

UTILIZAÇÃO DE FITOESTRÓGENOS DA SOJA (*GLYCINE MAX*) E *ANGELICA SINENSIS* (DONG QUAI) COMO UMA ALTERNATIVA TERAPÊUTICA PARA O TRATAMENTO DOS SINTOMAS DO CLIMATÉRIO

GRAEF, Alesandra Mara^{*}; LOCATELLI, Claudriana^{**}; SANTOS, Patrícia^{***}

Resumo

O climatério é o período da vida da mulher caracterizado pela diminuição da função ovariana e da produção de hormônios estrógenos; conseqüentemente, nesse período modificações em vários tecidos ocorrem como resultado desse processo. A faixa etária média de início do climatério é entre 48 e 50 anos de idade. A carência de estrógenos irá determinar alterações fisiopatológicas em diferentes sistemas, manifestando-se por meio de sintomatologia precoce e tardia. Atualmente existem duas opções para o tratamento farmacológico dos sintomas do climatério, a terapia de reposição hormonal (TRH) sintética e a (TRH) natural com fitoestrógenos. Os fitoestrógenos são substâncias naturais que apresentam semelhanças com os estrógenos endógenos, com maior capacidade de interagir diretamente com os receptores betaestrogênicos, conferindo melhor relação risco-benefício no seu uso terapêutico, em comparação com a TRH sintética. Mesmo quando consideradas as vantagens da TRH sintética, muitas mulheres cessam o tratamento após o primeiro ano de uso, em razão de sangramentos irregulares, náuseas, ganho de peso, além do temor do desenvolvimento de tumores de mama. Entre as principais plantas medicinais cujos efeitos têm sido estudados no tratamento de sintomas do climatério, encontram-se a soja (*Glycine max*) e o Dong Quai (*Angelica sinensis*). Diversos estudos na literatura têm demonstrado que o tratamento crônico de pacientes com extratos dessas plantas propicia benefícios no tratamento de sintomas clássicos do climatério, como fogachos, secura vaginal, diminuição da fragilidade óssea e do LDL – colesterol, além de efeitos antioxidantes,

^{*} Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade do Oeste de Santa Catarina Campus de Videira, alinha.mara.graef@gmail.com

^{**} Farmacêutica Bioquímica, Professora das disciplinas de Bioquímica e Toxicologia da Universidade do Oeste de Santa Catarina Campus de Videira, e da Universidade do Alto Vale do Rio do Peixe; Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Santa Catarina; claudriana.locatelli@unoesc.edu.br

^{***} Farmacêutica Bioquímica; Professora das disciplinas de Farmacologia, Farmacoterapêutica e Química Farmacêutica da Universidade do Oeste de Santa Catarina Campus de Videira, e da Universidade do Alto Vale do Rio do Peixe Caçador Mestre em Farmacologia e Doutoranda em Neurociência pela Universidade Federal de Santa Catarina; patriciasanbr@yahoo.com.br

sem aumento do peso corporal. Assim, essa revisão abordou os riscos e benefícios da TRH sintética, bem como a eficácia terapêutica do uso destes fitoestrógenos no controle dos sintomas do climatério. Palavras-chave: Terapia de reposição hormonal. Climatério. Fitoestrógenos. Dong Quai. *Angelica sinensis*. Soja. *Glycine max*.

Use of phytoestrogens as an alternative therapy for treatment of climacteric symptoms

Abstract

*The climacteric is the period of female's life characterized by burning out of ovarian function and decreased estrogen production, therefore, at this time changes occur in various tissues as a result of this process. The average age of onset of menopause is between 48 and 50 years of age. The lack of estrogen will determine pathophysiological changes in different systems, expressing itself through early and late symptoms. Currently there are two options for the pharmacological treatment of menopausal symptoms, hormone replacement therapy (HRT) with synthetic or natural estrogens (phytoestrogens). The phytoestrogens are natural substances that have similarities with endogenous estrogens, exhibiting higher ability to directly interact with estrogen's beta-receptors, providing a better risk-benefit ratio in their therapeutic use, in comparison to synthetic HRT. Even when considering the advantages of synthetic HRT, many women stop treatment after the first year of use due to irregular bleeding, nausea, weight gain, and a fear of developing breast tumors. Among the main medicinal plants whose effects have been studied in the treatment of menopausal symptoms, are soy (*Glycine max*) and dong quai (*Angelica sinensis*). Several studies with patients have shown that chronic treatment with extracts of these plants is able to cause benefits on menopause symptoms such as improve hot flashes, vaginal dryness, decrease bone fragility and LDL - cholesterol, and also show antioxidative effects without to increase body weight. Thus, this review addressed the benefits and risks of synthetic HRT, as well as the therapeutic efficacy of these phytoestrogens sources in the control of menopausal symptoms.*

Keywords: Hormone replacement therapy. Climacteric. Phytoestrogen. Dong Quai. Angelica sinensis. Soy. Glycine max.

1 INTRODUÇÃO

O climatério é o período da vida que se inicia com o declínio da função ovariana, incluindo a perimenopausa, menopausa e a pós-menopausa, sendo considerado um período de mudanças naturais geralmente acompanhado por algumas consequências na saúde da mulher (TAECHAKRAICHANA et al., 2002). Segundo a Organização Mundial da Saúde (1996), a menopausa é definida como “[...] a fase da vida da mulher em que cessa a capacidade reprodutiva; os ovários deixam de funcionar e a produção de esteróides diminui.” Consequentemente, produzem-se no organismo diversas mudanças fisiológicas, algumas resultantes da cessação da função ovariana, bem como de fenômenos menopáusicos a ela relacionados, e outras em decorrência do processo de envelhecimento. De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil (2008), a faixa etária média em que as mulheres apresentam o início do climatério é entre 48 e 50 anos de idade.

O climatério divide-se em algumas fases que constituem parte de um processo contínuo, englobando a pré-menopausa e a pós-menopausa. A pré-menopausa abrange todo o período de tempo decorrido entre o início do declínio da função ovariana e a menopausa. Nessa fase, os folículos que restam nos ovários se tornam hiporresponsivos aos estímulos das gonadotrofinas hipofisárias (hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH)), os quais, embora apresentem níveis inalterados antes da menopausa, durante essa condição determinam uma produção alterada de inibina, o que implica o aparecimento de ciclos anovulatórios. A pós-menopausa envolve todo o período de tempo após a última menstruação (WHO, 1996).

Existem também algumas formas de menopausa em consequência da cirurgia, como é o caso de histerectomia e ooforectomia. A remoção dos ovários provoca diminuição dramática na produção de estrógenos e os sintomas climatéricos são muito mais fortes e evidentes. Esta menopausa cirúrgica é muito diferente quando comparada à menopausa fisiológica natural, por isso, deve ser tratada de maneira diferente (NORTHRUP, 1997). Para tanto, deve ser feito um diagnóstico clínico embasado em exames laboratoriais, rastreamento mamário, preventivo ginecológico, investigação endometrial, abrangendo, assim, a prevenção de doenças, diminuição de sintomas e o bem-estar psicológico das mulheres climatéricas (BRASIL, 2008).

Os principal estrógeno endógeno sintetizado no organismo da mulher é o β -estradiol. A função primária dos estrógenos é promover a proliferação celular e o crescimento dos tecidos dos órgãos sexuais e outros tecidos relacionados à reprodução, sendo responsáveis em parte por características sexuais secundárias da mulher. Entre as principais funções fisiológicas dos estrógenos, destaca-se a modificação do epitélio vaginal do tipo cuboide para o tipo estratificado (considerado mais resistente a traumas e infecções); a promoção do crescimento das mamas e desenvolvimento da sua aparência externa madura no período da puberdade; a inibição da atividade dos osteoclastos e estimulação da mineralização óssea; o aumento moderado da taxa metabólica corporal; o aumento da deposição de gordura subcutânea nas mamas, glúteos e coxas; e, melhora da textura e vascularização da pele (GUYTON; HALL, 2006).

A carência de estrogênios na mulher climatérica determinará mudanças fisiológicas marcantes em vários sistemas, como fogachos (calor intenso, rubor cutâneo), sensação de dispneia, irritabilidade, fadiga, ansiedade, ocasionalmente diversos estados psicóticos e diminuição da calcificação óssea (GUYTON; HALL, 2006). Essas alterações fisiopatológicas se manifestam por meio de uma sintomatologia precoce (vasomotora, psicológica e genito-urinária) e tardia (cerebral, cutânea, articular, cardiovascular e óssea) (ALTCHECK; DELIGDISCH; KASE, 2003; ANTUNES; MARCELINO; AGUIAR, 2003).

2 METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura e aborda a sintomatologia do climatério, os riscos e os benefícios da terapia de reposição hormonal sintética e os efeitos terapêuticos (com ênfase no tratamento dos sintomas do climatério e da menopausa) dos fitoestrógenos presentes nas seguintes plantas medicinais: Soja (*Glycine max* L.) e Dong Quai (*Angelica sinensis*). Para tanto, foram utilizadas as bases de dados SCIENCEDIRECT, SCIELO e PUBMED, elegendo-se artigos publicados em língua portuguesa ou inglesa, sem restrição de data, com as seguintes palavras-chave:

menopause, climacteric, hormone replacement therapy, beneficial hormone replacement therapy e phytoestrogens, sintomas do climatério, terapia de reposição hormonal sintética, fitoestrógenos, *Glycine max*, soy, soja, *Dong Quai* e *Angelica sinensis*. Foram selecionados os principais artigos abordando a temática proposta neste trabalho.

3 SINTOMATOLOGIA DO CLIMATÉRIO

3.1 SINTOMATOLOGIA PRECOCE DO CLIMATÉRIO

As perturbações vasomotoras, que envolvem sudorese, ondas de calor, rubor, calafrios e palpitações (BRASIL, 2008) atingem cerca de 80% das mulheres menopáusicas e ocorrem em razão de alterações nos níveis dos neurotransmissores cerebrais, provocadas pela diminuição do hormônio estrógeno, fazendo com que ocorra uma perturbação no equilíbrio térmico do corpo. Estas alterações vêm, normalmente, associadas ao aumento da frequência cardíaca e do fluxo sanguíneo periférico (ALTCHECK; DELIGDISCH; KASE, 2003; ANTUNES; MARCELINO; AGUIAR, 2003).

As perturbações psicológicas mais conhecidas envolvem insônia, dificuldade de manter o sono (ALTCHECK; DELIGDISCH; KASE, 2003; ANTUNES; MARCELINO; AGUIAR, 2003), nervosismo, dores de cabeça e irritabilidade. Os estrogênios têm ação moduladora sobre os neurotransmissores cerebrais, principalmente a serotonina, que está relacionada diretamente ao humor (BRASIL, 2008).

Os sintomas genito-urinários, em decorrência da diminuição de estrogênios, envolvem normalmente a atrofia da mucosa vaginal (que diminui os lábios da vagina), secura vaginal (que ocorre em virtude da atrofia das glândulas produtoras de muco da parede vaginal), aumento do pH desta, diminuição da secreção vaginal, e, incontinência urinária (ALTCHECK; DELIGDISCH; KASE, 2003; ANTUNES; MARCELINO; AGUIAR, 2003; BRASIL, 2008; SCHAEFER et al., 1994).

3.2 SINTOMATOLOGIA TARDIA DO CLIMATÉRIO

A diminuição de estrogênio causa perda progressiva do colágeno cutâneo, levando à diminuição da tonicidade em nível da pele, com um aparecimento gradativo de rugas (ANTUNES; MARCELINO; AGUIAR, 2003).

A diminuição do hormônio estrógeno na circulação também contribui para o aumento do LDL – colesterol, e, considerando-se que a pressão arterial tende a aumentar progressivamente com o aumento da idade, mulheres menopáusicas tornam-se um grupo de risco para desenvolver a hipertensão arterial e a hipercolesterolemia, o que aumenta o risco de complicações cardiovasculares (RUSSO, 2001).

Após a menopausa, em consequência principalmente da diminuição de estrógenos, algumas mulheres perdem massa óssea acima de 1% ao ano; entretanto, ao final de cinco anos podem ter perda superior a 25%. Essa carência estrogênica pode persistir até 40 anos após o início da menopausa. Assim, a cessação da função ovariana está diretamente associada a uma intensa perda óssea (ZANESCO; ZAROS, 2009).

3.3 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NATURAL E SINTÉTICA: SEUS RISCOS E BENEFÍCIOS

Como estratégias para controle do impacto do climatério na saúde da mulher, inicialmente podem ser realizadas mudanças na alimentação (BRASIL, 2008) e na frequência da prática de exercícios físicos (JUNIOR; ATHANAZIO, 2007). Entretanto, na maior parte dos casos, além de se realizarem estas mudanças é também necessário incluir a terapia de reposição hormonal (TRH). Na TRH, utilizam-se, normalmente, hormônios estrógenos isoladamente (por exemplo o estradiol, muito comum nesse caso) ou estrógenos associados a progestágenos (por exemplo, a noretisterona ou medroxiprogesterona, entre outros).

A principal indicação da TRH é em razão dos sintomas vasomotores (MARTINS et al., 2009). MacLennan; Lester; Moore (2001) realizaram 21 ensaios clínicos com 2.511 participantes, avaliando a terapia de reposição hormonal com estrógenos isolados ou com progestágeno, e foi observada uma diminuição de 77% na frequência e intensidade dos sintomas vasomotores em comparação ao grupo placebo. De acordo com esses autores, os tratamentos realizados parecem ser efetivos, propiciando às participantes alívio sustentado das ondas de calor e melhora da qualidade de vida.

Em relação à reposição hormonal e aos seus efeitos sobre a pressão arterial, é de grande valia considerar que o estrogênio afeta a vasodilatação, tanto local quanto sistêmica, pois nas paredes das artérias existem receptores de estrogênio, os quais, quando estimulados, provocam vasodilatação. Bassan (1999) relata que existe uma redução no risco de incidência de aterosclerose em mulheres menopáusicas após a terapia de reposição hormonal.

Outro estudo realizado por Genazzani e Gambacciani (1999) demonstrou que mulheres submetidas à suplementação estrogênica após os 60 anos de idade apresentaram boa mineralização óssea, o que corrobora os resultados obtidos por Buttros et al. (2011), demonstrando um efeito benéfico da reposição estrogênica sintética sobre a mineralização óssea.

Existem evidências de que a carência estrogênica pode estar envolvida com o aumento da incidência de patologias como a doença de Alzheimer (BRINTON, 2008). Algumas pesquisas indicam uma melhoria das funções cognitivas, com uso contínuo de estrógenos em mulheres com doença de Alzheimer, sugerindo que o risco de desenvolvimento de Alzheimer é menor em mulheres que fazem a reposição hormonal (GENAZZANI; GAMBACCIANI, 1999). Esse fato pode estar associado aos efeitos neurotróficos e neuroprotetores dos estrógenos, que aumentam a sobrevivência neuronal e melhoram a função mitocondrial.

As vias de sinalização induzidas por estrogênio em neurônios corticais e hipocampus convergem para o aumento da função da mitocôndria com o aumento da glicólise aeróbica, via essencial para a obtenção de energia, e, conseqüentemente, vitalidade neuronal. No entanto, o aumento na produção de ATP produz concomitantemente aumento do estresse oxidativo, o qual é responsável por alterações no conteúdo mitocondrial de cálcio e do potencial de membrana mitocondrial, induzindo à morte celular. Por outro lado, dados de paradigmas experimentais e clínicos investigando o efeito de estrógenos em sistemas saudáveis ou anteriormente submetidos a insultos neurodegenerativos indicam aumento das defesas neurais e capacidade de sobrevivência; esses efeitos parecem ser independentes da interação hormônio-receptor estrogênico (BRINTON, 2008).

Estudos recentes têm sugerido que o estrogênio parece ser eficaz também em aumentar a produção de genes da longevidade, incluindo enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase e a

glutationa peroxidase, reduzindo, assim, o dano oxidativo. A redução pode ser mediada também pela capacidade do estrógeno em diminuir o influxo de cálcio mitocondrial, apresentando, assim, efeito antiapoptótico. Além disso, também demonstra que os estrógenos são capazes de diminuir a apoptose induzida pela proteína beta-amiloide. Dados da literatura indicam que se os neurônios estão saudáveis durante a exposição à terapia estrogênica, sua resposta é benéfica em relação à sobrevivência neuronal e à função neurológica. Por outro lado, se a saúde neurológica está comprometida, a exposição crônica aos estrogênios exacerba a morte neuronal. Esses resultados sugerem um potencial dos estrógenos para a prevenção de doenças neurodegenerativas associadas ao avanço da idade, como a doença de Alzheimer, desde que a TRH estrogênica seja iniciada o mais cedo possível (BRINTON, 2008).

No entanto, mesmo que sejam conhecidos todos os benefícios da terapia de reposição hormonal sintética, muitas mulheres que estão no climatério cessam o tratamento após o primeiro ano de uso, pois é comum a ocorrência de efeitos adversos como sangramentos irregulares, náuseas, cefaleia, retenção hídrica, ganho de peso, além do medo tão comum de que ocorra o câncer de mama (SIEVERT et al., 2008).

O uso frequente desse tipo de medicação como terapia de reposição hormonal começou a ser questionado depois de um estudo realizado pela *Women's Health Initiative* (WHI) em 2002, o qual mostrou números dramáticos relacionados aos efeitos adversos desta terapia, em diversos sistemas do organismo da mulher climatérica, dividindo, assim, as opiniões de especialistas quanto aos riscos e benefícios de tal terapia. O estudo americano *Women's Health Initiative* mostrou que mulheres menopáusicas que recebiam estrogênio e progestina, comparadas àquelas que recebiam placebo, demonstraram risco aumentado de infarto agudo do miocárdio, além do aumento do risco de trombose (MARTINS et al., 2009).

O mercado de medicamentos utilizados para a TRH movimentou uma soma considerável anualmente. Nos Estados Unidos, ela alcançou o *ranking* de segunda medicação mais indicada no ano 2000. Em 2001, a renda obtida com a venda dessas medicações foi de US\$ 2 bilhões. A Agência Norte-Americana de Regulamentação definiu que esta terapia deve ser recomendada apenas para o alívio dos sintomas vasomotores, e nas menores doses possíveis (ROZENFELD, 2004).

4 FITOESTRÓGENOS E SUA RELAÇÃO COM OS ESTRÓGENOS ENDÓGENOS

O aumento da percepção do papel que os alimentos e as plantas desempenham sobre a saúde humana tem levado ao reconhecimento de que alguns componentes dos alimentos possuem importantes atividades biológicas. Os estrógenos não-esteroidais encontrados em plantas (fitoestrógenos) têm sido alvo de diversos estudos que sugerem seu potencial como uma terapia complementar/alternativa visando à redução do risco de desenvolvimento de alguns problemas de saúde ou patologias. Os fitoestrógenos e seus metabólitos possuem potentes atividades hormonais e não hormonais, as quais podem explicar alguns dos efeitos biológicos obtidos com o consumo de dietas ricas em fitoestrógenos (QUEIROZ; NOGUEIRA; SCRAMIN, 2006).

A importância dos estrógenos na regulação homeostática de muitos eventos celulares e bioquímicos é bem ilustrada pelas mudanças patofisiológicas que ocorrem em razão da deficiência de estrógenos. Muitas das principais doenças das populações ocidentais são hormônio-dependentes, e dados epidemiológicos têm mostrado uma forte associação entre sua incidência e a dieta. Entre as

diversas atividades biológicas já demonstradas para os fitoestrógenos está o seu potencial para uso na terapia de reposição hormonal natural, demonstrando benefícios como a minimização de alguns sintomas do climatério, bem como a prevenção de complicações de saúde associadas à menopausa (QUEIROZ; NOGUEIRA; SCRAMIN, 2006).

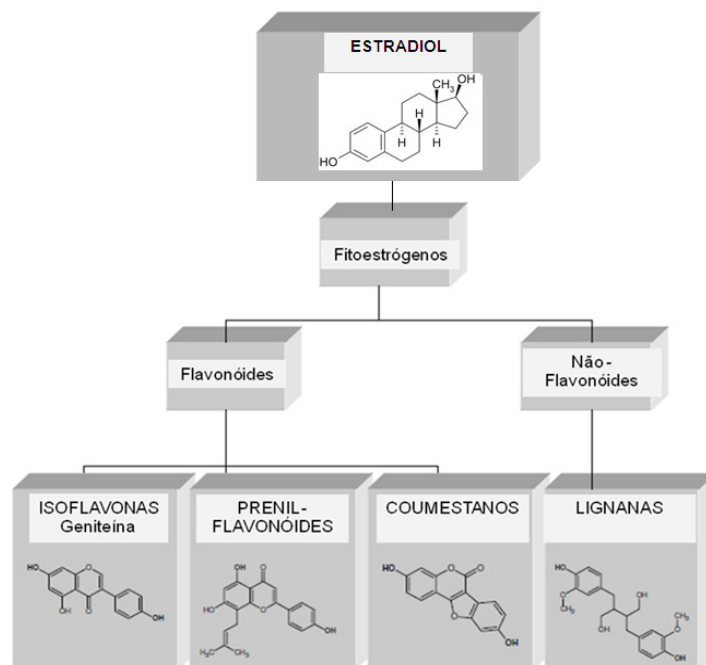
O potencial biológico das moléculas com atividade estrogênica depende da sua afinidade ao tipo de receptor-alvo; os receptores alfaestrogênicos estão presentes nas mamas, no fígado e no útero; os receptores betaestrogênicos estão presentes no trato urogenital, vasos sanguíneos, pulmões e ossos; e os receptores alfa e betaestrogênicos, no sistema nervoso central e nos ovários (ALVES; SILVA, 2003). O tempo de retenção do estradiol no receptor-alvo é maior que o da estrona, assim, um hormônio 12 vezes mais potente que a estrona e 80 vezes mais potente que o estriol (GLAZIER; BOWMAN, 2001).

Os estrógenos e os progestágenos, principais hormônios esteroides ovarianos, apresentam semelhanças estruturais por serem derivados do colesterol (GUYTON; HALL, 2006). Os fitoestrógenos apresentam semelhanças tanto químicas quanto funcionais quando comparados com os estrógenos endógenos Organograma 1; sendo que os fitoestrógenos possuem um anel fenólico em suas estruturas, o que é um requisito essencial para a ligação ao receptor estrogênico. Os fitoestrógenos, por sua vez, apresentam maior capacidade de interagir diretamente com os receptores betaestrogênicos nas células humanas (sendo essa ligação mais estável do que a de outros estrogênios) e de competir com outros estrógenos endógenos (ALVES; SILVA, 2003).

A partir dos fitoestrógenos que foram descobertos e isolados, pode-se classificá-los em algumas classes principais, sendo a mais importante a classe dos flavonoides, a qual é composta de flavonas, isoflavonas e coumestanos. As isoflavonas ou isoflavonoides fazem parte da família dos polifenóis e são denominadas de agliconas. Pertencem a este grupo a daidzeína, genisteína e gliciteína, as quais têm se destacado em virtude do seu grande potencial protetor à saúde humana (QUEIROZ; NOGUEIRA; SCRAMIN, 2006).

A genisteína é um dos principais componentes das isoflavonas; por vasodilatação direta ela produz efeito comparável ao 17β -estradiol. Atua também como um inibidor da oncogênese (inibindo a tirosina quinase – (PTK), o fator de crescimento epidérmico – (EGF-R), as DNA topoisomerasas I e II, a quinase ribossômica S6), inibidor da angiogênese e da diferenciação celular *in vivo*. Além disso, a produção de espécies reativas de oxigênio (radicais livres) e modula o ciclo celular (HAN et al., 2002).

Organograma 1 – Estrutura do estradiol e de diferentes classes de fitoestrógenos



Fonte: adaptado de: Martin et al. (2007, p. 267).

4.1 BENEFÍCIOS TERAPÊUTICOS DA SOJA (GLYCINE MAX L.) NO TRATAMENTO DE SINTOMAS DO CLIMATÉRIO

Em relação às principais espécies vegetais que possuem fito-hormônios, a soja, sem dúvida, é o composto mais estudado em termos de pesquisas científicas. É uma planta originária da China, que em razão de sua facilidade de cultivo está disseminada em todo o mundo, possuindo alto poder alimentício. As pesquisas relacionadas aos efeitos da soja em mulheres no climatério originaram-se em decorrência de estudos populacionais, os quais demonstravam baixo índice de manifestações de sintomas do climatério em mulheres chinesas e japonesas, em consequência da maior ingestão diária de cereais (contendo grande quantidade de fitoestrógenos). Isso contrasta com o que se observava nas mulheres ocidentais, em que existe uma maior ingestão de carne vermelha e uma dieta bem diferente da oriental (ADLERCREUTZ et al., 1991; ALVES; SILVA, 2003).

As substâncias ativas mais importantes presentes na soja são as isoflavonas genisteína, daidzeína e gliciteína, além de óleos essenciais (ALVES; SILVA, 2003; GENOVESE et al., 2003). Grande parte da proteína de soja que é utilizada pela indústria de alimentos contém isoflavonas em concentrações variadas. Por exemplo, as maiores concentrações dos compostos das isoflavonas, como a genisteína e a daidzeína, no Brasil, foram observadas no Rio Grande do Sul em decorrência do clima (PANIZZI; SIMÃO; KIKUCHI, 2003).

Diversos estudos realizados na últimas duas décadas têm demonstrado efeitos biológicos da soja no organismo humano. Um estudo que foi desenvolvido por seis meses no Brasil, com 79 pacientes do Setor de Climatério do Departamento de Ginecologia da UNIFESP, demonstrou que os fogachos nas mulheres menopausadas podem ser aliviados com a ingestão diária de 120 mg de

isoflavona de soja, além de melhorar a qualidade de vida das mulheres, sem interferir no peso e sem maior predisposição ao desenvolvimento de um câncer (KAARI et al., 2006).

Entre as maiores queixas das mulheres menopáusicas, a ocorrência de modificações na mucosa vaginal é uma das mais frequentes, pois o climatério torna essa região menos lubrificada, provocando uma grande dificuldade na relação sexual com o parceiro e um desconforto diário. Em razão disso, Carmignani (2009) realizou um estudo abrangendo 60 mulheres, na Universidade Federal de Campinas; esse grupo foi dividido em três, em que um grupo ingeria duas doses de isoflavona de soja por dia, o outro grupo administrava terapia sintética de baixa dosagem e o outro usava placebo. Após quatro meses, foi observada significativa melhora na secura vaginal naquelas que administraram a terapia sintética e naquelas que ingeriram isoflavonas de soja, enquanto o grupo placebo não apresentou melhora.

Em relação à incidência de complicações ósseas, como a osteoporose, em mulheres pós-menopáusicas japonesas os números são menores do que nas mulheres ocidentais (COOPER; CAMPION; MELTON, 1992). De acordo com estudos de Komm et al. (1988), o estrogênio pode agir diretamente sobre os osteoblastos em virtude de um mecanismo mediado por receptores, e, assim, modular a matriz extracelular e diversas proteínas envolvidas na manutenção da mineralização óssea, limitando a reabsorção. Nesse sentido, a ipriflavona, um produto sintético com estrutura semelhante às isoflavonas naturais da soja, tem sido utilizado clinicamente para a prevenção de osteoporose, exercendo forte ação preventiva contra a perda de massa óssea, e é aparentemente isento de efeitos adversos significativos (ALVES; SILVA, 2003).

Adicionalmente, a soja também apresenta intervenção nos níveis circulantes de alguns lipídeos plasmáticos. Um estudo realizado com 156 homens e mulheres saudáveis, os quais administravam 25 g (podendo conter 3, 27, 37 ou 62 mg de isoflavonas) de proteína isolada de soja por dia, demonstrou que a administração da proteína de soja proporcionou uma redução nas concentrações de colesterol total ou LDL – colesterol, sem afetar os triglicérides ou lipoproteínas de alta densidade (HDL – colesterol) (CROUSE et al., 1999). Resultados obtidos por Nahás et al. (2003) corroboram os resultados de Crouse et al. (1999), em estudo realizado com 50 mulheres na menopausa, divididas em dois grupos (o primeiro recebia 60 mg de soja diariamente e o segundo recebia placebo); observou-se que a administração crônica de gérmen da soja induziu efeitos benéficos sobre os sintomas climatéricos e principalmente sobre o perfil lipídico.

A atividade antioxidante contempla mais uma ação biológica dos fitoestrógenos da soja. Diversos estudos, principalmente com animais, utilizando a administração crônica de isoflavonas de soja têm demonstrado que essa dieta tem efeitos benéficos sobre regiões do cérebro envolvidas na aprendizagem, ansiedade e memória (LEPHART et al., 2002).

Em modelos clássicos de câncer de mama induzido em ratas, a dieta contendo proteína de soja apresentou atividade significativa na redução do tumor; tal efeito foi cessado quando as isoflavonas de soja da dieta foram removidas (BARNES et al., 1990).

Para a devida ação terapêutica, os preparados de soja devem apresentar no mínimo 1,5% de isoflavonas; as dosagens preconizadas variam entre 40 e 160 mg por dia, devendo ser divididas de duas a três vezes ao dia (ALVES; SILVA, 2003).

4.1.1 Benefícios terapêuticos do Dong Quai (*Angelica sinensis*) no tratamento de sintomas do climatério

“Ginseng feminino”, como também é conhecida na China, a *Angelica sinensis* (Dong Quai) é frequentemente utilizada (sua raiz) na medicina tradicional chinesa e em outros continentes por possuir componentes esteroides, cumarinas, minerais, flavonoides e frutose, além do Z-ligustilide, um componente lipofílico que confere à *Angelica sinensis* grande parte de sua ação (CHAO; LIN, 2011).

Segundo estudo realizado por Hirata et al. (1997) com 71 mulheres pós-menopáusicas, as quais sofriam fortes ondas de calor, e receberam 4,5 g ao dia de um extrato padronizado aquoso da planta durante 24 semanas, a *Angelica sinensis* administrada isoladamente não demonstrou efeito superior ao placebo, o que sugere que quando administrada isoladamente não apresenta eficácia no tratamento de sintomas da menopausa, como os fogachos. No entanto, de acordo com Kupfersztain et al. (2003), quando administrada concomitantemente com determinadas plantas estrogênicas, ela se torna útil na redução das ondas de calor. Em um estudo realizado por 12 semanas com 55 mulheres pós-menopáusicas, as quais foram divididas em dois grupos, as que receberam extrato de *Angelica sinensis* com extrato de camomila (*Matricaria chamomilla* L.) (cinco comprimidos mastigáveis por dia), e outras que receberam placebo, foi observada uma redução amplamente significativa em número e intensidade das ondas de calor, bem como da ocorrência da fadiga no grupo que recebeu os extratos das plantas.

A atividade protetora contra neurodegeneração também contempla uma das características da planta em questão. O componente Z-ligustilide inibe o fator de necrose tumoral, o qual contribui para a neurotoxicidade induzida em ratos, isto é, reduz o dano oxidativo (KUANG et al., 2009).

Indivíduos com excesso de tecido adiposo no corpo podem desenvolver resistência à insulina e aumentar o risco de *diabetes mellitus* tipo 2 e outras doenças cardiovasculares. Um estudo avaliou os efeitos dessa planta em relação à sua habilidade em estimular a transcrição de apolipoproteína A-IV em culturas de enterócitos, bem como sua capacidade de reduzir a formação de triglicérides. Este estudo comprovou que o extrato etanólico a 95% de *Angelica sinensis* pode diminuir o acúmulo de gordura nos adipócitos e diminuir os níveis de triglicérides (GUO et al., 2009). Adicionalmente, extratos dessa planta prolongam o efeito refratário nas células miocárdicas, permitindo uma boa sincronização dos batimentos cardíacos (CHANG; BUT, 1987), além de causar vasodilatação da artéria coronária, aumentando o fluxo de sangue coronariano e reduzindo a frequência respiratória (HUANG, 1999). Nesse sentido, o mecanismo de ação principal proposto tem sido o de inibição das espécies reativas de oxigênio e o aumento da ação do óxido nítrico endotelial, aumentando a capacidade antioxidante (HOU; ZHAO; YANG, 2004).

Para que se efetue a ação terapêutica da *Angelica sinensis*, deve-se administrar o extrato padronizado da planta, contendo ligustilide a 1%; a dosagem indicada é de 1200 mg por dia do extrato, divididas em duas vezes ao dia (ALVES; SILVA, 2003).

5 CONCLUSÃO

Diversos estudos científicos têm demonstrado que a reposição hormonal com isoflavonas de soja e extratos de *Angelica sinensis* tem sido eficaz no tratamento de muitos sintomas do climatério/menopausa, como a diminuição da ocorrência das ondas de calor e sintomas psíquicos, melhora na lubrificação vaginal, proteção óssea, cardiovascular e neural.

No entanto, devem ser conduzidos novos ensaios clínicos com grande número de participantes, permitindo uma avaliação crítica e prática, que demonstre com segurança que essa terapêutica traz mais benefícios à mulher climatérica, em comparação à terapia de reposição hormonal sintética.

Por outro lado, também se mostra urgente um consenso a respeito da terapia de reposição hormonal sintética, baseado em uma reavaliação quanto aos seus reais riscos e benefícios; somente assim será possível garantir amplos benefícios terapêuticos na prevenção e tratamento dos sintomas do climatério e pós-menopausa, proporcionando às mulheres no climatério/menopausa uma melhor qualidade de vida e um tratamento seguro, eficaz e com o mínimo de efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

ADLERCREUTZ, H. et al. Urinary excretion of lignans and isoflavonoid phytoestrogens in Japanese men and women consuming a traditional Japanese diet. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 54, p. 1093-1100, 1991.

ALTCHECK, A.; DELIGDISCH, L.; KASE, N. G. Diagnosis and Management of Ovarian Disorders. 2 ed. London: Elsevier Inc., 2003. 600 p.

ALVES, D. L.; SILVA, C. R. **Fito-hormônios. Abordagem natural da terapia hormonal.** 1. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. 105 p.

ANTUNES, S.; MARCELINO, O.; AGUIAR, T. Fisiopatologia da menopausa. **Rev. Port. Clin. Geral.** v. 19, p. 353-357, 2003.

BARNES, S. et al. Soybeans inhibit mammary tumors in models of breast cancer. **Prog. Clin. Biol. Res.**, v. 347, p. 239-253, 1990.

BASSAN, R. Cardiovascular Changes and Cardiac Morbidity of Menopause. Effects of Hormone Replacement Therapy. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 72, n. 1, p. 85-98, 1999.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa.**, v. 1, n. 9, p. 1-192, 2008.

BRINTON, R. D. Estrogen Regulation of Glucose Metabolism and Mitochondrial Function: Therapeutic Implications for Prevention of Alzheimer's Disease. **Adv. Drug. Deliv. Rev.**, v. 60, n. 13-14, p. 1504-1511, 2008.

BUTTROS, D.A. et al. Risk factors for osteoporosis in postmenopausal women from southeast Brazilian. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v. 33, n. 6, p. 295-302, 2011.

CARMIGNANI, L. Fitoestrogênios como alimento funcional no tratamento da síndrome climatérica: ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado. Dissertação de mestrado. Resumo de Tese. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 31, n. 7, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-72032009000700011&script=sci_arttext>. Acesso em: 10 out. 2011.

- CHANG, H. M.; BUT, P. P. **Pharmacology and Application of Chinese Material Medica**. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltda., 1987. v. 1. 773 p. Disponível em: <<http://books.google.com.br/books?id=DyIlwre-TUUC&lpg=PP1&hl=pt-BR&pg=PP1#v=twopage&q&f=false>>. Acesso em: 12 set. 2011.
- CHAO, W. W.; LIN, B. F. Bioactivities of major constituents isolated from *Angelica sinensis* (Danggui). **Chin Med.**, v. 6, n. 29, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170324/pdf/1749-8546-6-29.pdf>>. Acesso em: 12 out. 2011.
- COOPER, C.; CAMPION, G.; MELTON, L. J. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. **Osteoporos. Int.**, v. 2, n. 6, p. 285-289, 1992.
- CROUSE, J. R. et al. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentration of lipids and lipoproteins. **Arch. Intern. Med.**, v. 159, n. 17, p. 2070-2076, 1999.
- GENAZZANI, A. R.; GAMBACCIANI, M. Hormone replacement therapy: the perspectives for the 21st Century. **Journal of the climacteric & postmenopause.**, v. 32, n. 1, p. 11-17, 1999.
- GENOVESE, M. I. et al. Avaliação do teor de isoflavonas de “suplementos nutricionais à base de soja”. **Rev. Bras. Ciên. Farm.**, v. 39, n. 2, p. 159-167, 2003.
- GLAZIER, M. G.; BOWMAN, M. A. A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. **Arch. Intern. Med.**, v. 161, n. 9, p. 1161-1172, 2001.
- GUO, A. J. et al. Stimulation of apolipoprotein A-IV expression in Caco-2/TC7 enterocytes and reduction of triglyceride formation in 3T3-L1 adipocytes by potential anti-obesity Chinese herbal medicines. **Chinese Medicine.**, v. 4, n. 1, p. 5-12, 2009.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 1264 p.
- HAN, K. K. et al. Efeitos dos Fitoestrogênios sobre alguns Parâmetros Clínicos e Laboratoriais no Climatério. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 24, n. 8, p. 547-552, 2002.
- HIRATA, J. D. et al. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebo-controlled trial. **Fertil Steril**, v. 68, n. 6, p. 981-986, 1997.
- HOU, Y. Z.; ZHAO, G. R.; YANG, J. Protective effect of *Ligusticum chuanxiong* and *Angelica sinensis* on endothelial cell damage induced by hydrogen peroxide. **Life Sci.**, v. 75, n. 14, p. 1175-1186, 2004.
- HUANG, K. C. **The Pharmacology of Chinese Herbs**. 2. ed. New York: CRC Press, 1999. 512 p.
- JUNIOR, N. L. C. A.; ATHANAZIO, D. A. Terapia de reposição hormonal e o câncer do endométrio. **Cad. Saúde Pública.**, v. 23, n. 11, p. 2613-2622, 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.

KOMM, B. S. et al. Estrogen binding, receptor mRNA, and biological response in osteoblast-like osteocarcinoma cells. **Science**, v. 241, n. 4861, p. 81-84, 1988.

KUANG, X. et al. Protective effect of Z-ligustilide against amyloid β -induced neurotoxicity is associated with decreased pro-inflammatory markers in rat brains. **Pharmacol Biochem Behav.**, v. 92, n. 4, p. 635-641, 2009.

KUPFERSZTAIN, C. et al. The immediate effect of natural plant extract. *Angelica sinensis* and *Matricaria chamomilla* (Climex) for the treatment of hot flushes during menopause. A preliminary report. **Clin. Exp. Obstet. Gynecol.** v. 30, n. 4, p. 203-206, 2003.

LEPHART, E. D. et al. Neurobehavioral effects of dietary soy phytoestrogens. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 24, n. 1, p. 5-16, 2002.

MACLENNAN, A.; LESTER, S.; MOORE, V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: a systematic review. **Climacteric**, v. 4, n. 1, p. 58-74, 2001.

_____. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: a systematic review. **Deliv Rev.**, v. 60, n. 13-14, p. 1504-1511, 2008.

MARTIN, J. H. et al. Does an apple a day keep the doctor away because a phytoestrogen a day keeps the virus at bay? A review of the anti-viral properties of phytoestrogens. **Phytochemistry**, v. 68, n. 3, p. 266-274, 2007.

MARTINS, M. A .D. et al. Qualidade de vida em mulheres na pós-menopausa, usuárias e não usuárias de terapia hormonal. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 31, n. 4, p. 196-202, 2009.

NAHÁS, E. A. P. et al. Efeitos da Isoflavona sobre os Sintomas Climatéricos e o Perfil Lipídico na Mulher em Menopausa. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 25, n. 5, p. 337-343, 2003.

NORTHRUP, C. M. D. **Menopause. Complementary and alternative therapies in primary care.**, v. 24, n. 4, p. 921-948, 1997.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Investigaciones sobre la menopausia em los años noventa.** Genebra, 1996. (Série de Informes Técnicos, nº 866).

PANIZZI, M. C. C.; SIMÃO, A. S.; KIKUCHI, A. Efeitos de genótipos, ambientes e de tratamentos hidrotérmicos na concentração de isoflavonas agliconas em grãos de soja. **Pesq. Agropec. Bras.**, v. 34, n. 10, p. 897-902, 2003.

QUEIROZ, S. C. N.; NOGUEIRA, R. T., SCRAMIN, S. **Importância dos fitoestrógenos, presentes na soja para a saúde humana.** Jaguariúna: Embrapa, 2006. Disponível em: <http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/recursos/Queiroz_Nogueira_Scramin_importanciaID-5nX98pWTxk.pdf> Acesso em: 10 nov. 2011.

ROZENFELD, S. Mais evidências contra Terapia de Reposição Hormonal na menopausa. **Cad. Saúde Pública.**, v. 20, n. 5, p. 1138-1139, 2004.

RUSSO, L. A. T. Osteoporose Pós-Menopausa: Opções Terapêuticas. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 45, n. 4, p. 401-406, 2001.

SCHAEFER, E. J. et al. Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. **J Lipid. Res.**, v. 35, n. 5, p. 779-792, 1994.

SIEVERT, L. L. et al. The medical management of menopause: A four-country comparison of urban care. *Maturitas*. **Journal of the climacteric & postmenopause.**, v. 59, n. 1, p. 7-21, 2008.

TAECHAKRAICHANA, N. et al. Climacteric: concept, consequence and care. **J. Med. Assoc. Thai.**, v. 85, n. 1, p. 1-15, 2002.

WHO Scientific group. Research on the menopause in the 1990s. Geneva: World Health Organization, **A report of the WHO Scientific Group.**, v. 866, p. 1-79, 1996.

ZANESCO, A.; ZAROS, P.R. Exercício físico e menopausa. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 31, n. 5, p. 254-261, 2009.

Recebido em 22 de fevereiro de 2012

Aceito em 23 de maio de 2012