. *Exp Dermatol*. 2004;13(Suppl 4):36-40.
23. Wei H, Saladi R, Lu Y, Wang Y, Palep SR, Moore J, et al. Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. *J Nutr*. 2003;133(11 Suppl 1):3811S-9S.
24. Moore JO, Wang Y, Stebbins WG, Gao D, Zhou X, Phelps R, et al. Photoprotective effect of isoflavone genistein on ultraviolet B-induced pyrimidine dimer formation and PCNA expression in human reconstituted skin and its implications in dermatology and prevention of cutaneous carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2006;27(8):1627-35.
25. Accorsi-Neto A, Haidar M, Simões R, Simões M, Soares J Jr, Baracat E. Effects of isoflavones on the skin of postmenopausal women: a pilot study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(6):505-10.
26. Desmawati D, Sulastrid D. Phytoestrogens and their health effect. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(3):495-9.
27. Rzepecki AK, Murase JE, Juran R, Fabi SG, McLellan BN. Estrogen-deficient skin: The role of topical therapy. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(2):85-90.
28. Lephart ED, Naftolin F. Menopause and the Skin: Old Favorites and New Innovations in Cosmeceuticals for Estrogen-Deficient Skin. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):53-69.

***Autor correspondente:**

Júnia Lira Carneiro

Rua Denver 83/601, Santa Lúcia, Belo Horizonte, MG, Brasil.

CEP: 30360-630

E-mail: junialira@gmail.com