

Camile Guidoni¹, Fabíola T Figueiredo¹ & Ary G Silva²

Plantas contendo isoflavonas no tratamento da síndrome da menopausa e nos distúrbios do climatério.³

Plants containing isoflavones in the treatment of the menopause syndrom and in climaterium disorders.

Resumo Nos últimos anos tem ocorrido um grande aumento no consumo de produtos derivados de plantas contendo isoflavonas, devido à disseminação de informações a respeito de sua atividade estrogênica e seus efeitos colaterais mínimos. As isoflavonas fazem parte do grande grupo dos “fitoestrógenos” e possuem atividade estrogênica similar. Certas espécies vegetais constituem fonte de matéria-prima para produtos de isoflavonas. Dentre elas, a soja, *Glyxine max* (L.) Merr., é a mais utilizada e conhecida. Também é possível encontrar esses fitofármacos em cimicífuga, *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., em angélica, *Angelica sinensis* (Oliv.) Diel., no alcaçuz, *Glycyrrhiza glabra* L. e no trevo vermelho, *Trifolium pratense* L. Sabemos que as informações sobre a reposição hormonal utilizando compostos vegetais que contenham isoflavonas ainda não estão totalmente elucidadas, mas observa-se que um tratamento prolongado utilizando esses produtos surtirá resultados mais satisfatórios do que quando utilizados somente no período do climatério.

Palavras-chave Fitomedicamentos, flavonóides, farmacologia, hormônios.

Abstract During the last years, there is being a high increase in the intake of plant derivatives containing isoflavones, because of the wide dissemination of knowledge about their estrogenic activity, and their insignificant collateraleffects Isoflavones are part of a chemical group, popularly known as “phytoestrogens. Some plant species are sources o isoflavones. Among them, the soy, *Glyxine max* (L.) Merr. is the most commonly known and used. It is also possilbe to find that kind of phytochemicals em black cohosh, *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., in dong quai or female ginseng, *Angelica sinensis* (Oliv.) Diel, in liquorice, *Glycyrrhiza glabra* L., and in

red clover, *Trifolium pratense* L. It is known that information about hormonal replacement using plant extracts with isoflavones are still not totally elucidated, but the long lasting use of this kind of products may have more satisfactory results than when they are only used at climaterium time.

Keywords Phytomedicines, flavonoids, pharmacology, hormones.

Introdução

Na década de 70, os pesquisadores passaram a reunir informações obtidas de trabalhos feitos na área de fitoquímica, intensificando buscas de novas substâncias químicas originárias de plantas. A partir dos anos 70, a classe fitoquímica dos flavonóides ocupou um espaço de extrema relevância no contexto quimiotaxonômico. (Dey & Harborne, 1997; Robbers *et al.*, 1997; Bruneton, 1999; Simões *et al.*, 1999).

Os flavonóides compreendem uma diversidade grande de substâncias. Entre elas as isoflavonas, e possuem ampla distribuição entre as angiospermas (Dey & Harborne, 1997; Robbers *et al.*, 1997, Bruneton, 1999), podendo existir em sua forma livre de aglicona (Dey & Harborne, 1997) ou conjugada a uma ou mais moléculas glicídicas (Bruneton, 1999; Simões *et al.*, 1999), formando glicosídeos que são mais solúveis em água que suas respectivas agliconas (Dey & Harborne, 1997; Robbers *et al.*, 1997; Bruneton, 1999; Simões *et al.*, 1999). Em meio aquoso apresentam caráter ácido fraco, o que faz com que possuam uma dissociação sujeita a equilíbrio químico, dependendo do pH.

A classe dos flavonóides desperta interesse terapêutico devido às suas atividades biológicas: antioxidante, antiinflamatória, antimicrobiana, antineoplásica e estrogênica. (Dey & Harborne, 1997; Robbers *et al.*, 1997; Bruneton, 1999; Simões *et al.*, 1999; Widyarini *et al.*, 2000; Zand *et al.* 2000).

Nos anos 90 intensificaram-se os estudos relacionados às isoflavonas, a partir da observação de que as populações

1 Curso de Graduação em Farmácia. Escola Superior São Francisco de Assis. Rua Bernardino Monteiro, 700, Bairro Dois Pinheiros, Santa Teresa, ES. CEP 29650-000.

2 arygomez@uol.com.br

3 Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Farmácia da Escola Superior São Francisco de Assis.

orientais, com uma dieta rica nestes compostos, apresentavam menor incidência de algumas patologias, como diversos tipos de câncer, osteoporose e sintomas da menopausa (Bingham et al. 1998; McLeod & Shepherd, 2000). Em 2000 ocorreu uma intensificação na publicação de resultados sobre a atividade farmacológica, propriedades físico-químicas e utilização terapêutica.

Até 1998 ainda não havia evidências suficientes para recomendar alterações para algum tipo particular de dieta rica em isoflavonas. Havia, contudo, descobertas encorajadoras em estudos clínicos e laboratoriais que indicavam a necessidade de maiores investigações para elucidar a atividade biológica de fitoestrógenos em humanos (Humfrey, 1998).

Por outro lado, naquele mesmo ano, alguns autores indicavam que evidências acumuladas de experimentos de biologia celular e molecular, ensaios em animais e, um conjunto ainda limitado de avaliações clínicas em humanos, sugeriam que as isoflavonas, potencialmente, podiam conferir benefícios à saúde, ligados a doença cardiovascular, câncer, osteoporose e sintomas da menopausa. Estas potencialidades eram consistentes com os dados epidemiológicos, ainda que persistisse a necessidade de experimentação mais ampla. (Tham et al., 1998). Chegou-se a prever que, em função dos dados experimentais que estavam sendo obtidos nestas áreas de investigação, em breve purificados de isoflavonas deveriam estar disponíveis para terapêutica de reposição hormonal (Bingham et al., 1998).

A quantidade de informações sobre fontes biológicas, farmacologia, farmacocinética, biodisponibilidade e toxicologia de isoflavonas tem crescido bastante, fazendo com que elas se firmem como um recurso na terapêutica dos desconfortos da menopausa, apesar das controvérsias existirem até hoje.

Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre sua utilização na terapêutica dos desconfortos da menopausa, apresentando os benefícios trazidos pela utilização de produtos à base de isoflavonas por mulheres no período do climatério

Fontes biológicas disponíveis como matéria-prima

Soja - *Glycine max* (L.) Merr - Fabaceae

Nas mulheres ocidentais, os grãos de soja e seus derivados são uma das bases alimentares. Podemos encontrá-la na forma de grãos, farelo, leite de soja, queijo (tofu) e proteína texturizada (carne de soja). Suas mais importantes substâncias ativas são as isoflavonas (genisteína, daidzeína, gliciteína) e os óleos essenciais.

A observação em humanos revelou a redução de fogachos em mulheres na menopausa. Embora a estimulação

dos receptores beta-estrogênicos seja muito menor que a obtida pelo estrogênio humano ou pelos estrogênios sintéticos, o uso prolongado e a ocupação gradativa e mantida dos receptores induzirão um equilíbrio em um nível de estimulação mais baixo. Não houve uma resposta satisfatória na redução da atrofia vaginal.

Houve aumento da densidade óssea e do conteúdo mineral dos ossos. Observou-se que, além de possível atividade osteoblástica, tal efeito ocorre principalmente por diminuição da atividade osteoclástica. Isto é conseguido por estímulo à produção de TGF-beta I, uma substância da família dos fatores de crescimento, que reduz a concentração intracelular da tirosinoquinase necessária para a reabsorção óssea, precipitando a apoptose dos osteoclastos. Um outro fator seria a menor formação de interleucina I, que também aumenta a atividade osteoclástica.

Cimicifuga – *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt - Ranunculaceae

É a planta mais estudada para o tratamento dos sintomas do climatério. Seus principais constituintes são os triterpenos, isoflavonas, taninos e resinas, sendo a raiz a parte mais utilizada da planta.

Entre suas ações estão a diminuição intensa dos fogachos por ligação de seus componentes aos receptores hipotalâmicos, com diminuição do fluxo de LH, da ansiedade, depressão, cefaléia, distúrbios do sono e vertigens; tais efeitos foram comparados aos estrógenos conjugados, tendo eficácia semelhante sem efeitos colaterais. Além disto, promove melhora acentuada da atrofia vaginal.

Os sintomas do climatério são a principal indicação, principalmente em mulheres com contra-indicação relativa à terapia de reposição hormonal - TRH.

Angélica – *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels - Apiaceae

É usada como tônico geral, regulador das desordens menstruais e nos sintomas do climatério. Seus principais componentes são esteróides, ligustilide, flavonóides, frutose e ácido linoléico. Apresenta ação hormonal através da ocupação de receptores hormonais, diminuindo a tensão pré-menstrual, os fogachos, as cólicas menstruais e a hipermenorréia.

Alcaçuz - *Glycyrrhiza glabra* L. - Fabaceae

Seus principais constituintes são glicirrizina, isoflavonas, flavonóides, resinas, asparagina, taninos e óleos voláteis. Apresenta, principalmente, ação hormonal, estimulando a conversão natural da testosterona em estrogênio na glândula adrenal, produzindo os efeitos estrogênicos correspondentes, sugerindo que as isoflavonas ligam-se aos receptores estrogênicos exercendo efeito regulador.

Trevo Vermelho - *Trifolium pratense* L. - Fabaceae

Seus principais constituintes são óleos voláteis, isoflavonóides, derivados cumarínicos e glicosídeos cianogênicos. Produz diminuição dos fogachos na menopausa e previne a osteoporose.

Características estruturais e propriedades físico-químicas dos fitomarcadores

Os fitoestrógenos são substâncias vegetais, estrutural ou funcionalmente similares ao estradiol (Figura 1) e se organizam em diversas classes químicas nas quais as isoflavonas estão entre as mais importantes (Knight & Eden, 1996). As isoflavonas mais importantes são a daidzeína e a genisteína. A daidzeína é formada a partir da formononetina (biocanina B) e seus produtos metabólicos são o equol e a *o*-desmetilangolensina. A genisteína é formada a partir da biocanina A e seu metabólito em humanos é o *p*-etilfenol, que não possui atividade estrogênica (Reinli & Block, 1996).

As constantes de dissociação freqüentemente representam um fator importante na compreensão de

fenômenos químicos e bioquímicos (Gluck & Cleveland, 1994). Tem sido proposto (Dodge, 1998) que a hidroxilação na posição 4' e na posição 7 favorecem a sua ligação a receptores estrogênicos corporais.

O pKa das isoflavonas (Tabela I) foi determinado experimentalmente por eletroforese capilar (McLeod & Shepherd, 2000).

Os isoflavonóides, quando glicosilados, recebem uma molécula de β -glicose na posição 7 (Izumi et al., 2000), destacada nas moléculas da Figura 1.

Tabela I pKa calculado e pKa determinado por eletroforese capilar de isoflavonóides.

Isoflavona	(pKa) Calculado	(pKa) Determinado
Genisteína	9.50	9.74
Daidzeína	9.55	9.81
Gliciteína	9.73	9.98
Diidrogenisteína	9.65	9.89
<i>o</i> -Desmetilangolensina	10.00	10.22

Fonte: McLeod & Shepherd, 2000

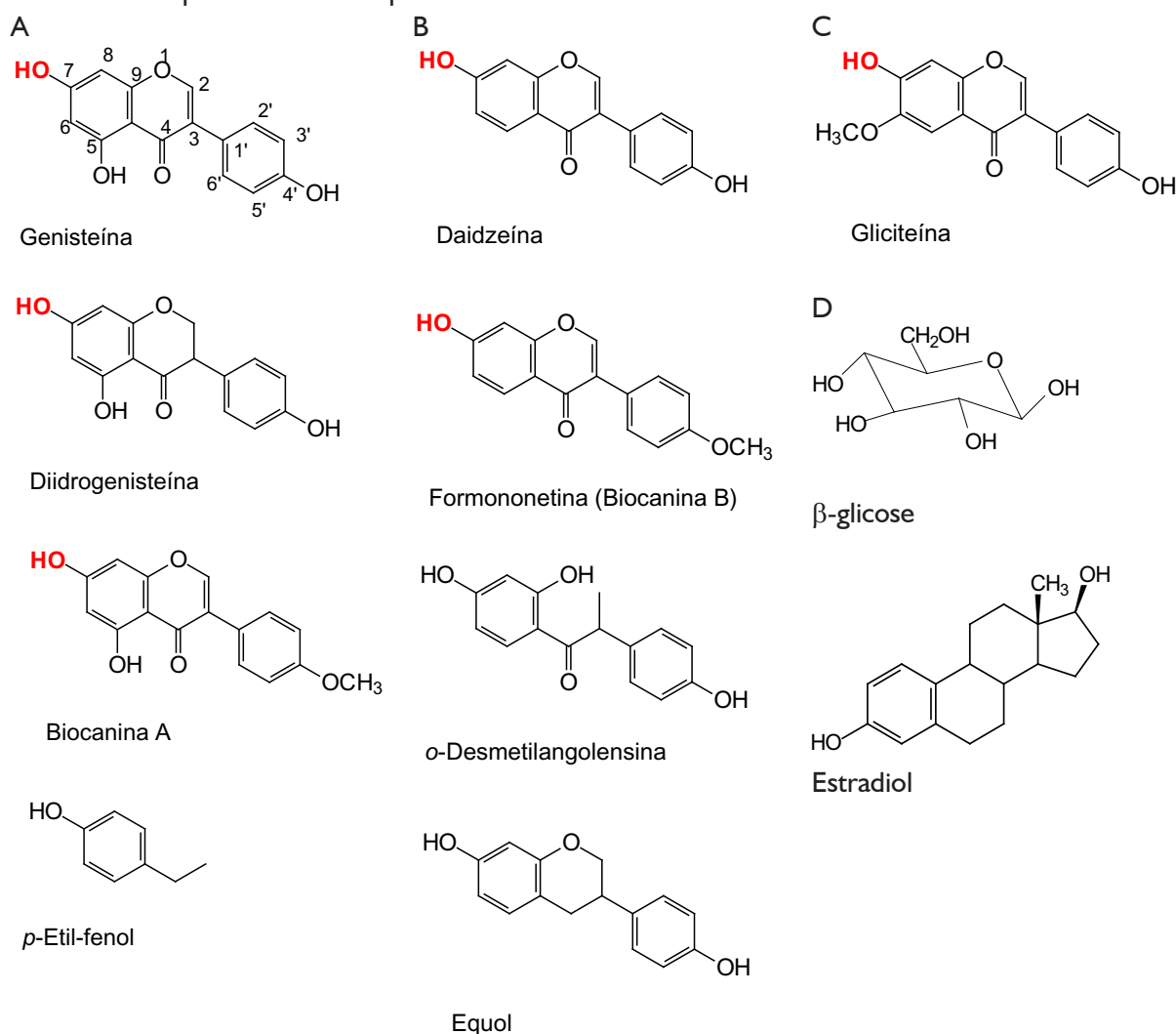


Figura 1 Estrutura química das famílias de isoflavonóides

Farmacodinâmica

O mecanismo inicialmente proposto para a atuação da isoflavonas foi que haveria ligação das hidroxilas 4' e 7 aos receptores estrogênicos do corpo humano (Dodge, 1998). Entretanto, há indicativos experimentais de que este mecanismo ainda demanda investigações, uma vez que a distância entre as hidroxilas nas posições indicadas nas isoflavonas, 11,5674 Å, é 1,0822 Å maior que as correspondentes hidroxilas na molécula do estradiol, 10,4852 Å (Figura 2).

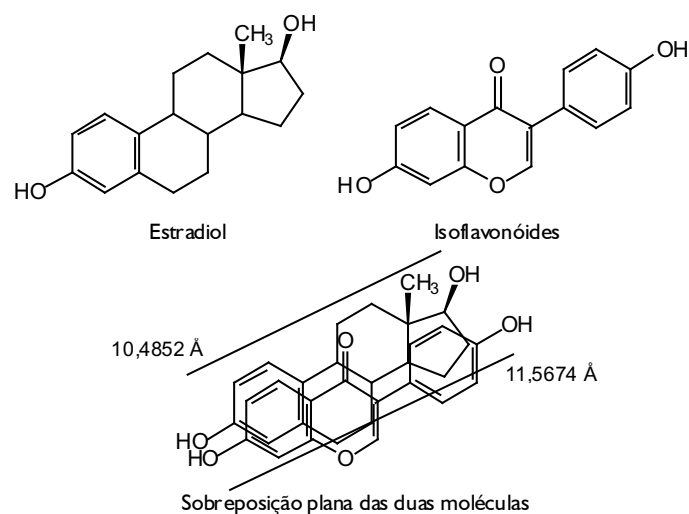


Figura 2 Relações de correspondência entre as moléculas de isoflavonas e do estradiol.

As isoflavonas da soja têm atividade estrogênica dose dependente até 0,1 µM. (Zand et al. 2000). Doses elevadas de isoflavonas (117,8 mg / refeição de 1800 cal) antagonizam a ação estrogênica agonista de doses baixas de conjugado estrogênico equino (0,313mg / refeição de 1800 cal) e com isto, seus efeitos não recompõem simplesmente o perfil dos estrógenos esteroidais. (Tansey et al., 1998).

Não houve mudanças significativas nos perfis hormonais femininos pela ingestão de proteína de soja, rica em isoflavonas e as biópsias do endométrio realizadas na fase lútea do terceiro ciclo menstrual não revelaram nenhum efeito histológico que pudesse ser atribuído à ingestão de isoflavonas (Duncan et al., 1999). Estes resultados sugeriam que os efeitos sobre as concentrações hormonais plasmáticas ou sobre o ciclo menstrual não representam o mecanismo primário através do qual as isoflavonas possam prevenir o câncer em mulheres na pré-menopausa.

A afinidade das isoflavonas por receptores estrogênicos é incontestável, mas que a concentração necessária para deslocar 50% de estradiol tritiado a 5nM de seu receptor, através de ensaio competitivo, para dois estrógenos sintéticos, foi de 1,15 nM de dietilestilbestrol, 1,09 nM de 17-beta-estradiol; e para isoflavonas, foi de 220 nM de genisteína

e 4000 nM de daidzeína e 3940nM de gliciteína, indicando uma atividade estrogênica fraca (Song et al. 1999).

Farmacocinética

Embora tenha havido a penetração de flavonas beta-glicosiladas na pele de nove mulheres adultas voluntárias (Merfort et al., 1994), avaliações da absorção intestinal das isoflavonas revelaram que as agliconas são absorvidas mais rapidamente e em maior quantidade que os respectivos glicosídeos (Izumi et al., 2000). Em função disto, enriquecimento de concentrado de proteínas de soja e seus respectivos extratos com as agliconas, tem sido recomendado (Li & Birt, 1996).

A absorção de isoflavonas consiste numa característica geral para os flavonóides, ou seja, suas agliconas são mais lipossolúveis que os respectivos glicosídeos. E como as agliconas podem variar sua carga parcial e motilidade num campo elétrico em função do pH, respeitados os pKa de cada substância, a absorção através da pele pode estar influenciada pela natureza aquosa ou oleosa do veículo (Li & Birt, 1996), bem como pelo seu pH (McLeod & Shepherd 2000).

Quando avaliada a administração por via oral de agliconas de isoflavonas, 40,6% da genisteína administrada foi absorvida, das quais 31,3% apareceram no sangue sob a forma de glicuronato, forma na qual 13,3% apareceram no espaço luminal e apenas 2,6% de genisteína e 2,9% de seu glicuronato foram encontrados no tecido intestinal (Andlauer et al., 2000). Como consequência do efeito de primeira passagem pelo fígado, genisteína e daidzeína circulam e são excretadas conjugadas ao glicuronato e ao sulfato, apresentando uma meia vida de 5 a 7 horas para os sulfatos e de 4 a 6 horas para os glicuronatos (Shelnutt et al., 2000). Concentrações plasmáticas tão elevadas de isoflavonas, muitas horas após sua ingestão, sugerem que estes compostos possam interagir com macromoléculas e exercer algum tipo de efeito biológico (Watanabe et al., 1998).

Considerações finais

Os fitoestrógenos são substâncias vegetais com mecanismo de ação semelhante ao do estrogênio; isto é evidenciado no encaixe quase perfeito da molécula de isoflavona sobre a molécula do estrogênio. Nesta sobreposição, há a ligação das hidroxilas 4' e 7 aos receptores estrogênicos do corpo humano. Entretanto, este mecanismo ainda demanda investigações.

A concentração necessária para deslocar 50% de estradiol tritiado a 5nM de seu receptor, através do ensaio competitivo para 2 estrógenos sintéticos, foi de 1,15nM dietilestilbestrol, 1,09nM de 17-beta-estradiol; e para isoflavonas, foi de 220nM de genisteína, 4000nM de daidzeína e 3940nM de gliciteína; assim são necessárias doses elevadas de isoflavonas para compensar o efeito e de doses normais de hormônio, indicando, portanto uma atividade estrogênica fraca dos isoflavonóides.

As isoflavonas na sua forma conjugada – glicosilada – apresentam menor caráter lipofílico do que quando na forma de aglicona, assim penetram mais facilmente nas membranas, obtendo resultados mais satisfatórios do que quando na sua forma conjugada.

Sabemos que as informações sobre a reposição hormonal utilizando compostos vegetais que contenham isoflavonas ainda não estão totalmente elucidadas, mas observa-se que um tratamento prolongado utilizando esses produtos surtirá resultados mais satisfatórios do que quando utilizados somente no período do climatério.

Referências

- Alonso, J.R. (1998) **Tratado de fitomedicina; bases clínicas e farmacológicas**. Buenos Aires: Isis Ediciones.
- Andlauer W, Kolb J, Stehle P & Fürst P (2000) Absorption and metabolism of genistein in isolated rat small intestine. **Journal of Nutrition**, 130: 843-846.
- Bingham SA, Atkinson C, Liggins J, Bluck L & Coward A (1998). Phyto-oestrogens: where are we now? **British Journal of Nutrition**, 79: 393-406.
- Bruneton J (1999) **Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants**. 2 ed. Paris / London: Lavoisier Publishing / Intercept Ltd.
- Dey PM & Harborne JB (1997) **Plant biochemistry**. London, Academic Press.
- Dodge JA (1998) Structure/activity relationships. **Pure and Applied Chemistry** 70: 1725-1733.
- Duncan AM, Merz BE, Xu X, Nagel TC, Phipps WR & Kurzer MS (1999) Soy isoflavones exert modest hormonal effects in premenopausal women. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, 84: 192-197.
- Gluck SJ & Cleveland JA (1994) Capillary zone electrophoresis for the determination of dissociation constants. **Journal of Chromatography A** 680: 43-48.
- Humfrey CDN (1998) Phytoestrogens and human health effects: weighing up the current evidence. **Natural Toxins**, 6: 51-59
- Izumi T, Piskula MK, Osawa S, Obata A, Tobe K, Saito M, Kataoka S, Kubota Y & Kikuchi M (2000) Soy isoflavones aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. **Journal of Nutrition**, 130: 1695-1699.
- Knight DC & Eden JA (1996) A review of the clinical effects of phytoestrogens. **Obstetry and Gynecology**, 87: 897-904.
- Li B & Birt DF (1996) *In vivo* and *in vitro* percutaneous absorption of cancer preventive flavonoid apigenin in different vehicles in mouse skin. **Pharmacology Research**, 13: 1710-1715.
- McLeod GS & Shepherd MJ (2000) Determination of the ionisation constants of isoflavones by capillary electrophoresis. **Pytochemical Analysis**, 11: 322-326.
- Merfort I, Heilmann J, Hagedornleweke U & Lippold BC (1994) *In vivo* skin penetration studies of camomile flavones. **Pharmazie**, 49: 509-511.
- Reinli K & Block L (1996) Phytoestrogen content of foods-a compendium of literature values. **Nutrition and Cancer**, 26: 123-148.
- Robbers JE, Speedie MK & Tyler VE (1997) **Farmacognosia e farmacobiocologia**. São Paulo: Editorial Premier.
- Shelnutt SR, Cimino CO, Wiggins PA, Ronis MJJ & Badger TM (2000) Urinary pharmacokinetics of glucuronide and sulfate conjugates of genistein and daidzein. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, 9: 413-419
- Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA & Petrovick PR (org.) (2005) **Farmacognosia**, da planta ao medicamento. 5 ed. Florianópolis / Porto Alegre: Editora da UFSC / Editora da Universidade - UFRGS.
- Song TT, Hendrich S & Murphy PA (1999) Estrogenic activity of glycitein, a soy isoflavone. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 47: 1607-1610
- Tansey G, Hughes CL, Cline JM, Krummer A, Walmer DK & Schmoltzer S (1998) Effects of dietary soybean estrogens on the reproductive tract of female rats. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, 217: 340-344.
- Tham DM, Gardner CD & Haskell WL (1998) Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, 83: 2223-2235
- Tyukavkina NA & Pogodaeva NN (1975) Absorption of UV light by flavonoids VIII. Ionisation constants of kaempferol and quercetin. **Khimiya Prirodnikh Soedinenii**, 6: 708-711.
- Watanabe S, Yamaguchi M, Sobue T, Takahashi T, Miura T, Arai Y, Mazur W, Wähälä K & Adlercreutz H (1998) Pharmacokinetics of soybean isoflavones in plasma, urine and feces of men after ingestion of 60 g baked soybean powder (Kinako). **Journal of Nutrition**, 128: 1710-1715.
- Widyarani S, Spinks N & Reeve VE (2000) Protective effect of isoflavone derivative against photocarcinogenesis in a mouse model. **Redox Report**, 5: 156-158
- Zand RSR, Jenkins DJA & Diamandis EP (2000) Steroid hormone activity of flavonoids and related compounds. **Breast Cancer Research and Treatment**, 62: 35-49.