

Derivados Vegetais Similares a Estrógenos (Dvse) no Tratamento dos Sintomas do Climatério

Estrogens-Similar Vegetable Derived (Esvd) for Treatment of Climacteric Symptoms

¹Maria Adeilde P. F. Carvalho e ^{*1,2}José Fernando O. Costa

¹União Metropolitana para o Desenvolvimento da Educação e Cultura (UNIME), Faculdade de Ciências Agrárias e da Saúde (FAS), Curso de Farmácia, Av. Luis Tarquínio, 600, Centro, CEP-42700- 000, Lauro de Freitas, BA, Brasil.

²Laboratório de Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Waldemar Falcão, 121, Brotas, Salvador, Bahia – Brasil

*Correspondência: e-mail: josefernandocosta@hotmail.com

Palavras-chave:

fitoestrógenos; climatério; fitoterapia; isoflavonas; regulação hormonal.

Keywords:

phytoestrogens; climacteric; phytotherapy; isoflavones; hormonal regulation.

Resumo

O climatério é definido como uma fase biológica da vida da mulher que compreende a fase de transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo. A terapia de reposição hormonal (TRH) realizada pela ingestão de hormônios sintéticos (estrógenos e progesterona) constitui-se no principal tratamento para os sintomas dessa fase. Devido aos efeitos indesejáveis apresentados por essa terapia é crescente o interesse pela terapia com fitohormônios (fitoestrógenos – FE) que são uma classe de substâncias químicas não-esteroidais. Estas moléculas são derivadas do metabolismo secundário vegetal e apresentam, quase sempre, um anel fenólico em sua estrutura além de serem capazes de se ligar aos receptores estrogênicos. Algumas espécies vegetais que biosintetizam essas substâncias e que são utilizadas para o tratamento dos sintomas do climatério são *Glycine Max, L.*, *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt, *Trifolium pratense*, L. Neste trabalho aborda-se a utilização desses vegetais, baseada em evidências clínicas que consideram a eficácia e segurança dos mesmos.

Abstract

Climacteric is defined as a biological phase in the woman's life that comprises a transition between reproductive and not reproductive period. The hormone reposition therapy (HRT) performed through ingestion or synthetic hormone (estrogens and progesterone) constitutes the main treatment for this phase symptoms. Because of side effects produced by HRT, it is growing up each more time the interest by phytoestrogens, a class of non-steroidal chemical compounds, produced by vegetable secondary metabolism containing almost ever one phenolic ring in its structure. They are possible to bind to the estrogens receptors. Some vegetable species biosynthesize these compounds and are used for treatment of climacteric symptoms as *Glycine max, L.* *Cimicifuga racemosa*, L. and *Trifolium pratense*, L.. In this work we focus the use of them for treat climacteric symptoms based on clinical evidences considering their safe and efficacy.

Introdução

Atualmente, em grande parte do mundo as mulheres já vivem, em média, quase um terço de suas vidas no período da pós-menopausa devido ao aumento da expectativa de vida e à diminuição da mortalidade (Aranha et al., 2004;

Cavadas et al., 2010). Desde o início do século XIX foi reconhecida a síndrome climatérica, porém, só a partir de 1923 a sua etiologia foi esclarecida, quando pela primeira vez se extraiu e se caracterizou um “hormônio ovariano”, a foliculina (Flizikowski e Silva, 2009).

O climatério é definido pela Organização Mundial da Saúde como sendo uma fase biológica da vida da mulher que compreende a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo da mesma e não um processo patológico (Brasil, 2008).

O tratamento dos sintomas característicos do climatério envolve desde a mudança no estilo de vida até a utilização de medicamentos (Brasil, 2008). A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) foi introduzida por volta de 1937, havendo um crescimento na década de 50 nos Estados Unidos, com posterior difusão para outros países, nas últimas décadas (Flizikowski e Silva, 2009). A TRH visa, em especial, combater os sintomas vasomotores, tratar a atrofia vaginal, prevenir a osteoporose, melhorar a qualidade do sono, impedir as deficiências cognitivas e estimular a libido. Porém, estudos confirmam que a terapia estroprogestativa aumenta os riscos de desenvolvimento de câncer de mama e do endométrio, tromboembolismo, doença cardíaca, acidente vascular encefálico e outros efeitos colaterais como náuseas, distúrbios gastrointestinais, sensibilidade mamária (mastalgia) e cefaléia (Brasil, 2008; Livinalli e Lopes, 2007; Nahás et al., 2003; Powles, 2004).

O emprego de plantas medicinais passou por diferentes paradigmas ao longo da história da medicina. Utilizadas inicialmente de forma empírica, fruto do conhecimento repassado oralmente entre as gerações, as plantas medicinais tornaram-se alvo de interesse para as pesquisas científicas, aliando assim diferentes percepções sobre esse instrumento terapêutico (Leite, 2009). Hoje, a fitoterapia tem adeptos em todo o mundo e seu uso é cada vez mais difundido pela comunidade médica, além de ser cada vez mais procurada por pessoas com problemas de saúde (Ferro, 2008) enquanto alternativa eficaz e segura.

Com as controvérsias estabelecidas nos últimos anos sobre a TRH acompanhada do receio das mulheres em relação ao desenvolvimento de neoplasias, além do risco de acidente vascular encefálico, há um crescimento da utilização dos fitohormônios (fitoestrógenos, FE) entre as mesmas, bem como das pesquisas em função de seu emprego (Helferich et al., 2008; Livinalli e Lopes, 2007). Essa prática deve-se ao conhecimento dos efeitos colaterais apresentados pela TRH, colocando os fitoestrógenos em ascensão, por apresentarem

uma grande variedade de propriedades farmacológicas além de boa tolerância em relação aos efeitos indesejáveis (Mense et al., 2008; Wolff et al., 2006). Apesar da denominação de fitoestrógenos, de acordo com a literatura, propõe-se aqui a utilização do termo “Derivados Vegetais Similares a Estrógenos (DVSE)”, com a justificativa de que as moléculas não apresentam necessariamente o núcleo esteroidal, característico dos hormônios esteroidais, na sua estrutura apesar de apresentarem efeito biológico.

Os DVSE representam um grupo amplo de substâncias não esteroidais com diversas estruturas químicas, que possuem quase sempre um anel fenólico em sua estrutura, o que as caracteriza como metabólitos secundários vegetais da classe dos polifenólicos. São capazes de ligar-se fracamente aos receptores estrogênicos nas células humanas, agindo seletivamente e exibindo ação estrogênica/antiestrogênica, a depender do tecido (Bitto et al., 2009; Mense et al., 2008; Nahás et al., 2003; Ward, 2008). Esta ação vai depender de vários fatores como o tipo de receptor estimulado, da concentração de receptores no tecido, da estrutura química do DVSE, além da sua concentração no organismo (Franco, 2005; Livinalli e Lopes, 2007; Powles, 2004).

O surgimento do interesse pelos DVSE deu-se a partir de estudos epidemiológicos relatando a ausência de sintomas vasomotores como ondas de calor (fogachos) em mulheres de países asiáticos. A esse fato associou-se o elevado consumo de soja, o que possivelmente estaria associado à menor frequência de fogachos durante o período climatérico, quando comparado aos países ocidentais (Livinalli e Lopes, 2007). Ainda, esse perfil alimentar apresentado pelas mulheres asiáticas parece estar ligado ao menor risco no desenvolvimento de câncer de mama nessa população, devido ao mesmo fator (Cordeiro, 2009). Atualmente, as autoridades sanitárias têm indicado os produtos industrializados ricos em DVSE como auxiliares ao tratamento alternativo do climatério (Livinalli e Lopes, 2007). Embora sejam conhecidos os benefícios da TRH, é evidente a busca crescente por uma terapia alternativa também eficaz e segura para a sua substituição.

Farmacologia dos DVSE

O primeiro grupo de hormônios vegetais descobertos foi o das auxinas, resultado de experiências feitas por diversos fisiologistas, iniciadas por Darwin, sendo de grande importância para a Botânica pelos efeitos no controle de diversos processos metabólicos (Clapauch et al., 2002). Os DVSE adquiriram importância bioló-

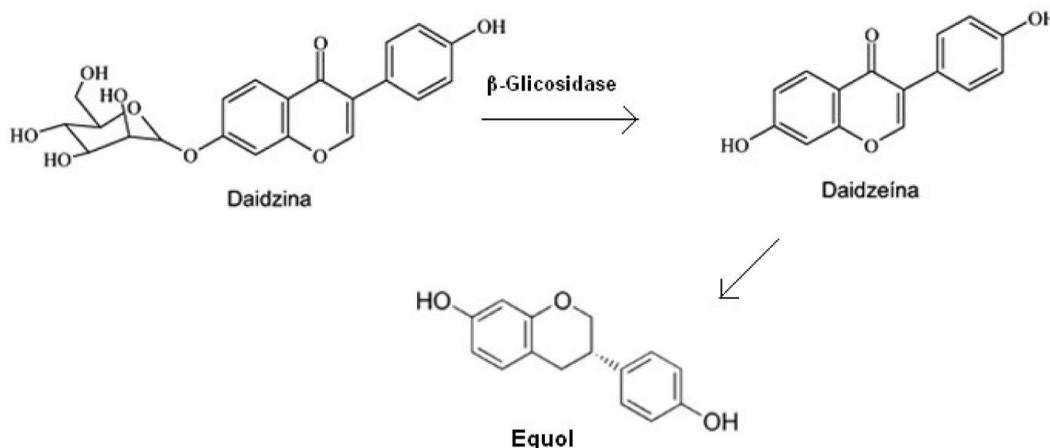
gica e econômica entre os anos de 1940 e 1950. Neste momento foram iniciados estudos sobre esses vegetais, quando se observou que algumas substâncias derivadas de plantas eram capazes de produzir efeito semelhante ao do estrógeno (Bacciottini et al., 2007; Clapauch et al., 2002).

Em 1943, o inhame mexicano (*Dioscorea villosa*, L.) atraiu a atenção da comunidade médica quando cientistas extraíram a diosgenina, esteroide vegetal utilizado na síntese de progesterona (Clapauch et al., 2002). Derivados Vegetais Similares a Estrógenos (DVSE) são substâncias químicas não-esteroidais que possuem uma semelhança estrutural e funcional com o principal estrogênio dos mamíferos, o 17-estradiol (Figura 1), e são capazes de se ligar, em sua maioria, aos receptores estrogênicos ou progestogênicos humanos (Zhao e Whu, 2011).

No grupo dos DVSE estão principalmente as flavonas (campferol e quercetina), isoflavonas (genisteína, daidzeína, formononetina e equol), lignanas (enterolactona, enterodiol e ácido nordiidroguaiarético), coumestanos (coumestrol), micotoxinas (zearalenol) e estilbenos (resveratrol).

Dentre os flavonóides, as isoflavonas são as mais extensivamente estudadas (Livinalli e lopes, 2007; Mense et al., 2008; Powles, 2004; Wolff, 2006). As isoflavonas são encontradas quase exclusivamente nas sementes de leguminosas, especialmente na soja (*Glycine Max*, L. Leguminosae) (De Luis et al., 2007). Estas substâncias vêm se tornando cada vez mais alvo de interesse no cenário médico e científico, o que as coloca como uma terapia alternativa ao tratamento dos sintomas do período do climatério (Franco, 2005; Usui, 2006)

Figura 1 - Estrutura de isoflavonas (daidzeína e genisteína) comparadas ao 17-estradiol. Fonte: Mense et al., 2008 (adaptado).



Estruturalmente todos os DVSE possuem características comuns que vão desde a presença de um par do grupo hidroxila e um anel fenólico, fundamental para a ligação ao receptor de estrogênio (RE) subtipos alfa e beta (RE- e RE-), havendo maior afinidade pelo RE- (Hooper et al., 2009; Limer e Speirs, 2004). A posição dos grupamentos hidroxila parece ser importante na determinação da capacidade de ligação aos RE (Limer e Speirs, 2004; Mense et al., 2008).

Em termos farmacológicos, os DVSE podem competir com os estrogênios endógenos na ligação aos RE, agindo dessa forma como agonistas ou antagonistas de baixa potência desses hormônios (Usui, 2006). Contudo,

os DVSE podem demonstrar mais facilmente uma ação antiestrogênica diante de elevados níveis do estrogênio endógeno, enquanto a sua ação pseudo-estrogênica é pronunciada diante de baixos níveis séricos desse hormônio (Bitto et al., 2009; Ward et al., 2008).

As isoflavonas, especificamente, podem agir a partir da ligação aos RE, exercendo ação pseudoestrogênica (semelhante o 17-estradiol, o estrogênio fisiológico) ou antiestrogênica (semelhante à ação produzida pela substância química tamoxifeno) (Clapauch et al., 2002; Livinalli e Lopes, 2007). Essas propriedades dependem da concentração dessas substâncias, além da concentração dos esteroides sexuais endógenos e do órgão-al-

vo específico envolvido na interação com os receptores de estrogênios. Os receptores são principalmente expressados na mama e no útero e os nos ossos, bexiga, cérebro e sistema cardiovascular (Clapauch et al., 2002; Engelmann et al., 2009).

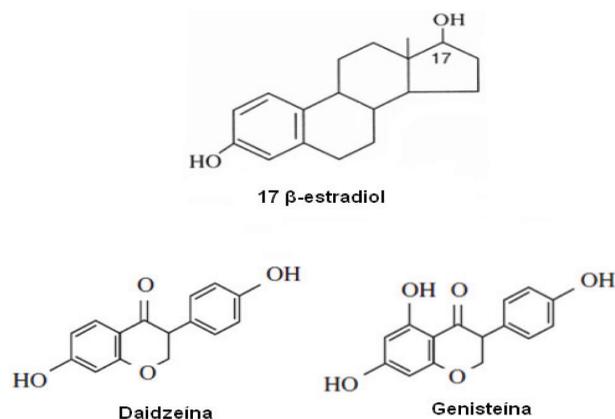
Estudos mostram que o efeito estrogênico dos DVSE, apesar de fraco, pode exercer ação agonista e antagonista sobre os estrogênios endógenos, pois competem pelos mesmos receptores farmacológicos (Cordeiro, Fernandes e Barbosa, 2009). Assim, as isoflavonas podem, por exemplo, bloquear os receptores estrogênicos e exercer um efeito antiestrogênico sobre o tecido uterino e mamário, locais em que o excesso de estrógenos pode promover proliferação tecidual e também, opostamente, ligar-se ao receptor estrogênico e estimular a atividade estrogênica em outros tecidos. Enquanto as isoflavonas têm afinidade seletiva pelos RE-, o estradiol possui afinidade por ambos os receptores na proporção de 1/20 com o tipo α e 1/3 com o tipo β (Clapauch et al., 2002). Isoflavonas têm semelhança com estrogênios e produzem efeito biológico semelhante ainda que exista maior afinidade de interação destes últimos, pois quando se compara o estradiol às isoflavonas é possível observar uma potência relativa de ligação bastante superior (100 vezes) (Livinalli e Lopes, 2007). Por possuírem ação mais fraca que os estrógenos fisiológicos (1.000 a 10.000 vezes) e os sintéticos (1.000 a 100.000 vezes), acredita-se que as isoflavonas possam exercer efeitos benéficos sem apresentar as reações indesejáveis dos estrógenos exógenos, sendo esta uma das principais justificativas para a recomendação do uso (Livinalli e Lopes, 2007). Os DVSE têm ainda sido propostos, enquanto "moduladores seletivos de receptores de estrogênio" (do inglês, selective estrogenic receptor modulators), desempenhando um papel importante na quimioproteção contra o câncer de mama (Anupongsanugool et al., 2005; Hooper et al., 2009; Touillaud et al., 2007; Ward et al., 2008).

As isoflavonas são os DVSE mais frequentes nas dietas, presentes principalmente em grãos de soja e produtos alimentares à base de soja, incluindo tofu (queijo), leite de soja, proteína de soja texturizada (carne de soja) e missô (pasta de soja fermentada). Podem ainda ser encontradas em outros grãos como a ervilha verde, lentilha, feijão e seus derivados, além de legumes (Clapauch et al., 2002; Limer e Speirs, 2004).

A genisteína é uma isoflavona com ação sobre o útero, endométrio, glândula mamária, tecido ósseo e hipotálamo/hipófise (Gaur e Bhatia, 2009). Possui ação antiestrogênica clássica, isto significa que a genisteína inibe competitivamente a ligação do estrogênio endógeno ao

RE. Essa isoflavona tem um terço da potência do estradiol, quando interage com o RE- e um milésimo da potência do estradiol quando interage com o RE- (Gaur e Bhatia, 2009). O efeito biológico das isoflavonas varia na dependência de alguns fatores como a fase biológica da mulher (estado estrogênico intrínseco), dose utilizada, duração do uso, afinidade de ligação a proteínas carreadoras, metabolismo individual, bem como a distribuição tecidual dos subtipos de receptores estrogênicos (ou) (Carmignani, 2008). As formas glicosídicas (genistina e daidzina) das isoflavonas, quando consumidas, são hidrolisadas pelas α -glicosidases de bactérias intestinais, liberando as agliconas biologicamente ativas (Figura 2). Estas são absorvidas, cerca de 1/3 como isoflavonas livres e os 2/3 restantes são fermentados pela microflora intestinal, dando origem a metabólitos (ex.: equol) e então absorvidos (Callou, 2009; Torrezan et al., 2008). Em geral, os glicosídeos correspondentes (estruturas ligadas a açúcares) são absorvidos em humanos mais lentamente e em menor quantidade do que as estruturas respectivas não ligadas a açúcares, denominadas agliconas (Clapauch et al., 2002).

Figura 2 - Metabolismo da forma glicosídica (daidzina) em aglicona (daidzeína) e desta em equol, pela α -glicosidase. Fonte: Callou, 2009 (adaptado).



Da mesma forma como acontece com o metabolismo dos hormônios esteroidais, as agliconas e/ou seus metabólitos, após serem absorvidos, são transportados pelo sistema porta-hepático até o fígado, local em que serão eficientemente conjugados com o ácido glicurônico (95%) e, em menor proporção, com o grupamento sulfato (Callou, 2009; Clapauch et al., 2002). Dessa forma, é permitido que as isoflavonas na forma livre apresentem-se em pequena proporção e permaneçam na circulação por um longo período de tempo, de onde podem eventualmente ser excretadas pelos rins (Callou, 2009). Estas substâncias podem ainda retornar para a circulação entero-hepática para serem desconjugadas



no intestino e reabsorvidas como também podem ser excretadas através das fezes (Callou, 2009; Wolff et al., 2006; Torrezan, 2008). No entanto, a eliminação dessas substâncias é maior através da urina (Callou, 2009).

A biodisponibilidade das isoflavonas é influenciada a depender das condições intestinais e dependendo do metabolismo da microflora, que fará a conversão destas isoflavonas às suas formas ativas. Estudos demonstram que a administração de antibióticos, situações de estresse, doença intestinal, fatores genéticos dentre outros, bloqueiam o metabolismo dessas substâncias (De Luis et al., 2007; Ward et al., 2008). Por outro lado, a variação da biodisponibilidade das isoflavonas também pode ser devida à diferença inter-individual no seu metabolismo. Na realidade, cerca de 20-35% da população adulta é capaz de converter daidzeína em equol após a ingestão de soja ou de seus produtos derivados. Essas diferenças inter-individuais poderiam explicar, em parte, as diferenças entre os efeitos biológicos observados após o consumo da soja (Chanterranne et al., 2008).

A atuação dos DVSE genisteína e daidzeína sobre os receptores -estrogênicos presentes no fígado tem como consequência uma melhora do perfil lipídico sérico, justificada por um aumento do número de receptores hepáticos de colesterol LDL, o que favorece o catabolismo do colesterol. Esta estimulação dos receptores -estrogênicos dá lugar a uma inibição da lipase hepática, envolvida no metabolismo do colesterol HDL, ocasionando aumento dos níveis dessa molécula (Torrezan et al., 2008).

As isoflavonas inibem a atividade de enzimas como a tiroxina proteína quinase, responsável pela indução tumoral promovida pela fosforilação dos oncogenes, entre outras (ribossomo S6 quinase e a DNA topoisomerase I e II) que controlam o crescimento e a regulação celular, além de aumentarem a concentração do Fator b de Crescimento Tumoral (TGF- b), que atua na inibição do crescimento de células neoplásicas além de atuar no transporte da glicose (Carmignani, 2008; Clapauch, 2002; Cordeiro, Fernandes e Barbosa 2009; Helferich, Andrade e Hoagland, 2008). Dessa forma, as isoflavonas acabam inibindo o crescimento de células neoplásicas, incluindo as que não são hormôniodependentes (Carmignani, 2008; Clapauch, 2002). Essas substâncias bloqueiam também a produção de espécies reativas do oxigênio, mostrando o efeito antioxidante das isoflavonas (Carmignani, 2008; Clapauch et al., 2002).

Existem evidências de que as isoflavonas diminuem a intensidade e a frequência dos sintomas vasomotores em mulheres na menopausa (Nahás et al., 2003; Villares et al., 2009). Dados epidemiológicos apontam que há relatos desses sintomas vasomotores entre 70-80% das mulheres que vivem nos Estados Unidos e na Europa, enquanto que apenas 10-20% das mulheres no Japão, Cingapura e China referem tais sintomas (Kurzer, 2008; Usui, 2006). Estudos indicam que menos de 20% das mulheres japonesas apresentam ondas de calor, comparado com 80% das europeias sendo as diferenças atribuídas a uma dieta balanceada à base, principalmente, de produtos derivados da soja (Nahás et al., 2003).

Evidências sinalizam que o maior consumo de DVSE (de derivados da soja) está associado à menor prevalência de osteoporose, além da prevenção da reabsorção óssea além do aumento da densidade (Livinalli e Lopes, 2007; Maubach et al., 2004; Villares et al., 2009; Ye et al., 2006). Estudos in vitro demonstram também que os DVSE podem melhorar a reprodução e diferenciação dos osteoblastos, o que justifica, em parte, o efeito citado anteriormente (Ye, 2006).

Diante do exposto, pode-se concluir que os DVSE apresentam eficácia comprovada para o tratamento dos sintomas vasomotores associados ao período do climatério e que não existe comprovação científica consistente que suporte a relação entre o uso desses vegetais e o desenvolvimento do câncer de mama além de não apresentarem efeitos colaterais significativos quando comparados à TRH tradicional.

Principais fontes de DVSE

Segundo o "Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa" (2008) do Ministério da Saúde do Brasil, os fitoterápicos que possuem ação similar à do estrógeno, que são utilizados para tal finalidade e, portanto, indicados são os produzidos a partir das espécies *Glycine Max, L.* (Fabaceae), *Trifolium pratense L.* (Fabaceae) e *Cimicifuga racemosa (L.) Nutt.* (Ranunculaceae). A soja é espécie rica em isoflavonas (genisteína, daidzeína e gliciteína) (Guidoni, Figueiredo e Silva, 2007). A investigação da soja como agente redutor do colesterol vem desde o ano de 1940, em virtude da baixa incidência de doença cardiovascular em países onde ela é consumida amplamente na dieta. Porém, deve-se levar em consideração que nesses países há uma baixa ingestão de gordura saturada, além de um estilo de vida bem diferente do ocidental



(Clapauch et al., 2002). No entanto, o efeito hipocolesterolêmico da proteína da soja é reconhecido há mais de 30 anos e por esta razão, a Food and Drug Administration (FDA/EUA) e a Associação Americana do Coração recomendam o consumo de soja, desde 1999 (Livinalli e Lopes, 2007). Em uma análise de diversos estudos, constatou-se que na maioria dos países em que há elevado consumo do vegetal, há consequentemente uma diminuição dos valores séricos do colesterol total, do LDL e de triglicérides (Clapauch et al., 2002). Mesmo conhecendo os efeitos benéficos da soja, não se tem certeza se este efeito é proveniente das isoflavonas ou de outros componentes (Livinalli e Lopes, 2007). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso de isoflavonas somente para o tratamento dos fogachos e como adjuvante na redução dos níveis séricos do colesterol (Flizikowski, 2009; Livinalli e Lopes, 2007). A soja tem a capacidade de diminuir a pressão arterial em mulheres pós-menopausadas, comprovada através de um estudo randomizado e com este perfil, em que foi observado que a ingestão de soja na dieta reduziu a pressão sistólica e a pressão diastólica em hipertensas e normotensas (Carlson et al., 2008). Quanto às especificações de prescrição da G. Max, recomenda-se a utilização de extratos padronizados (40-70% de isoflavonas), podendo ser administradas 50-180 mg/dia, divididos em duas administrações, em intervalos de 12 h (Brasil, 2008).

Outro vegetal, *Cimicifuga racemosa*, trata-se da planta mais estudada para o tratamento dos sintomas do climatério. Seus principais constituintes são substâncias das classes dos triterpenos, isoflavonas, taninos e resinas, sendo a raiz a parte mais utilizada do vegetal. Entre suas ações estão a diminuição dos fogachos, com mecanismo de ação baseado na ligação de seus componentes químicos aos receptores hipotalâmicos, levando ao declínio do fluxo de LH, dos níveis de ansiedade, depressão, cefaléia, distúrbios do sono e vertigens. Tais efeitos foram comparados aos dos estrógenos conjugados, apresentando eficácia semelhante e sem efeitos colaterais. Além dessas ações, a *Cimicifuga* promove também melhora acentuada da atrofia vaginal, característica do climatério. A espécie é principalmente indicada para mulheres com contra-indicação à TRH sintética (Guidoni, Figueiredo e Silva, 2007). Em relação às especificações de prescrição da *Cimicifuga racemosa*, pode ser usado o extrato padronizado com base na 27-deoxiacteína entre 2,5-8 %, numa dosagem de 40 a 80 mg/dia, inclusive em associação com as isoflavonas (BRASIL, 2008).

Conhecido como trevo-vermelho, a espécie *Trifolium pratense* L. (Fabaceae) é considerada um suplemento dietético vegetal, utilizado por mulheres na menopausa para o alívio das ondas de calor e também para prevenção da osteoporose (Booth et al., 2006; Guidoni, Figueiredo e Silva, 2007). Seus principais constituintes são isoflavonoides e derivados cumarínicos além de terpenos que constituem o óleo essencial (Guidoni, Figueiredo e Silva, 2007). O extrato padronizado de *T. pratense* deve conter 8% de isoflavonas e pode ser administrado na concentração de 40 a 60 mg em dose única diária. Os possíveis efeitos colaterais que produtos à base do vegetal podem causar são reações gastrointestinais (constipação, flatulência, náuseas, vômitos e diarreia), sensibilização cutânea (fotodermatite, devendo-se evitar exposição ao sol); insônia e ansiedade. Derivados do vegetal são contra-indicados em casos de gravidez, lactação e em pacientes portadores de coagulopatias. Pode haver algumas interações quando produtos à base do vegetal são administrados concomitantemente a anticoagulantes orais ou heparina, podendo existir potencialização do efeito dessas drogas. Ainda, o uso associado a contraceptivos hormonais bem como associado ao tamoxifeno pode causar interações medicamentosas (Brasil, 2008).

Conclusão

Os “Derivados Vegetais Similares a Estrógenos”, moléculas não-esteroidais, são entidades químicas pertencentes, principalmente, à classe dos flavonoides, lignanas e coumestanos, capazes de se ligar a receptores estrogênicos ou progestrogênicos humanos. A ação estrogênica dos DVSE pode ser observada diante de baixos níveis séricos do estrógeno endógeno e a ação antiestrogênica, diante de elevados níveis desse hormônio. O consumo de DVSE promove, de forma geral, uma melhora do perfil lipídico sérico, a inibição de fatores que promovem o desenvolvimento de tumores, efeito antioxidante e há evidências do consumo estar associado à menor prevalência da osteoporose. Ainda, apresentam eficácia comprovada para o tratamento de sintomas vasomotores característicos do período do climatério sem, contudo haver associação com o risco de desenvolvimento de câncer de mama, comum em pacientes sob tratamento de reposição hormonal sintético. No Brasil, a ANVISA autoriza o uso de isoflavonas para o tratamento de fogachos e como adjuvante para tratamento de hipercolesterolemias.

Ainda, há recomendação do uso de fitoterápicos com ação semelhante à do estrógeno quando produzidos a partir das espécies vegetais *Glycine max*, *Trifolium pratense* e *Cimicifuga racemosa*.



Referências

- Anupongsanugool, E.; Teekachunhatean, S.; Rojanasathien, N.; Pongsatha, S. e Sangdee, C.; 2005 - Pharmacokinetics of isoflavones, daidzein and genistein, after ingestion of soy beverage compared with soy extract capsules in postmenopausal Thai women. *Biomedcentral Clinical Pharmacology*, v.5, p. 2.
- Aranha, N.R.; Faerstein, E.; Azevedo, G.M.; Werneck, G. e Lopes, C.S. 2004 - Análise de correspondência para avaliação do perfil de mulheres na pós-menopausa e o uso da terapia de reposição hormonal. *Caderno Saúde Pública*, v.20, p.100-108.
- Bacciottini, L.; Falchetti, A.; Pampaloni, B.; Bartolini, E.; Carossino, A.M. e Brandi, M.L. 2007 - Phytoestrogens: food or drug? *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, v.4, p.123-130.
- Bitto, A.; Altavilla, D.; Bonaiuto, A.; Polito, F.; Minutoli, L.; Stefano, V.; Giuliani, D.; Guarini, S.; Arcoraci, V. e Squadrito, F. 2009 - Effects of aglycone genistein in a rat experimental model of postmenopausal metabolic syndrome. *Journal of Endocrinology*, v.200, p.367-376.
- Booth, N.L.; Overk, C.R.; Yao, P.; Totura, S.; Deng, Y.; Hedayat, A.S.; Bolton, J.L.; Pauli, G.F. e Farnsworth, N.R. 2006 - Seasonal variation of red clover (*Trifolium pratense* L., Fabaceae) isoflavones and estrogenic activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.54, p.1277-1282.
- Brasil 2008 - Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Atenção à mulher no Climatério/ Menopausa. Editora Ministério da Saúde, Brasília.
- Callou, K.R.A. 2009 - Teor de isoflavonas e capacidade antioxidante de bebidas à base de soja. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Carlson, S.; Peng, N.; Prasain, J.K. e Wyss, M. 2008 - Effects of botanical dietary supplements on cardiovascular, cognitive and metabolic function in males and females. *Gender Medicine*, v.5, supl. A, p.576-90.
- Carmignani, L.O. 2008 - Fitoestrogênios como alimento funcional no tratamento da síndrome climatérica: ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.
- Cavadas, L.F.; Nunes, A.; Pinheiro, M. e Silva, P.T. 2010 - Abordagem da menopausa nos cuidados de saúde primários. *Acta Medica Portuguesa*, v.23, p.227-236.
- Clapauch, R.; Meirelles, R.M.R.; Julião, M.A.S.G.; Loureiro, C.K.C.; Giarodoli, P.B.; Pinheiro, S.A.; Harrigan, A.R.; Spritzer, P.M.; Pardini, D.P. e Weiss, R.V.; Athayde, A.; Russo, L.A. e Póvoa, L.C. 2002 - Fitoestrogênios: posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v.46, 679-695.
- Chanteranne, B.; Branca, F.; Kaardinal, A.; Wahala, K.; Braesco, V.; Ladroite, P.; Brouns, F. e Coxam, V. 2008 - Food matrix and isoflavones bioavailability in early post menopausal women: a European clinical study. *Clinical Interventions in Aging*, v.3, p.711-718.
- Cordeiro, R.; Fernandes, P.L. e Barbosa, L.A. 2009 - Semente de linhaça e o efeito de seus compostos sobre as células mamárias. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.19, p.727-732.
- De Luis, D. A.; Castrillón, J.L.P.; Aller, R. e Culebras, J. 2007 - Influencia del consumo de soja sobre la masa ósea. *Anales de Medicina Interna (Madrid)*, v.24, p.361-364.
- Engelmann, N.J.; Reppert, A.; Yousef, G.; Rogers, R.B. e Lila, M.A. 2009 - In vitro production of radiolabeled red clover (*Trifolium pratense*) isoflavones. *Plant Cell, Tissues Organ Culture*, v.98, p.147-156.
- Ferro, D. 2008 - Fitoterapia: conceitos clínicos. Atheneu, São Paulo.
- Flizikowski, J. B. e Silva, J. M. 2009 - A eficácia de fitoestrogênios como instrumento de terapia na reposição hormonal em mulheres no climatério. *Infarma*, v.21, p.3-8.
- Franco, L.C.L. 2005 - Fitoterapia em ginecologia: quando ela é melhor que o remédio. *Revista da Academia Sul-Americana de Medicina Integrada*, v.7, p. 8-11.
- Gaur, A. e Bhatia, L.A. 2009 - Genistein: A multipurpose isoflavone. *International Journal of Green Pharmacy*, v.3, p.176-183.
- Guidoni, C.; Figueiredo, F. T. e Silva, A.G. 2007 - Plantas contendo isoflavonas no tratamento da síndrome da menopausa e nos distúrbios do climatério. *Natureza on line*, v.5, p.25-29.



Helferich, G. W.; Andrade, E. J. e Hoagland, S. M. 2008 - Phytoestrogens and breast cancer: a complex story. *Inflammopharmacology*, v.16, p.219-226.

Hooper, L.; Ryder, J.J.; Kurzer, M.S.; Lampe, J.W.; Messina, M.J.; Phipps, W.R. e Cassidy, A. 2009 - Effects of soy protein and isoflavonas on circulating hormone concentrations in pre- and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, v.15, p.423- 440.

Kurzer, M.S. 2008 - Soy consumption for reduction of menopausal symptoms. *Inflammopharmacology*, v.16, p.227-229.

Leite, J.P.V. 2009 - Fitoterapia: bases científicas e tecnológicas. Atheneu, São Paulo.

Limer, L. J. e Speirs, V. 2004 - Phyto-oestrogens and breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Research*, v.6, p.119-127.

Livinalli, A. e Lopes, L.C. 2007 - 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, p.185-191.

Maubach, J.; Depypere, H.T.; Goeman, J.; Van Der Eycken, J.; Heverick, A.; Bracke, M.E.; Blondeel, P. e De Keukeleire, D. 2004 - Distribution of soy-derived phytoestrogens in human breast tissue and biological fluids. *Obstetrics and Gynecology*, v.103, p.892-898.

Mense, M.S.; Hei, T.K.; Ganju, R.K. e Bhat, H.K. 2008 - Phytoestrogens and breast cancer prevention: possible mechanisms of action. *Environmental Health Perspectives*, v.116, p.426-433.

Nahás, E.A.P.; Nahás Neto, J.N.; De Luca, L.A.; Traiman, P.; Pontes, A. e Dalben, I. 2003 - Efeitos da isoflavona sobre os sintomas climatéricos e o perfil lipídico na mulher em menopausa. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v.25, p.337-343.

Powles, T. 2004 - Isoflavones and women's health. *Breast Cancer Research*, v.6, p.140-142.

Torrezan, R.; Gomes, R.M.; Ferrarese, M.L.; Melo, F.B.H.; Ramos, A.M.D.; Mathias, P.C.F. e Scomparin, D.X. 2008 - O tratamento com isoflavonas mimetiza a ação do estradiol no acúmulo de gordura em ratas ovariectomizadas. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*, v. 52, p. 1489-1496.

Touillaud, M.S.; Thiébaud, A.C.M.; Fournier, A.; Nira-vong, M.; Boutron-Ruault, M.C. e Clavel- Chapelon, F. 2007 - Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. *Journal of the National Cancer Institute*, v.99, p.475-486.

Usui, T. 2006 - Pharmaceutical prospects of phytoestrogens. *Endocrine Journal*, v.53, p.7-20.

Villares, A. Rostagno, M.A.; García-Lafuente, A.; Guillamón, E. e Martínez, J.A. 2010 - Content and profile of isoflavones in soy-based foods as a function of the production process. *Food Bioprocess Technology*, v.4, p. 27-38.

Ward, H.; Chapelais, G.; Kuhnle, G.G.C.; Luben, R.; Khaw, K.T. e Bingham, S. 2008 - Breast cancer risk in relation to urinary and serum biomarkers of phytoestrogen exposure in the European prospective into cancer-norfolk cohort study. *Breast Cancer Research*, v.10, R32.

Wolff, L.P.G.; Martins, M.R.; Bedone, A.J. e Monteiro, I.M.U. 2006 - Avaliação do endométrio em menopausadas após uso de isoflavonas. *Revista da Associação Medica Brasileira*, v.52, p.419-23.

Ye, B. Y.; Tang, X.Y.; Verbruggen, M.A. e Su, Y.X. 2006 - Soy isoflavones attenuate bone loss in early postmenopausal Chinese women: a single-blind randomized, placebo-controlled trial. *European Journal of Nutrition*, v.45, p.327-334.

Zhao, E e Mu Q. 2011 - Phytoestrogen Biological Actions on Mammalian Reproductive System and Cancer Growth. *Scientia Pharmaceutica*, v.79, p.1-20.