

ISOFLAVONAS DE SOJA NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS DO CLIMATÉRIO: O QUE É CIENTIFICAMENTE VALIDADO?

SOYBEAN'S ISOFLAVONES IN THE TREATMENT OF SYMPTOMS OF CLIMACTERIUM: WHAT IS SCIENTIFICALLY VALIDATED?

Adriana Varaschini¹
Monique Theissen Mendel¹
Edna Sayuri Suyenaga²

RESUMO

Com o aumento da expectativa de vida das mulheres, a terapia de reposição hormonal (TRH) na pós-menopausa vem sendo crescente, embora se especule sobre seus benefícios. Existem vários efeitos indesejáveis observados com a sua aplicação, como o tromboembolismo venoso, que pode evoluir para embolia pulmonar, devido à potente ação estrogênica, em nível do endotélio. Nesse contexto, novos estudos estão sendo realizados na tentativa de que alguma terapia farmacológica possa minimizar os sintomas pós-menopáusicos, sem prejudicar a qualidade de vida da paciente. Uma alternativa é o emprego de isoflavonas. Trata-se de fitoestrógenos derivados da soja, que apresentam muitas propriedades estrogênicas, parte devida à sua semelhança química a esse hormônio. Essas atividades biológicas têm sido demonstradas em os estudos pré-clínicos e clínicos, cujos efeitos revelaram efeitos benéficos das isoflavonas, as quais podem atuar em locais estrógenos dependentes, minimizando os efeitos observados durante o climatério, especialmente, os relacionados às doenças cardiovasculares, à osteoporose e aos sintomas vasomotores, embora alguns estudos realizados não indiquem os efeitos benéficos dessas substâncias, como alternativa na TRH. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo realizar um breve levantamento bibliográfico sobre os estudos realizados acerca da eficácia do uso de isoflavonas da soja nos sintomas climatéricos.

Palavras-chave: Fitoestrógenos. Isoflavonas. Climatério.

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade Feevale.

² Professora e Doutora em Ciências Farmacêuticas da Universidade Feevale. *E-mail:* ednafarm@yahoo.com.br.

ABSTRACT

With increased life expectancy of women, hormone replacement therapy (HRT) in postmenopausal women has been increasing, although there was speculation about its benefits. There are a number of adverse reactions observed with its application, as venous thromboembolism, which may progress to pulmonary embolism, due to the action of estrogen in endothelium. In this context, further studies are underway in the attempt of any pharmacological therapy can minimize the post-menopausal symptoms, without affecting the quality of life. An alternative is the use of isoflavones. These phytoestrogens are derived from soybeans, which have estrogenic properties, partly due to its chemical similarity to the hormone estrogen. These biological activities have been demonstrated in preclinical studies and clinical trials, which demonstrated beneficial effects of isoflavones, which may act on local estrogen dependent, minimizing the effects observed during menopause, especially for diseases cardiovascular disease, osteoporosis and vasomotor symptoms, although some studies do not indicate the beneficial effects of these substances, as an alternative to HRT. Therefore, this work aimed a brief literature review about studies on the efficacy of soy isoflavones on climacteric symptoms.

Key words: Phytoestrogens. Isoflavones. Climacterium.

INTRODUÇÃO

Ultimamente, a mortalidade entre os brasileiros vem declinando devido às diversas políticas de saúde pública implantadas no País. Dessa forma, observa-se também um número cada vez maior de mulheres que atingem o climatério (PIOVESAN *et al*, 2005).

O climatério é um acontecimento fisiológico que se manifesta como a perda da função reprodutora feminina, incluindo-se a transição entre as fases reprodutiva e não reprodutiva (SILVA *et al*, 2003). A menopausa é o seu marco e corresponde ao último período menstrual, reconhecida após 12 meses de sua ocorrência (FREITAS *et al*, 2001).

Suas principais características são a depleção dos folículos ovarianos e a falência funcional do ovário, com cessação permanente das menstruações. Nela ocorre um decréscimo importante da produção hormonal feminina e essa modificação pode atingir outros sistemas e órgãos simultaneamente (FREITAS *et al*, 2001; ZAHAR *et al*, 2005).

Observam-se, nessa fase, mudanças clínicas relevantes, decorrentes das alterações hormonais do ciclo menstrual, que levam a uma variedade de sintomas, os quais caracterizam a síndrome climatérica (ZAHAR *et al*, 2005).

O estrogênio é um importante hormônio feminino que exerce efeitos em múltiplos órgãos. As consequências da sua deficiência podem propiciar sintomas desagradáveis que implicariam mudanças na qualidade de vida (VIEIRA *et al*, 2007) devido às alterações fisiológicas e clínicas que se manifestam, precocemente, com os sintomas vasomotores (fogachos), sudorese, nervosismo, irritabilidade, insônia, cefaleia, vertigem, depressão, labilidade emocional, diminuição de capacidade de memorização, parestesias, formigamento, palpitações, mialgias, artralgias e diminuição da libido. Mais tardiamente, há atrofia da pele, distúrbios urogenitais, alterações osteoarticulares e cardiocirculatórias (MOSQUETTE *et al*, 2006).

Atualmente, o tratamento dos sintomas climatéricos e a prevenção das doenças relacionadas a esse dismetabolismo envolvem desde a mudança no estilo de vida, como abandono do tabagismo, prática de exercícios físicos, dieta saudável, até a utilização de medicamentos. A terapia de reposição hormonal (TRH), realizada pela ingestão de hormônios sintéticos (estrógenos e progesterona), constitui-se o principal tratamento (LIVINALLI; LOPES, 2007).

Apesar dos benefícios da TRH, a adesão ainda é pequena no Brasil, cerca de 10 a 20% (ACCORSI *et al*, 2006). Contudo, a TRH apresenta também aspectos negativos, como o aumento do risco relativo de algumas neoplasias hormônio-dependentes, tais como as do endométrio e de mama, bem como o maior risco de doenças cardiovasculares e de tromboembolismo. Além disso, algumas pacientes podem apresentar outros efeitos indesejáveis, como mastalgia, aumento de peso corpóreo e alteração do perfil lipídico (MOSQUETTE *et al*, 2006).

Diante do grande número de mulheres que apresentaram contraindicações à reposição hormonal com estrógenos, tem-se estudado, nos últimos anos, os constituintes de plantas com estrutura fenólica, os fitoestrógenos, em especial interesse, as isoflavonas da soja. A estrutura química destas é similar aos estrogênios, as quais poderiam atuar como alternativa natural à terapia de reposição hormonal, minimizando os sintomas da menopausa e protegendo contra o surgimento de câncer de mama, perda óssea e doenças cardiovasculares (CLAPAUCH *et al*, 2002; FRIAS, 2003).

1 ISOFLAVONAS

O interesse pelas isoflavonas da soja (*Glycine max L.*) no tratamento dos sintomas do climatério surgiu a partir de estudos epidemiológicos devido à ausência de ondas de calor (fogachos) em mulheres de países asiáticos. Nesses locais, constataram que o diferencial era o consumo elevado desse grão e a frequência de fogachos no climatério era menor do que em países ocidentais (LIVINALI; LOPES, 2007).

As isoflavonas são compostos não esteroides, estruturalmente similares ao 17- beta-estradiol natural, apresentam um anel fenólico, com um radical hidroxila no carbono 3, estrutura que lhes confere a capacidade de ligação seletiva, de alta afinidade aos receptores estrogênicos (SENA *et al*, 2007).

As isoflavonas são amplamente distribuídas na família *Fabaceae* (leguminosas), sendo que, na maioria das plantas, são encontradas na forma de glicosídeos, isto é, ligadas a uma molécula de açúcar. Dentre os principais glicosídeos (heterosídeos), destacam-se a daidzina, glicitina, genistina, malonidaidzina, maloniglicitina, malonilgenistina, acetildaizina, acetilglicitina e acetilgenistina. Quanto às formas agliconas, a daidzeína, gliciteína e genisteína (LUI *et al*, 2003).

As estruturas químicas do 17-beta-estradiol e do equol, um metabólito das isoflavonas, podem ser sobrepostas, sendo possível observar que a distância entre os grupos hidroxila nas extremidades das moléculas é virtualmente idêntica (MATOS *et al*, 2005), como se pode observar na figura abaixo.

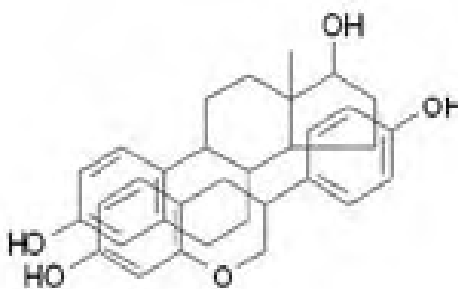


Figura 1 - Semelhança entre as estruturas químicas do estrogênio e do equol

Fonte: (MATOS *et al*, 2005)

Essa similaridade estrutural proporciona a habilidade desses compostos em se ligar aos receptores de estrogênio em várias células humanas, atuando como agonista sob circunstâncias em que a produção do hormônio é drasticamente diminuída, como na menopausa, e como antagonista, em circunstâncias em que as concentrações circulantes estão normais. No entanto, o efeito estrogênico das isoflavonas é muito mais fraco quando comparado ao hormônio. Em base molecular, a potência das isoflavonas corresponde a 1/1000 a 1/100.000 da atividade biológica do estradiol (MANZONI, 2006).

A propriedade estrogênica e antiestrogênica depende da concentração das isoflavonas, da concentração dos esteroides sexuais endógenos e do órgão-alvo específico envolvido na interação com os receptores de estrogênio (SENA *et al*, 2007).

Os estrogênios exercem o seu efeito através de dois tipos de receptores: RE α e RE β , que apresentam diferentes distribuições nos tecidos. Os RE β são encontrados nos tecidos não reprodutores, tais como: cérebro, hipófise, trato urinário, aparelho circulatório, próstata, tecidos reprodutivos, como o ovário e testículo. Os RE α são encontrados na mama, no útero, fígado e rim. Contudo, ambos se expressam no ovário, cérebro, osso, sistema cardiovascular e nas mamas (FERNANDES, 2008).

O estradiol tem afinidade por ambos receptores, enquanto as isoflavonas são mais seletivas para os β -receptores, na proporção de 1/20 para o α e 1/3 para o β (CLAPAUCH *et al*, 2002).

As isoflavonas são potentes agonistas RE β e fracos α , o que permite classificá-las como bloqueadoras ou moduladoras naturais seletivas do receptor estrogênico (SERMs - “*selective estrogen receptor modulators*”), por essas razões, as isoflavonas preconizam a sua ação sobre o osso, cérebro, sistema cardiovascular e ovário, o que justifica, em parte, os efeitos benéficos sobre os sintomas vasomotores, a prevenção da osteoporose, redução do colesterol total, LDL e triglicérides e um ligeiro aumento do HDL (FERNANDES, 2008).

As isoflavonas podem também exercer efeitos que não estão relacionados à atividade estrogênica, e sim à inibição da atividade de enzimas envolvidas no controle do crescimento e da regulação celular, as quais proporcionariam o crescimento de células cancerígenas. Assim, têm se reportado que as isoflavonas inibem a atividade de enzimas como tirosina proteína quinase, DNA topoisomerase I e II, e a ribossoma S6 quinase (HAN *et al*, 2002). Essas substâncias podem também aumentar a concentração do fator β de crescimento tumoral (TGF β), que atua na inibição do crescimento de células cancerígenas (WOLFF *et al*, 2006).

Adicionalmente, as isoflavonas são conhecidas por sua atividade antioxidante, as quais podem contribuir no efeito anticarcinogênico, na inibição do processo antitrombótico e

a ação bloqueadora da proliferação de células musculares lisas, nas paredes das artérias (MANZONI, 2006; FERNANDES, 2008).

2 AÇÃO DAS ISOFLAVONAS SOBRE OS SINTOMAS CLIMATÉRICOS

Os sintomas mais observados durante o climatério estão relacionados às alterações vasomotoras, incluem também ondas de calor, suores noturnos, palpitações e cefaleias. Em longo prazo, podem favorecer o aparecimento de doenças cardiovasculares, osteoporose e alterações urogenitais. Sintomas psicológicos também podem ocorrer e incluem depressão, irritabilidade, fadiga e perda da libido (VIEIRA *et al*, 2007; WOLFF *et al*, 2006).

2.1 EFEITO DAS ISOFLAVONAS SOBRE AS ALTERAÇÕES VASOMOTORAS

Um dos sintomas mais comuns de serem observados na pós-menopausa são os fogachos, que ocorrem provavelmente devido às alterações hipotalâmicas $\alpha 2$, provocadas pela queda de estrogênio (FREITAS *et al*, 2001).

Num estudo, verificou-se que o uso de isoflavonas no climatério reduziu em 40% a 50% as queixas de fogachos, cujo consumo foi de 50 a 80 mg/ dia, durante um ano (ALBERTAZZI; PURDIE, 2002). Um outro estudo também evidenciou melhora significativa das ondas de calor em mulheres que utilizaram cápsulas de isoflavonas (50 mg/dia) durante seis semanas (SCAMBIA *et al*, 2000).

Porém, num ensaio envolvendo 90 mulheres pós-menopausadas (45 e 60 anos), com queixas de fogachos, acompanhados ou não de outros sintomas climatéricos, não foi verificado tal efeito. O estudo foi randomizado (duplo-cego e controlado), sendo que um grupo recebeu 50 mg de isoflavona a cada 12 horas/ dia, por 12 semanas, e o outro foi placebo. Os resultados obtidos não evidenciaram a eficácia do tratamento, quando comparados ao grupo controle (SENA *et al*, 2007), contrapondo-se a outro estudo, no qual se verificou, com essa mesma posologia, a atenuação dos fogachos, bem como a redução dos níveis de colesterol total plasmático (HAN *et al*, 2002).

Num outro estudo randomizado (duplo-cego), foram envolvidas 79 pacientes, as quais foram divididas em três grupos de tratamento. Um grupo recebeu cápsulas contendo 0,625 mg de estrogênios conjugados, um outro foi o placebo e o terceiro recebeu cápsulas de

150 mg de extrato de soja (60 mg de isoflavonas) durante seis meses (12/12 horas, via oral). Os dados obtidos demonstraram haver melhoria da qualidade de vida entre as mulheres que usaram as isoflavonas, cujos resultados foram similares às que receberam estrogênio, quando foram avaliadas pelo Questionário Específico de Qualidade de Vida na Menopausa, relatando a diminuição das ondas de calor (VIEIRA *et al*, 2007).

Outro estudo avaliou, durante 12 meses, mulheres climatéricas, as quais receberam um ou dois comprimidos de extrato padronizado de soja (60 mg de isoflavonas), duas vezes por dia, conforme a gravidade da queixa em relação aos fogachos. Observou-se melhoria da qualidade de vida em 169 das 179 mulheres pós-menopáusicas. Também se observou uma diminuição de sudorese e distúrbios do sono, redução da dor de cabeça, tontura, dor e artrose. A diminuição da intensidade de cansaço, de palpitações e de dispneia também foi relatada (DREWS *et al*, 2007).

Um estudo com 190 mulheres investigou a eficácia das isoflavonas no alívio da sintomatologia derivada da deficiência estrogênica, principalmente, os fogachos, mas também outros sintomas, como perturbações do sono, ansiedade, depressão, secura vaginal, perda da libido e dor óssea. Cada paciente recebeu 35 mg/dia de isoflavonas em duas doses. Durante os quatro meses de tratamento, houve uma diminuição significativa no número de fogachos, bem como uma melhora significativa na sintomatologia que acompanha a falta de estrógeno durante a menopausa (ALBERT *et al*, 2002).

Em outro estudo, 60 mulheres pós-menopáusicas receberam placebo ou 60 mg/dia de isoflavonas, durante três meses. O plasma foi coletado para avaliar os níveis de lipídios, estradiol e hormônio folículo-estimulante. Nas mulheres que receberam as isoflavonas, as queixas sobre os fogachos e suores noturnos foram reduzidas, quando comparadas ao grupo controle. O tratamento não alterou os níveis circulantes de estradiol ou hormônio folículo-estimulante (CHENG *et al*, 2007).

Em um estudo com 75 mulheres que receberam, durante quatro meses, extrato de soja (total de 70 mg genistina e daidzina/dia), verificou-se a redução da frequência de fogachos frente ao grupo placebo (FAURE *et al*, 2002).

Um outro estudo avaliou, durante 12 meses, 389 mulheres pós-menopáusicas que receberam 54 mg/dia de genisteína. Essa isoflavona se mostrou eficaz na redução do número e da severidade dos sintomas vasomotores, sem apresentar efeito adverso sobre o endométrio frente ao grupo placebo (D'ANNA *et al*, 2007). Outro estudo determinou o efeito da daidzeína (40 ou 60 mg/dia) em ondas de calor. Esse foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 190 mulheres com idade entre 38 a 60 anos. Verificou-se que a

genisteína diminuiu a frequência e a gravidade das ondas de calor (KHAODHIAR *et al*, 2008).

Foi realizado um estudo (ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado) com 60 mulheres (40 - 60 anos de idade) na pós-menopausa, cujo objetivo foi comparar os efeitos da ingestão de um suplemento alimentar à base de soja, terapia hormonal (baixa dosagem) e placebo sobre os sintomas psicológicos, somáticos, urogenitais e efeitos sobre marcadores de risco cardiovascular. As mulheres foram divididas em três grupos de tratamento, sendo que um recebeu o suplemento (isoflavonas 90mg/dia), um recebeu a terapia hormonal (estradiol 1 mg e acetato de noretisterona 0,5 mg) e o outro recebeu placebo. O tratamento durou 16 semanas e as ingestões foram diárias. Foi utilizado o *Menopause Rating Scale* (MRS) para avaliar os sintomas da menopausa, além de outros. Foi observada uma diminuição estatisticamente significativa na pontuação do MRS total ao final do tratamento em relação ao início, em todos os grupos (sem diferença significativa entre eles). Também houve uma melhora significativa nos fogachos, problemas articulares e musculares e de secura vaginal nos grupos que receberam as isoflavonas e a terapia hormonal. Não houve diferença entre os grupos para os sintomas psicológicos, sendo que todos apresentaram melhora semelhante. O FSH diminuiu, enquanto o 17- β -estradiol aumentou no grupo da terapia hormonal. O colesterol total diminuiu em 11,3% e o LDL-col em 18,6% (grupo de terapia hormonal). Os triglicerídeos, HDL-col e glicemia não mudaram em nenhum dos grupos. A circunferência da cintura, do quadril, a relação cintura/quadril e a pressão arterial não mudaram durante o tratamento em todos os grupos. Dessa forma, foi concluído que o suplemento alimentar à base de soja mostrou eficácia comparável à da terapia hormonal para o alívio dos fogachos, problemas musculares e articulares e do ressecamento vaginal em mulheres pós-menopausadas. Porém, o suplemento não mostrou efeito significativo favorável nos marcadores de risco cardiovascular nessas mulheres, se comparados com a terapia hormonal (CARMIGNANI, 2008).

2.2 EFEITO DAS ISOFLAVONAS SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR

Dislipidemia, hipertensão arterial e obesidade estão associadas com alto risco para doença cardiovascular, principalmente para mulheres na menopausa (NAHÁS *et al*, 2003).

Um estudo avaliou os efeitos das isoflavonas de soja sobre o perfil lipídico e os níveis hormonais endógenos. Esse estudo (duplo-cego e controlado) envolveu 47 mulheres

pós-menopáusicas, com idades entre 47 e 66 anos, as quais receberam 40 mg de isoflavona ou 40 mg de placebo durante seis meses. Verificou-se que a lipoproteína de baixa densidade (LDL) e o colesterol total diminuíram de forma semelhante nos dois grupos, bem como a lipoproteína de alta densidade (HDL) aumentou de forma significativa em ambos os grupos. Além disso, em ambos os casos, os níveis de triacilglicerol estiveram aumentados, porém de uma forma não significativa. Os resultados demonstraram a ausência de efeitos das isoflavonas sobre os parâmetros avaliados (RIOS *et al*, 2008).

Em outro estudo, avaliaram-se os efeitos das isoflavonas sobre lipídios, lipoproteínas plasmáticas e na função endotelial em 20 mulheres pós-menopáusicas (50 a 70 anos), com sinais de disfunção endotelial. As voluntárias receberam 80 mg/dia de isoflavonas ou placebo. Os resultados não mostraram um impacto significativo, em médio prazo, sobre as taxas de lipoproteínas ou na função endotelial (SIMONS *et al*, 2000).

Um outro estudo (duplo-cego e randomizado) foi realizado em 203 mulheres pós-menopáusicas chinesas com idades entre 48 a 62 anos. As mulheres foram divididas aleatoriamente, para receber doses diárias de 500 mg de cálcio, placebo, 40 mg ou 80 mg de isoflavonas. Glicemia sérica em jejum, triglicerídios, lipoproteínas de alta densidade, lipoproteínas de baixa densidade, colesterol total e lipoproteínas de colesterol foram medidos no início do estudo e um ano após o tratamento. A suplementação com isoflavonas de soja durante um ano exerceu um efeito favorável na glicemia sérica em jejum, mas não apresentou efeitos significativos nos lipídeos séricos (HO *et al*, 2007).

Em um estudo duplo-cego randomizado, 50 mulheres obesas receberam 70 mg de isoflavonas durante seis meses. Após esse período, observou-se que essas substâncias não afetaram favoravelmente os fatores de risco predisponentes às doenças cardiovasculares em comparação ao grupo placebo (AUBERTIN-LEHEUDRE *et al*, 2008). Anteriormente a esse estudo, os mesmos pesquisadores investigaram a redução do perfil lipídico em mulheres climatéricas obesas, associando a terapia com isoflavonas à prática de exercícios físicos aeróbios e verificaram a melhora dos fatores clínicos, com a redução da lipemia (AUBERTIN-LEHEUDRE *et al*, 2007). Concluíram, dessa forma, que a redução das taxas de lipídios foi devida, principalmente, à prática de exercícios e não ao uso de isoflavonas isoladamente (AUBERTIN-LEHEUDRE *et al*, 2008).

Um estudo examinou o efeito das isoflavonas de soja, durante 12 semanas, sobre os níveis de lipoproteínas e densidade do receptor plaquetário de tromboxano A₂. Vinte e nove mulheres saudáveis, pós-menopáusicas, participaram de um estudo randomizado, recebendo 100 mg/dia de isoflavonas ou placebo. As amostras sanguíneas obtidas no início do

tratamento e após 12 semanas foram analisadas para colesterol total, HDL, triglicerídeos, glicose, insulina, estradiol, testosterona, gonadotrofinas, globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) e densidade do receptor plaquetário de tromboxano A₂. As medidas de pressão sanguínea, índice de massa corporal e gordura subcutânea no início e no final do tratamento também foram registradas. Pressão sanguínea, índice de massa corporal, gordura subcutânea, insulina, lipoproteínas séricas, hormônios sexuais e SHBG não foram diferentes entre os grupos. Contudo, a densidade do receptor plaquetário de tromboxano A₂, diminuiu significativamente no grupo experimental, permanecendo quase que imutável no grupo placebo. A mudança nos receptores plaquetários de tromboxano A₂ foi correlacionada negativamente com a concentração sérica de isoflavonas. Nesse estudo, foi demonstrado que os efeitos benéficos das isoflavonas em mulheres pós-menopáusicas poderiam estar mais relacionados à função plaquetária, do que à melhora em fatores de risco cardiovascular clássicos (GARRIDO *et al*, 2006).

2.3 EFEITO DAS ISOFLAVONAS SOBRE A OSTEOPOROSE

Osteoporose é a alteração metabólica óssea mais comum e, atualmente, é definida como uma redução da massa óssea, com alterações na microestrutura óssea, consequentemente, levando a um aumento da fragilidade óssea e a uma tendência a fraturas por traumatismos pouco intensos. Clinicamente, a osteoporose é uma doença crônica e insidiosa que, na maioria das vezes, evolui sem sintomas, a menos que esteja muito avançada (FREITAS *et al*, 2001).

Em um estudo sobre os efeitos das isoflavonas (40 mg/dia) em 58 mulheres climatéricas japonesas, durante oito semanas, a taxa de desoxipiridinolina urinária (*Dpyr*), um marcador da perda óssea, diminuiu significativamente com as isoflavonas. Essa tendência foi notadamente verificada ao utilizar o equol, um metabólito desses compostos secundários. Porém, os níveis de osteocalcina plasmática e a densidade mineral óssea não se alteraram até as quatro semanas de tratamento (UESUGI *et al*, 2004).

Em uma meta-análise de ensaios controlados randomizados para esclarecer os diversos efeitos da isoflavona de soja sobre a perda óssea na coluna vertebral, 10 estudos, com um total de 608 indivíduos, foram selecionados. A densidade mineral óssea da coluna, em indivíduos que consumiam isoflavonas, aumentou significativamente em comparação aos indivíduos que não as consumiram. Essas substâncias atenuaram a intervenção significativa

da perda óssea da coluna em mulheres menopausadas. Esses efeitos favoráveis se tornaram mais significativos, quando mais de 90 mg/dia de isoflavonas foram consumidos por seis meses. Foram observados efeitos benéficos sobre os ossos, com o estímulo da formação óssea e a redução da concentração urinária de desoxipiridinolina urinária (*Dpyr*), que diminuiu significativamente em comparação com os indivíduos que não consumiram esses compostos (MA *et al*, 2008). Esses dados corroboraram um estudo realizado com 84 mulheres japonesas pós-menopáusicas, tratadas com 100 mg/dia, durante 24 semanas, no qual se analisou a densidade mineral óssea, medida pela absorptiometria de raios-X de dupla energia, em que se verificou aumento da densidade mineral óssea (MORI *et al*, 2004).

Outro estudo analisou o efeito das isoflavonas sobre o tecido ósseo em 90 mulheres (45-60 anos) divididas em três grupos de tratamento, com doses diárias de placebo, 84 e 126 mg de isoflavonas, durante seis meses. A densidade mineral óssea (DMO) da coluna vertebral e do quadril foram medidas usando absorptiometria de raios-X de dupla energia no início e após seis meses de tratamento. Soro osteocalcina, fosfatase alcalina óssea-específica (BAP) e *Dpyr* foram examinadas. A média percentual de mudanças na DMO na coluna lombar e no colo femoral aumentou com a suplementação de isoflavonas de soja. Observou-se significativa relação linear dose-dependente entre a suplementação de isoflavonas e o percentual de mudanças na DMO da coluna vertebral e do colo femoral pós-tratamento e desoxipiridinolina urinária. Não houve diferença significativa na porcentagem de mudanças no soro osteocalcina e BAP (YE *et al*, 2006).

HARKNESS *et al* (2004) investigaram o efeito da suplementação isoflavona de soja sobre a densidade mineral óssea (DMO) e dos marcadores de remodelação óssea em mulheres pós-menopáusicas. Nesse estudo, foram utilizados 110 mg/dia de isoflavona de soja (1,3: 1,0: 0,22 de genisteína/daidzeína/gliciteína) durante seis meses. A média da DMO em coluna vertebral foi significativamente maior, quando o tratamento foi comparado com o controle. Isoflavonas de soja, na forma isolada, foram eficazes para diminuir significativamente a osteoporose em mulheres pós-menopáusicas.

Foi realizado um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com a participação de 97 mulheres, com 60 anos de idade ou mais, com o objetivo de avaliar o efeito da proteína de soja e de isoflavonas de soja (isoladas e em combinação) sobre a densidade mineral óssea (DMO) e *turnover* ósseo em mulheres na pós-menopausa. Estas foram divididas em quatro grupos de tratamento: proteína de soja (18 g de proteína) e comprimidos de isoflavonas (105 mg de isoflavonas agliconas equivalentes), proteína de soja e comprimidos de placebo, proteína controle e comprimidos de isoflavonas, proteína controle e comprimidos

de placebo. O tratamento durou um ano, sendo que a proteína e os comprimidos foram ingeridos diariamente. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na densidade mineral óssea (DMO), antes e depois do tratamento, e não foram encontradas diferenças nos marcadores de *turnover* ósseo entre os quatro grupos ao longo da duração do estudo. Das 51 mulheres que receberam isoflavonas, 49% eram produtoras de equol. Porém, não foram observadas diferenças significativas na DMO entre as mulheres produtoras e não produtoras de equol que receberam as isoflavonas. Além disso, não foi encontrada uma diferença significativa na espessura endometrial no início e no final do tratamento entre os grupos. Assim, a adição de proteína de soja e/ou de isoflavonas na alimentação não alterou a DMO ou os marcadores de *turnover* ósseo num período de um ano em mulheres pós-menopausadas (KENNY *et al*, 2009).

2.4 EFEITO DAS ISOFLAVONAS SOBRE AS ALTERAÇÕES UROGENITAIS

Embora vários fitoestrogênios tenham afinidade por receptores estrogênicos, em especial, as isoflavonas da soja, a atividade específica no endométrio ainda não é conclusiva.

O uso de 70 a 100 mg de isoflavonas de soja parece não ter efeito sobre a espessura endometrial (PENOTTI *et al*, 2003; NIKANDER *et al*, 2005), no índice de pulsatilidade das artérias uterinas (PENOTTI *et al*, 2003), assim como parece não interferir na expressão dos marcadores de proliferação tecidual, o KI-67, sugerindo ausência de efeito proliferativo no endométrio, após 90 dias de uso de 100 mg de isoflavonas (NIKANDER *et al*, 2005).

Um ensaio clínico randomizado e controlado avaliou o efeito de 150 mg de isoflavonas, utilizada durante cinco anos, nas características histológicas do endométrio em mulheres na pós-menopausa. Observou-se que a atrofia endometrial foi o achado histológico mais frequente, sem diferença significativa entre os grupos. No entanto, a incidência de hiperplasia (3,4 %) foi significativamente maior entre as usuárias de isoflavonas (UNFER *et al*, 2004). Outros autores, embora não tenham observado alterações na espessura endometrial, detectaram algum grau de atividade mitótica endometrial, durante o uso de isoflavonas, em mulheres na pós-menopausa (SENA *et al*, 2007; WOLFF *et al*, 2006). Além disso, um forte efeito estrogênico das isoflavonas de soja foi demonstrado em ratas, tais como o aumento do volume uterino, queratinização do epitélio vaginal e metaplasia do epitélio escamoso uterino (CLINE *et al*, 2004).

O hipoestrogenismo acarreta, em geral, atrofia das estruturas responsáveis pela estática pélvica. Os aparelhos de suspensão e de sustentação, pela insuficiência circulatória, tornam-se frouxos e com menor elasticidade. Notam-se, nos diafragmas pélvico e urogenital, redução da massa muscular e aumento do colágeno, justificando o aparecimento de prolapso genital e incontinência urinária (ACCORSI *et al*, 2006).

ACCORSI *et al* (2006), em estudo piloto, ao efetuar avaliação objetiva do assoalho pélvico e dos vasos periuretrais de mulheres na pós-menopausa, antes e após o uso de 100 mg/dia de extrato de isoflavonas, durante seis meses, verificaram o aumento da força muscular do assoalho pélvico e do número de vasos da região periuretral, diminuindo os episódios de perda urinária.

KAARI *et al* (2006) avaliaram os efeitos das isoflavonas sobre os sintomas climatéricos, pH vaginal, citologia vaginal e endométrio em mulheres pós-menopáusicas durante seis meses. Setenta e nove mulheres foram aleatoriamente designadas para receber 300 mg /dia de extrato de soja padronizado (contendo 120 mg de isoflavonas), ou 0,625 mg de estrogênios conjugados equinos, ou ainda, 0,625 mg de glicose (placebo). Após o tratamento, houve uma diminuição da sintomatologia dos grupos que receberam estrogênio e isoflavonas. Houve uma diminuição significativa do pH vaginal, um aumento de células superficiais da vagina e proliferação do endométrio, após três e seis meses de tratamento no grupo estrogênio, mas não foram observadas diferenças no grupo isoflavonas para essas variáveis. Os autores concluíram que o extrato de soja padronizado teve ação sobre os sintomas, similar ao do estrogênio, mas não teve qualquer efeito sobre o endométrio e a mucosa vaginal durante o tratamento.

WENDER *et al* (2003) realizaram um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, com 40 mulheres pós-menopáusicas que receberam placebo ou cápsulas com isoflavonas durante três meses. Foram realizadas avaliações sintomáticas mensais, além de avaliação hormonal (GH, FSH, E2 e IGF1) e cito-hormonal no início e no final do estudo. Não houve diferença significativa dos parâmetros analisados entre os grupos estudados. Esse estudo não demonstrou efeitos benéficos das isoflavonas sobre as taxas hormonais.

2.5 EFEITO DAS ISOFLAVONAS SOBRE OS SINTOMAS PSICOLÓGICOS

Os sintomas de alteração de humor são frequentes, como ansiedade, depressão e irritabilidade. Tais alterações têm sido descritas como consequentes das mudanças hormonais

do período, uma vez que estudos recentes sugerem o envolvimento de substâncias como adrenalina, noradrenalina, serotonina, opioides e GABA (ácido gama-aminobutírico) sobre a secreção dos hormônios hipofisários, assim como alterações de seus níveis em função da deficiência estrogênica (FREITAS *et al*, 2001).

SOUSA *et al* (2006) avaliaram a eficácia do uso de isoflavonas de soja no tratamento de sintomas depressivos em mulheres com síndrome climatérica. Foi realizado um estudo experimental placebo-controlado, randomizado e duplo-cego, com 84 pacientes. O grupo experimental recebeu extrato de isoflavonas de soja, 120 mg/ dia, e o controle, placebo. O efeito do extrato de isoflavonas foi superior ao do placebo, porém de pequena magnitude e apenas após 8 semanas de tratamento.

HO *et al* (2007) realizaram estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, durante seis meses, em mulheres; 191 mulheres pós-menopáusicas chinesas (55 a 76 anos) foram aleatoriamente designadas para receber 80 mg/dia de isoflavonas de soja. Foram padronizados testes neuropsicológicos de memória, funções executivas, atenção, controle motor, linguagem, percepção visual e uma avaliação da função cognitiva global foram administrados face a face individualmente no início e em seis meses de tratamento. A utilização de 80 mg de isoflavonas de soja não melhorou o desempenho em testes neuropsicológicos.

3 ISOFLAVONAS E ANVISA

Dado o perfil de uso e as indicações terapêuticas, as isoflavonas são consideradas pela ANVISA como medicamentos, com obrigatoriedade de registro, não sendo enquadradas na Legislação Brasileira de Alimentos. Atualmente, existem apenas dois medicamentos fitoterápicos aprovados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), com apresentações comerciais em doses de 150 e 200 mg de extrato seco de soja, contendo 40% de isoflavonas totais (BRASIL, 2002a).

Cabe salientar que a legislação brasileira não permite as designações “suplemento alimentar à base de isoflavonas” ou “complemento nutricional à base de isoflavonas” e “contém isoflavonas” ou “fonte de isoflavonas” impressas nos rótulos de produtos alimentares derivados de soja, mesmo aqueles registrados na ANVISA. No Brasil, esse Órgão aprova o uso de isoflavonas somente para o tratamento dos fogachos e como adjuvante na redução dos níveis séricos do colesterol (BRASIL, 2002b).

3 CONCLUSÃO

É cada vez maior o número de mulheres que utilizam isoflavonas derivadas da soja para auxiliar no tratamento dos sintomas da menopausa. Entretanto, o uso desses compostos é controverso, pois, na maioria das vezes, eles não possuem um mecanismo de ação esclarecido, tampouco a eficácia foi comprovada em estudos controlados. Embora recomendado pela ANVISA como adjuvante no tratamento da redução de colesterol, são necessárias mais pesquisas, uma vez que, pelo levantamento realizado, não foi evidenciado tal efeito com o emprego de isoflavonas. Também não se evidenciou qualquer efeito dessas substâncias sobre as alterações urogenitais e os sintomas psicológicos. Quanto ao tratamento dos fogachos, as isoflavonas apresentaram redução das queixas, assim como a diminuição da osteoporose.

Há necessidade de mais estudos que identifiquem as possíveis interações medicamentosas, uma vez que os dados disponíveis são escassos, bem como a realização de estudos complementares que avaliem a segurança do uso crônico de isoflavonas pela mulher climatérica.

REFERÊNCIAS

ACCORSI, L.A.S *et al.* Efeitos das isoflavonas sobre o assoalho pélvico e a vascularização peri-uretral de mulheres na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 9, p. 545-550, 2006.

ALBERT, A. *et al.* Efficacy and safety of a phytoestrogen preparation derived from *Glycine max* (L.) Merr in climateric symptomatology: a multicentric, open, prospective and non-randomized trial. **Phytomedicine**, v. 9, n. 2, p. 85-92, 2002.

ALBERTAZZI, P.; PURDIE, D.W. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. **Maturitas**, v. 42, n. 3, p. 173-185, 2002.

AUBERTIN-LEHEUDRE, M. *et al.* Effect of 6 months of exercise and isoflavone supplementation on clinical cardiovascular risk factors in obese postmenopausal women: a randomized, double-blind study. **Menopause: The Journal of the North American Menopause Society**, v. 14, n. 4, p. 624-629, 2007.

AUBERTIN-LEHEUDRE, M. *et al.* Isoflavones and clinical cardiovascular risk factors in obese postmenopausal women: a randomized double-blind placebo- controlled trial. **Journal of Womens Health**, v. 17, n. 8, p. 1363-1369, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Informe do Workshop sobre isoflavonas realizado em 29 de agosto de 2002a**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/faq/al_isoflavonas.htm>. Acesso em: 16 jul. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Informe do workshop sobre isoflavonas realizado em 29 de agosto de 2002b**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2002/270902.htm>>. Acesso em: 16 jul. 2009.

CARMIGNANI, L. O. **Fitoestrogênios como alimento funcional no tratamento da síndrome climatérica: ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado**. 2008. Tese de Mestrado em Tocoginecologia - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

CHENG, G. *et al.* Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. **Menopause: The Journal of the North American Menopause Society**, v.14, n.3, p. 468-73, 2007.

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. 679-695, 2002.

CLINE, J.M. *et al.* Effects of dietary isoflavone aglycones on the reproductive tract of male and female mice. **Toxicologic Pathology**, v. 32, n. 1, p. 91-99, 2004.

D'ANNA, R. *et al.* Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Menopause: The Journal of the North American Menopause Society**, v. 14, n. 4, p. 648-655, 2007.

DREWS, K. *et al.* The safety and tolerance of isoflavones (Soyfem) administration in postmenopausal women. **Ginekologia Polska**, v. 78, n. 5, p. 361-365, 2007.

FAURE, E.D.; CHANTRE, P.; MARES, P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Menopause: The Journal of the North American Menopause Society**, v. 9, n. 5, p. 329-334, 2002.

FERNANDES, J.D. **Os benefícios das isoflavonas de soja na alimentação actual.** Disponível em: <<http://nutricionista.com.pt/artigos/os-beneficios-das-isoflavonas-de-soja-na-alimentacao-actual.jhtml>>. Acesso em: 20 ago. 2008.

FREITAS, F.; WENDER, C.O.M.; CASTRO, J.A.S.; MATIELLO, S. **Rotinas em ginecologia.** 4ª Ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2001. 358 p.

FRIAS, A.D. Eficácia de um alimento à base de soja na sintomatologia da menopausa. **Revista Nutrição em Pauta**, São Paulo, SP, ano XI, n. 61, 2003. Disponível em: <http://www.nutricaoempauta.com.br/lista_artigo.php?cod=61>. Acesso em: 16 jul. 2009.

GARRIDO, A. *et al.* Soy isoflavones affect platelet thromboxane A2 receptor density but not plasma lipids in menopausal women. **Maturitas**, v. 54, n. 3, p. 270-276, 2006.

HAN, K.K. *et al.* Efeitos dos Fitoestrogênios sobre Alguns Parâmetros Clínicos e Laboratoriais no Climatério. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 24, n. 8, p. 547-552, 2002.

HARKNESS, L.S. *et al.* Decreased bone resorption with soy isoflavone supplementation in postmenopausal women. **Journal of Womens Health**, v. 13, n. 9, p. 1000-1007, 2004.

HO, S.C. *et al.* Soy isoflavone supplementation and fasting serum glucose and lipid profile among postmenopausal Chinese women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Menopause: The Journal of the North American Menopause Society**, v. 14, n. 5, p. 905-912, 2007.

KAARI, C. *et al.* Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. **Maturitas**, v. 53, n. 1, p. 49-58, 2006.

KENNY, A.M. *et al.* Soy proteins and isoflavones affect bone mineral density in older women: a randomized controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 1, p. 234-242, 2009.

KHAODHIAR, L. *et al.* Daidzein-rich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women. **Menopause: The Journal of the North American Menopause Society**, v. 15, n. 1, p. 125-132, 2008.

LIVINALLI, A.; LOPES, L.C. Avaliação das prescrições de isoflavonas para mulheres no climatério em cidade de médio porte do Estado de São Paulo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n. 2, p. 185-191, 2007.

LUI, M.C.Y. *et al.* Isoflavonas em isolados e concentrados protéicos de soja. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 23(Supl), p. 206-212, 2003.

MA, D.F. *et al.* Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Nutrition**, v. 27, n. 1, p. 57-64, 2008.

MANZONI, M.S.J. **Efeito de um iogurte de soja suplementado com isoflavonas e com propriedades probióticas sobre o perfil lipídico e adiposidade em ratos jovens alimentados com dieta hipercolesterolêmica.** 2006. Tese de Doutorado em Ciências Fisiológicas do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal São Carlos, São Carlos.

MATOS, M.P. *et al.* Quais os benefícios de uma alimentação rica em fitoestrogênios? **Medicina Interna**, v. 12, n. 3, p. 171-82, 2005.

MORI, M. *et al.* Soy isoflavone tablets reduce osteoporosis risk factors and obesity in middle-aged Japanese women. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 31, p. S39-41, 2004.

MOSQUETTE, R. *et al.* Efeitos das isoflavonas sobre o miométrio de ratas adultas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 4, p. 227-231, 2006.

NAHÁS, E.A.P. *et al.* Efeitos da isoflavona sobre os sintomas climatéricos e o perfil lipídico na mulher em menopausa. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 25, n. 5, p. 337-343, 2003.

NIKANDER, E. *et al.* Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. **Fertility and Sterility**, v. 83, n. 1, p. 137-142, 2005.

PENOTTI, M. *et al.* Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. **Fertility and Sterility**, v. 79, n. 5, p. 1112-1117, 2003.

PIOVESAN, A.C. *et al.* Estudo morfológico e molecular da mama de ratas castradas tratadas com isoflavona ou estrogênios. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, n. 4, p. 204-209, 2005.

RIOS, D.R. *et al.* Effects of isoflavones on the coagulation and fibrinolytic system of postmenopausal women. **Nutrition**, v. 24, n. 2, p. 120-126, 2008.

SCAMBIA, G. *et al.* Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. **Menopause: The Journal of the North American Menopause Society**, v. 7, n. 2, p. 105-111, 2000.

SENA, V.M.G.M.; COSTA, L.O.B.F.; COSTA, H.L.F.F. Efeitos da isoflavona de soja sobre os sintomas climatéricos e espessura endometrial: ensaio clínico, randomizado duplo-cego e controlado. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 10, p. 532-537, 2007.

SILVA, E.V.; VIDOTTI, C.C.F.; SILVA, M.T. Sintomas da menopausa - uma análise crítica dos tratamentos disponíveis. **Boletim Farmacoterapêutica**, Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos CEBRIM. Conselho Federal de Farmácia – CFF, Ano VIII, n. 2, 2003.

Disponível em: <<http://www.cff.org.br/revistas/37/boletimfarmacoterapeutica.pdf>>. Acesso em: 21 jan. 2009.

SIMONS, L.A. *et al.* Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women. **The American Journal of Cardiology**, v. 85, n. 11, p. 1297-1301, 2000.

SOUSA, R.L. *et al.* Ensaio clínico placebo-controlado com isoflavonas da soja para sintomas depressivos em mulheres no climatério. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 2, p. 91-100, 2006.

UESUGI, S. *et al.* Effects of isoflavone supplements on bone metabolic markers and climacteric symptoms in Japanese women. **BioFactors**, v. 22, n. 1-4, p. 221-228, 2004.

UNFER, V. *et al.* Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Fertility and Sterility**, v. 82, n. 1, p. 145-148, 2004.

VIEIRA, L.H.L. *et al.* Efeitos da isoflavona e dos estrogênios conjugados eqüinos sobre a qualidade de vida na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 5, p. 248-252, 2007.

WENDER, M.C.O. *et al.* Efeito de um fitoestrogênio sobre sintomas do climatério pós-menopáusico: ensaio clínico duplo cego e comparado a placebo. **Reprodução e Climatério**, v. 18, p. 71-75, 2003.

WOLFF, L.P.G. *et al.* Avaliação do endométrio em menopausadas após uso de isoflavonas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, n. 6, p. 419-423, 2006.

YE, Y.B. *et al.* Soy isoflavones attenuate bone loss in early postmenopausal Chinese women : a single-blind randomized, placebo-controlled trial. **European Journal of Nutrition**, v. 45, n. 6, p. 327-334, 2006.

ZAHAR, S.E.V. *et al.* Qualidade de vida em usuárias e não usuárias de terapia de reposição hormonal. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 51, n. 3, p. 133-138, 2005.

Agradecimentos: Aspeur/ Feevale

Contribuições dos autores: Adriana Varaschini e Monique Theissen Mendel trabalharam na pesquisa e na redação do artigo. Edna Sayuri Suyenaga trabalhou na concepção do tema e na orientação.