

5. JOAQUÍN, R.B., GAMO, M.J.O. Manual para la correcta redacción de la prescripción médica. *La Revista O.F.I.L.*, v.9, 2ª época, n.4, p.23-29, 1999.
6. LACY, C.F., ARMSTRONG, L.L., INGRIM, N.B., LANCE, L.L. Drug Information Handbook. 6.ed. Ohio: Lexi-Comp Inc., 1998. p. 19-22.
7. RDC nº 84 de 19/03/2002 - Resolução da Diretoria Colegiada da Agência de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde - [http:// www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)
8. ZANINI, A.C., BASILE, A.C., FOLLADOR, W., OGA, S. Guia de Medicamentos. 2.ed. São Roque, S.P.: IPEX Editora, 1997. p. 974.
- ZED, P.J., KRENZELOK, E.P. Treatment of acetaminophen overdose. *Am J Health-Syst Pharm.*, v.56, n.11, p.1081-1091, 1999.

FITOESTRÓGENOS: MOLÉCULAS DE PLANTAS TRAZENDO BENEFÍCIOS PARA OS SERES HUMANOS

LAUREN LÚCIA ZAMIN¹, HELENA ITURVIDES CIMAROSTI²,
MELISSA CALEGARO NASSI³, CHRISTIANNE GAZZANA SALBEGO⁴

1. Bolsista da Fapergs, aluna do curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
2. Farmacêutica-bioquímica, doutoranda em Ciências Biológicas, Bioquímica -UFRGS.
3. Bolsista do CNPq/PIBIC, aluna do Curso de Farmácia - UFRGS.
4. Docente-pesquisadora, Departamento de Bioquímica - UFRGS.

Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Biológicas - UFRGS.
Rua Ramiro Barcelos, 2600, Anexo, Laboratório 37 - 90035-003, Porto Alegre (RS).
E-mail do autor responsável: salbego@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Durante a década de 30, começaram a surgir, na literatura, os primeiros registros da presença de substâncias análogas aos hormônios sexuais femininos em plantas (12), os quais foram tratados com ceticismo. Contudo, com o avanço das técnicas analíticas, a ocorrência dessas substâncias nas plantas foi confirmada e esses compostos foram denominados, então, fitoestrógenos (Phytus = planta) devido ao fato de que, quando ingeridos, mimetizam os efeitos dos estrógenos.

Os fitoestrógenos são compostos difenólicos não esteroidais originados ou derivados do metabolismo *in vivo* de precursores presentes em muitas plantas das quais o homem se alimenta. As principais classes destes compostos são as isoflavonas, lignanas e cumestanos (11). As isoflavonas têm uma distribuição restrita no reino das plantas, sendo limitada à subfamília Papilionoideae das Leguminosas (16). Os alimentos à base de soja têm grande quantidade de isoflavonas, como genisteína e daidzeína (36), e estas exercem a mais potente atividade estrogênica e são os compostos mais pesquisados.

Aparentemente, o anel fenólico das isoflavonas confere a capacidade de estas se ligarem aos receptores estrogênicos humanos a (ERa) e b (ERb) e atuarem como moduladores seletivos destes receptores (7), figura 1.

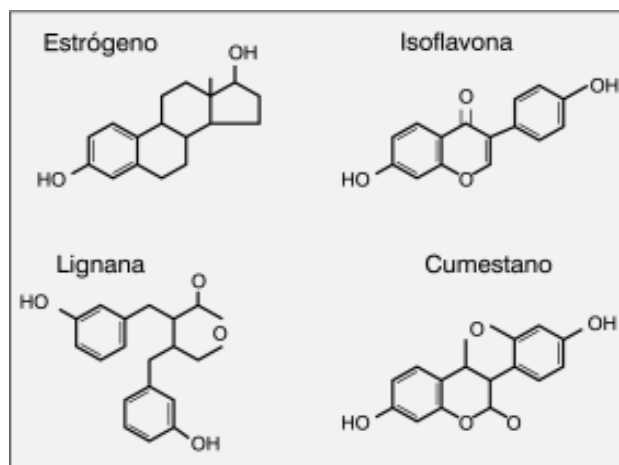


Figura 1: Comparação das estruturas químicas de diferentes classes de fitoestrógenos com o estrógeno.

Dados recentes indicam que os fitoestrógenos exibem maior afinidade pelos receptores b do que para os receptores a, porém com menor afinidade do que o estradiol (25). Embora a função fisiológica exata dos receptores estrogênicos b ainda esteja sendo investigada, sua expressão tecido-específica tem dado explicações para os diferentes efeitos das substâncias estrogênicas. Por exemplo, ERb é expresso em tecidos não reprodutivos, como ossos, cérebro, sistema vascular e bexiga (17), figura 2.

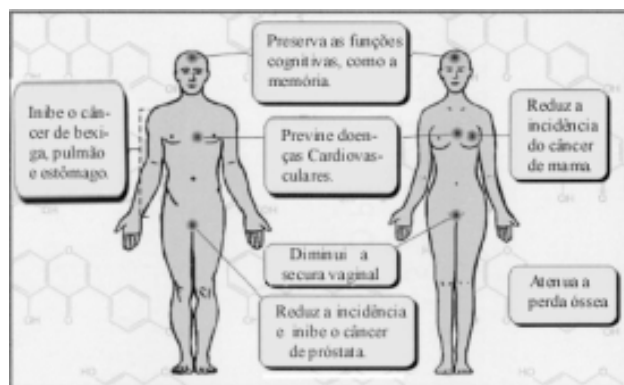


Figura 2. Efeitos benéficos de uma dieta à base de soja. (Adaptado de Dixon, R.A. & Ferreira, D., 2002.¹⁶).

Apesar do efeito agonista, os fitoestrógenos podem agir como antagonistas estrogênicos, dependendo da concentração de estrógenos endógenos, por inibição competitiva ao estrógeno por se ligar aos seus receptores (32) e inibindo a enzima aromatase (11), que catalisa a conversão de andrógenos para estrógenos e a 5 α -redutase (18), que catalisa a conversão de testosterona para diidrotestosterona, principal hormônio responsável pela diferenciação e proliferação da próstata (37).

Além de possuir efeito estrogênico, as isoflavonas possuem mecanismos de ação que não envolvem estes receptores (8). A genisteína, por exemplo, inibe tirosina quinase (2), que constitui uma família de receptores envolvidos na proliferação, diferenciação e adesão celular, DNA topoisomerase I e II (31), requerida na transcrição e replicação do DNA e bloqueia o crescimento celular por modular fatores envolvidos nesse processo, como TGF β 1 (*transforming growth factor-beta*) (24).

Além disso, os fitoestrógenos podem agir como antioxidantes (41), e antiangiogênicos (20). Também, inibem a ação de citocinas (43), a formação de óxido nítrico (35), podendo ainda alterar a expressão de receptores de progesterona, receptores andrógenos e receptores de ocitocina (19).

Efeitos da menopausa causados pela deficiência de estrógenos como ondas de calor, suor, osteoporose, ansiedade, entre outros têm sido tratados, através da terapia de reposição hormonal, usando principalmente estrógenos sintéticos (9). O risco aumentado de câncer de mama e útero pelo uso da reposição hormonal tem impulsionado a busca por compostos alternativos que não exerçam esses efeitos colaterais. Em vista disto e dos efeitos benéficos relatados a seguir, o interesse pelo uso de fitoestrógenos em substituição a terapia de reposição hormonal convencional vem aumentando nas últimas décadas.

Sintomas pós-menopausa

Dados epidemiológicos indicam que, nos países asiáticos, onde o consumo de soja é elevado, as mulheres exibem menos sintomas pós-menopausa (1), quando comparadas a mulheres ocidentais. Murkies e colaboradores³⁴ mediram as ondas de calor como um determinante da atividade estrogênica em resposta a uma dieta enriquecida com fito-

estrógenos. Eles encontraram uma redução significativa na ocorrência das ondas de calor, quando a dieta de mulheres pós-menopausa foi suplementada com soja por doze semanas.

Osteoporose

Existem diversos dados na literatura, evidenciando uma possível função para os fitoestrógenos no metabolismo dos ossos. As isoflavonas da soja, por exemplo, podem aumentar a proliferação e a diferenciação dos osteoblastos e a síntese de colágeno (14). Estudos epidemiológicos demonstraram que a incidência de osteoporose e o risco de fraturas na bacia são significativamente maiores em mulheres pós-menopausa ocidentais do que em japonesas, cuja ingestão de derivados de soja é comparativamente maior (15). Além disso, também foi demonstrado que o uso clínico de ipriflavona, uma isoflavona sintética, pode minimizar a perda óssea no período da menopausa (10).

Doenças cardiovasculares

Os mecanismos pelos quais as isoflavonas da soja podem prevenir a formação de placas ateroscleróticas incluem efeitos antimigratório e antiproliferativo nas células musculares lisas, efeitos na formação de trombos e manutenção da atividade vascular normal (5).

Além disso, as propriedades antioxidantes das isoflavonas (41) reduzem a peroxidação lipídica da LDL, cuja modificação oxidativa é um importante mecanismo na aterosclerose, diminuindo assim o risco de doenças coronárias (4). Esses achados são importantes visto que as doenças cardiovasculares são uma das maiores causas de morte entre as mulheres pós-menopausa.

Colesterol

Outro fator responsável pela cardioproteção dos fitoestrógenos é a redução dos níveis de colesterol (11). A homeostase de colesterol é seletivamente sensível ao estrógeno, o que já está bem evidenciado nos estados onde a deficiência deste hormônio está associada ao aumento na concentração de colesterol (40). Em uma meta-análise de 38 estudos clínicos, o consumo de soja induziu uma redução significativa no colesterol total, no LDL e nos triglicerídeos (3).

Câncer

Estudos com animais, usando modelos clássicos de indução química de câncer de mama, mostraram que a dieta contendo proteínas da soja reduziu significativamente a formação do tumor (6) e que este efeito não apareceu quando as proteínas da soja foram removidas.

A administração de genisteína em ratos neonatos levou a uma redução significativa do tumor, quando este foi induzido na fase adulta (27). Isso indica que a exposição a fitoestrógenos, na fase inicial da vida, pode conferir benefícios, na fase adulta, e isso pode explicar, parcialmente, porque a incidência de câncer de mama é muito menor no Japão e na China, onde a soja é consumida, durante toda a vida (33,22,23,28).

Está claro que modificações na dieta pela inclusão de alimentos contendo isoflavonas leva a alterações significativas das características hormonais do ciclo menstrual em mulheres pré-menopausa (13). Esses efeitos incluem um prolongamento do ciclo menstrual, especificamente da fase folicular, o que leva a um menor risco de desenvolver câncer de mama (38).

Além disso, a genisteína pode induzir a diferenciação nas glândulas mamárias, mais cedo, resultando em menor atividade da via de sinalização do fator de crescimento epidermal em adultos, o que suprime o desenvolvimento do câncer de mama (26). Sua atividade antioxidante inibe os danos oxidativos no DNA induzidos por luz Ultravioleta (UVA e UVB) (42), podendo exercer efeitos protetores na fotocarcinogênese. Esta isoflavona, também, inibe o crescimento e a proliferação celular de cânceres induzidos quimicamente no estômago, bexiga, próstata e sangue.

Sistema Nervoso Central

Recentemente, foi demonstrada a capacidade dos fitoestrógenos de exercer efeito neuroprotetor em um modelo da Doença de Alzheimer, utilizando-se culturas de neurônios hipocâmpais lesionadas com peptídeo β amilóide (44). Foi também demonstrado que a genisteína exerceu efeito neuroprotetor contra esclerose lateral amiotrófica, uma doença neurodegenerativa, e também na isquemia cerebral em modelos *in vivo* (39) sendo também capaz de atenuar a apoptose neuronal induzida quimicamente (30).

Em modelos comportamentais para verificar a ansiedade em ratos, os fitoestrógenos mostraram efeitos ansiolíticos, sem causar efeitos sedativos (29). A memória visual e espacial é um tipo de cognição dependente de hormônios gonadais. Em estudos utilizando ratos machos e fêmeas alimentados com fitoestrógenos, houve uma melhora significativa na memória visual e espacial de fêmeas, contudo esse efeito não foi observado em machos.

CONCLUSÕES:

O número de pessoas idosas, principalmente mulheres, na população mundial vem aumentando significativamente, nas últimas décadas. Isso faz com que a busca por fármacos que melhorem a qualidade de vida destas pessoas seja cada vez mais intensa.

As mulheres pós-menopausa, em especial, são as mais suscetíveis a problemas de saúde, o que gera a necessidade de buscar medicamentos que minimizem os efeitos da deficiência hormonal. Em vista disto, o uso da reposição hormonal por fitoestrógenos pode vir a ser uma alternativa para a reposição hormonal convencional, devido aos seus efeitos benéficos que foram relatados anteriormente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. ADLERCREUTZ, H.; HAMALAINEN, E.; GORBACH, S.; GOLBIN, B. Dietary phytoestrogens and the menopause in Japan. *Lancet*, v.339, p.1233, 1992.

2. AKIYAMA, T.; ISHIDA, J.; NAKAGAWA, S.; et al. Genistein: a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinase. *J. Biol. Chem.*, v.262, p.5592-5595, 1987.
3. ANDERSON, J.W.; JOHNSTONE, B.M.; COOK-NEWELL, M.E. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *New Engl. J. Med.*, v.333, p.276-282, 1995.
4. ANTHONY, M.S.; CLARKSON, T.B.; HUGHES, C.L. Plant and mammalian estrogen effects on plasma lipids of female monkeys. *Circulation*, v.90, p.1-235, 1994.
5. ANTHONY, M.S.; CLARKSON, T.B.; WILLIAMS, J.K. Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: potential mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.68, p.1390S-1393S, 1998.
6. BARNES, S.; GRUBBS, C.; CARLSON, J.; SETCHELL, K.D.R. Soybeans inhibit mammary tumor growth in models of breast cancer. In: Pariza MW, ed. *Mutagens and carcinogens in the diet*. New York: Willey-Liss, p.239-253, 1990.
7. BARNES, S.; KIM, H.; DARLEYLESMA, V.; PATEL, R.; XU, J.; BOERSMA, B.; LUO, M. Beyond ER alpha and ER beta: estrogen receptor binding is only part of the isoflavone story. *J. Nutr.*, v.130, p.656S-657S, 2000.
8. BARNES, S.; PETERSON, T.G. Biochemical targets of the isoflavone genistein in tumor cell lines. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v.208, p.103-108, 1995.
9. BECK, V.; UNTERRIEDER, E.; KRENN, L.; KUBELKA, W.; JUNGBAUER, A. Comparation of hormonal activity (estrogen, androgen and progestin) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy. *J. Steroid. Bioch. Mol. Biol.*, v.84, p.259-268, 2003.
10. BRANDI, M.L. New treatment strategies: ipriflavone, strontium, vitamin D metabolites, and analogs. *Am. J. Med.*, v.95, p.695-745, 1993.
11. BRZERZINSKI, A.; DEBI, A. Phytoestrogens: the "natural" selective estrogen receptor modulators? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v.85, p.47-51, 1999.
12. BUTENANDT, A.; JACOBI, H. *Physiol. Chem.*, v.218, p.104-112, 1993.
13. CASSIDY, A.; BINGHAM, S.; SETCHELL, K.D.; Biological effects of isoflavones in young women: importance of the chemical composition of soybean products. *Br. J. Nutr.*, v.74, p.587-601, 1995.
14. CHOI, E.M.; SUH, K.S.; KIM, Y.S.; CHOUE, R.W.; KOO, S.J. Soybean ethanol extract increase the function of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Phytochemistry*, v.56, p.733-739, 2001.
15. COOPER, C.; CAMPION, G.; MELTON, L.J. III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos. Int.*, p.285-289, 1992.
16. DIXON, R.A.; FERREIRA, D. Molecules of Interest Genistein. *Phytochemistry*, v.60, p.205-211, 2002.

17. ENMARK, E. & GUSTAFSSON, J.A. Estrogen receptor β - a novel receptor opens up new possibilities for cancer diagnosis and treatment. *Endoc. Related. Cancer*, v.5, p.213–222, 1998.
18. EVANS, B.A.J.; GRIFFITHS, K.; MORTON, M.S. Inhibition of 5 α -reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *J. Endocrinol.*, v.147, p.295–302, 1995.
19. FITZPATRICK, L.A. Soy isoflavones: hope or hype? *The European Menopause Journal*, v.44, p.521–529, 2003.
20. FOTSIS, T.; PEPPER, M.; ADLERCREUTZ, H. et al.. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vivo angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v.90, p.2990-2994, 1993.
21. HENDERSON, B.E.; ROSS, R.K.; JUDD, H.L.; FRAILO, M.D.; PIKE, M.C. Do regulatory ovulatory cycle increase breast cancer risk? *Cancer*, v.56, p.1206-1208, 1985.
22. HIRAYAMA, T. A large scale cohort study on cancer risk by diet with special reference to the risk reducing effects of green-yellow vegetable consumption. In: Hayashi y et al. Eds. *Diet, Nutrition and Cancer*. Utrecht Netherlands: Sci Press, p.41-53, 1986.
23. HORN-ROSS, P.L. Phytoestrogens, body composition and breast cancer causes control. *Cancer Causes Control*, v.6, p.567–573, 1995.
24. KIM, H.; PETERSON, T.G.; BARNES, S. Mechanisms of action of the soy isoflavone genistein emerging role for its effects via transforming growth factor β signaling pathways. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.68, p.1418S-1425S, 1998.
25. KUIPER, G.G.; LEMMEN, J.G.; CARLSSON, B.; CORTON, J.C.; SAFE, S.H.; VAN DER SAAG, P.T.; VANDERBURG, B.; GUSTAFSSON, J.A. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology*, v.139, p.4252-4263, 1998.
26. LAMARTINIERE, C.A. Protection against breast cancer with genistein: a component of soy. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.71, p.1705S-1707S, 2000.
27. LAMARTINIERE, C.A.; MOORE, J.B; HOLLAND, M.; BARNES, S. Neonatal genistein chemo prevents mammary cancer. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v.208, p.120–123, 1995.
28. LEE, H.P.; GOURLEY, L.; DUFFY, S.W. Dietary effects on breast cancer risk in Singapore. *Lancet.*, v.337, p.1197–1200, 1991.
29. LEPHART, E.D.; WEST, T.W.; WEBER, K.S.; RHEES, R.W.; SETCHELL, K.D.R.; ADLERCREUTZ, H.; LUND, T.D. Neurobehavioral effects of dietary soy phytoestrogens. *Neurotoxicology and Teratology*, v.24, p.5-16, 2002.
30. LINFORD, N.Y.; YANG, Y.; COOK, D.G.; DORSA, D.M. Neuronal apoptosis resulting from high doses of the isoflavone genistein: Role for calcium and p42/44 mitogen-activated protein kinase. *The J. Pharm. And Exp. Therap.*, v.299, n.1, p.67–75, 2001.
31. MARKOVITS, J.; LINASSIER, C.; FOSSE, P. et al. Inhibitory effects of the tyrosine kinase inhibitor genistein on mammalian DNA topoisomerase II. *Cancer Res.*, v.49, p.5111-5117, 1989.
32. MARTIN, P.M.; HORWITZ, K.B.; RYAN, D.S.; MCGUIRE, W.C. Phytoestrogen interaction with estrogen receptor in human breast cancer cells. *Endocrinology*, v.103, p.1860–1867, 1978.
33. MESSINA, M.; PERSKY, V.; SETCHELL, K.D.R.; BARNES, S. Soy intake and cancer risk: a review of the *in vitro* and *in vivo* data. *Nutr. Cancer*, v.21, p.113–131, 1994.
34. MURKIES, A.L.; LOMBARD, C.; STRAUSS, B.J.G.; WILCOX, G.; BURGER, H.G.; MORTON, M.S. Dietary flour supplementation decrease post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas*, v.21, p.189–195, 1995.
35. SALZMAM, A.L.; DENEBERG, A.G.; UETA, I.; O'CONNOR, M.; LINN, S.C.; SZABO, C. Induction and activity of nitric oxide synthase in cultured human intestinal epithelial monolayers. *Am. J. Physiol.*, v.270, p.G565-G573, 1996.
36. SETCHELL, K. Phytoestrogens: The biochemistry, physiology and implications for human health of soy isoflavones. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.68 (suppl), p.333S-1346S, 1998.
37. STEERS, W.D. 5 α -reductase activity in the prostate. *Urology*, v.58, p.17-24, 2001.
38. TREOLAR, A.E.; BOYNTON, R.E.; BACHN, B.G.; BROWN, B.W. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int. J. Fertil.*, v.12, p.77-126, 1970.
39. TRIEU, V.N.; UCKUN, F.M. Genistein is neuroprotective in murine models of familial amyotrophic lateral sclerosis and stroke. *Bioch. Bioph. Res. Commun.*, v.258, p.685–688, 1999.
40. WALSH, B.W.; SCHIFF, I.; ROSNER, B.; GREENBERG, L.; RAVNIKAR, V.; SACKS, F.M. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins. *N. Engl. J. Med.*, v.352, p.1196–1204, 1991.
41. WEI, H.; BOWEN, R.; CAI, Q.; BARNES, S.; WANG, Y. Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v.208, p.124–130, 1995.
42. WEI, H.; CAI, Q.; RAHN, R.O. Inhibition of UV light and Fenton reaction induced oxidative DNA damage by the soybean isoflavone genistein. *Carcinogenesis*, v.17, p.73-77, 1996.
43. YAMAMOTO, S.; SHIMIZU, K.; OONISHI, I. et al. Genistein suppresses cellular injury following hepatic ischemia/reperfusion. *Transplant. Proc.*, v.28, p.1111-1115; 1996.
44. ZHAO, L.; CHEN, Q.; BRINTON, R.D. Neuroprotective and neurotrophic efficacy of phytoestrogens in cultured hippocampal neurons. *Exp. Biol. Med.*, v.227, n.7, p.509-519, 2002.