

**O USO DE ISOFLAVONAS NA PREVENÇÃO E/OU TRATAMENTO DA  
OSTEOPOROSE EM MULHERES NA MENOPAUSA****THE ISOFLAVONES IN THE PREVENTION OR TREATMENT OF  
OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN**

LORENA MARTINS RODRIGUES. Acadêmica do Curso de Pós-Graduação em  
Farmacologia Clínica da Faculdade INGÁ

ROGÉRIO TIYO. Professor Coordenador do Curso de Farmacologia Clínica na Faculdade  
INGÁ.

TANIA MARA ANTONELLI USHIROBIRA. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UEM,  
Professora do Curso de Farmácia da UNINGÁ.

**Endereço para correspondência:** Rua Ataulfo Alves, 245, CEP: 87240-000 Terra Boa,  
Paraná, Brasil. [lorenanika@yahoo.com.br](mailto:lorenanika@yahoo.com.br)

**RESUMO**

O esqueleto humano sofre um processo contínuo de remodelagem durante toda a vida, como reabsorção e deposição óssea. Com o avanço da idade há um aumento da possibilidade de deterioração da microarquitetura do tecido ósseo e diminuição da densidade mineral óssea, levando a fisiopatologia conhecida por osteoporose, uma doença crônica, degenerativa e progressiva. O sexo feminino é o que mais desenvolve quadros de osteoporose, sendo a menopausa o fator de risco. Diversos estudos têm sido realizados com as isoflavonas (fitoestrógenos), com o objetivo de demonstrar a eficácia dessa classe de compostos na terapia de reposição hormonal, em auxílio ao tratamento da osteoporose. Dessa forma, esse trabalho objetivou realizar uma revisão e análise da literatura sobre o uso dessas substâncias ativas na terapêutica. As pesquisas científicas demonstraram ser as isoflavonas substâncias químicas com propriedades agonistas e antagonistas dos estrógenos, e quando utilizadas em indivíduos com osteoporose ela mantém uma ação estrogênica positiva no metabolismo ósseo, sugerindo ainda ser os osteoblastos e osteoclastos as células alvo para a sua ação. Entretanto, novos estudos devem ser realizados, pois uma vez elucidados os fatores e mecanismos pelos quais as isoflavonas atuam, elas poderão ser prescritas pelos médicos e utilizadas pela população com segurança.

**PALAVRAS-CHAVE:** Osteoporose. Isoflavonas. Fitoestrógenos.

**ABSTRACT**

The human skeleton suffers a continuous remodeling process during all the life, like the reabsorption and reposition bone. With the advanced age there is the possibility of a deterioration and decreased mineral bone density, taking the fisiopathology known osteoporosis, a chronic disease, degenerative and progressive. The female sex is the one who develops more osteoporosis cases, been the menopause a factor of risk for this disease. A lot of study have been doing with the isoflavones (phytoestrogens), with the objective of to demonstrate the efficacy of this composed class on the reposition hormone therapy, that

auxiliary in the treatment of the osteoporosis. The main purpose of this work was to do a review and a literature's analyze about the use of this substances in the therapeutic. The scientific researches showed be the isoflavones, quimics substances with the bad and good properties of the estrogens, and when used in people with osteoporosis, it maintains a good estrogenic action on the bone's metabolism, yet proposing to be the osteoblasts and osteoclasts the targeted cell for its action. However, new study should be performed, because, one time clear the facts and the mechanisms for that the isoflavones acting, its will can be write for the doctors and utilized for the population with secure.

**KEYWORDS:** Osteoporosis. Isoflavones. Phytoestrogens.

## INTRODUÇÃO

A osteoporose é considerada um grave problema de saúde pública em todas as partes do mundo, sendo uma das mais importantes doenças associadas ao envelhecimento, acometendo, principalmente as mulheres, na pós-menopausa (MARTINI *et al.*, 2009).

É uma doença esquelética sistêmica caracterizada, por uma desordem metabólica que ocorre na reabsorção óssea até a deposição óssea, que leva a deterioração da micro-arquitetura óssea (MARTYNETZ *et al.*, 2010).

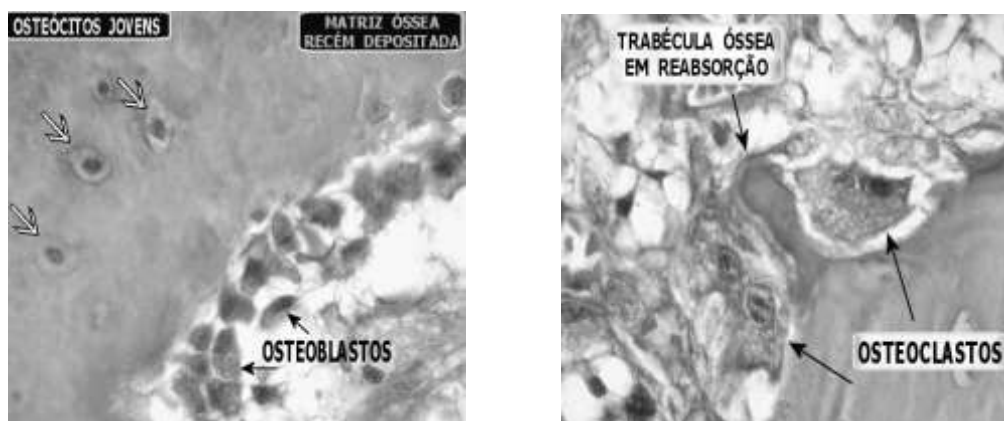
Durante toda a infância e primeiros anos da vida adulta, a massa óssea do indivíduo, principalmente da mulher, aumenta muito, atingindo um pico por volta dos 25 a 30 anos. Após a menopausa, devido à redução do hormônio estrógeno, algumas mulheres passam a perder massa óssea acima de 1% ao ano, sendo que algumas chegam a perder 5%. No final de cinco anos, diante deste contexto, pode-se então caracterizar um quadro de osteoporose pós-menopausa (RUSSO, 2001). Esta diminuição do estrógeno é o fator determinante e responsável pela gênese da osteoporose após a menopausa. Com a diminuição da secreção de estrógenos na menopausa, tem-se como consequência maior atividade metabólica óssea, ou seja, maior ritmo na remodelação óssea (BANDEIRA *et al.*, 2000). Assim, a osteoporose instalada na menopausa é de extrema relevância para a área da saúde, posto que constitui uma das doenças metabólicas ósseas mais comuns e com efeitos significativos sobre os portadores.

O esqueleto humano sofre um processo contínuo de remodelagem durante toda a vida, como reabsorção óssea e deposição do novo osso, ou seja, o organismo está fazendo e desfazendo ossos constantemente (HOSPITAL SANTA LÚCIA, *online*, 2006).

O tecido ósseo é formado a partir de células (osteoblastos e osteoclastos), minerais (cálcio e fósforo) e matriz orgânica (proteínas colágenas e não-colágenas) (Figura 1). Os osteoblastos são responsáveis por fazer a síntese e mineralização da matriz orgânica protéica, enquanto que os osteoclastos promovem a reabsorção óssea, mantendo assim uma constante remodelação tecidual (Figura 2) (CAMPOS *et al.*, 2003).

Os osteócitos são células ósseas responsáveis pela formação do colágeno, e este por sua vez, é responsável por dar sustentação aos ossos. Já os canais que interligam os osteócitos, têm por finalidade permitir que o cálcio, que é essencial para a formação óssea, saia do sangue e ajude então na formação do osso (Figura 2) (HOSPITAL SANTA LÚCIA, *online*, 2006).

O osso é, dessa forma, um tecido metabolicamente ativo que está em constante renovação, mantendo assim sua integridade estrutural e a homeostasia mineral, sendo que ambas dependem do equilíbrio entre os processos anabólicos (aposição - formação do novo osso, que é promovida pelos osteoblastos), e catabólicos (reabsorção do osso velho, promovida pelos osteoclastos), onde a perda desse equilíbrio altera a matriz e a mineralização óssea (RIBEIRO *et al.*, 2003), resultando em uma diminuição da massa óssea, com conseqüente aumento da fragilidade óssea e maior suscetibilidade às fraturas, caracterizando, um quadro clínico de osteoporose (SCHEIBEL *et al.*, 2009).



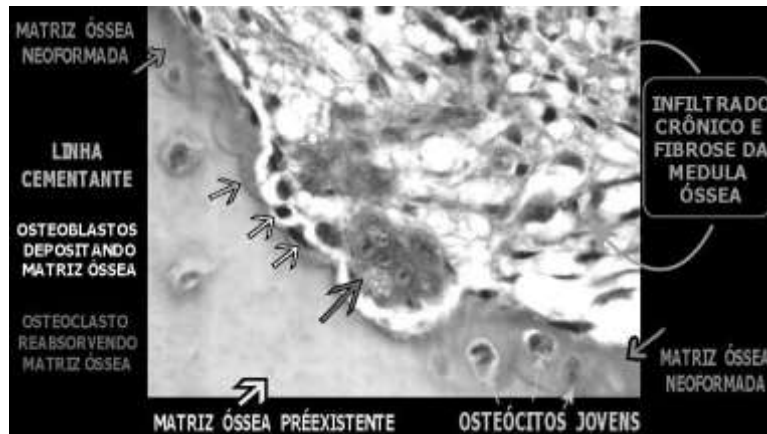
**Figura 1.** Células do metabolismo ósseo: osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Fonte: (UNICAMP, *online*, 2007).

Na osteoporose a atividade osteoblástica no osso costuma estar abaixo do normal, e como conseqüência, a taxa de deposição de osteóide encontra-se deprimida, ocasionando assim, uma diminuição óssea pelo excesso da atividade osteoclástica (GUYTON & HALL, 2006), ou seja, um aumento desproporcional da reabsorção óssea, por suprimir o controle inibitório sobre osteoclastos, ocorrendo, portanto, um desequilíbrio no remodelamento ósseo.

Desta forma, o organismo não consegue fazer o remodelamento ósseo na mesma proporção que ocorre reabsorção, com isso, a formação óssea é mais lenta, com menos colágeno porque o osso com osteoporose apresenta células ósseas defeituosas, o que faz com que os ossos então fiquem porosos como uma esponja, ou seja, a quantidade de massa óssea diminui consideravelmente, tornando os ossos esburacados e enfraquecidos (HOSPITAL SANTA LÚCIA, *online*, 2006), tornando-se menos capaz de resistir à compressão e à torção, o que aumenta a incidência de fraturas (Fig. 4) (CARVALHO *et al.*, 2001).

Este processo durante a menopausa é aumentado, pois a mulher apresenta ausência do hormônio feminino, ou seja, os níveis de estrógeno caem bruscamente e esta diminuição da secreção de estrógenos na menopausa, tem-se como conseqüência maior atividade metabólica óssea, ou seja, maior ritmo na remodelação óssea (BANDEIRA *et al.*, 2000), além dos ossos passarem a incorporarem menos cálcio (mineral fundamental na formação do osso).

O remodelamento ósseo é um processo finamente regulado, que envolve o acoplamento da atividade dos osteoblastos, e dos osteoclastos. Esse acoplamento é determinado por uma constante troca de sinais entre estas células. Onde que este processo ocorre em pequenas unidades de células chamadas de unidades de remodelamento ósseo (BRU), que são observadas em vários sítios das superfícies ósseas quiescentes. Em resposta a um estímulo de reabsorção, as células de superfície se retraem e expõem a superfície celular; ao mesmo tempo, ocorre a diferenciação, ativação e migração dos osteoclastos aos sítios de reabsorção (superfície exposta). Os osteoclastos reabsorvem o osso velho e formam, assim, uma lacuna, denominada de lacuna de *Howship*. Finalmente, os osteoblastos ocupam o sítio de reabsorção e sintetizam a matriz extracelular (osteóide) que, após um período de amadurecimento (aproximadamente 10 dias), será mineralizada. Ao final de cada ciclo de remodelamento, a quiescência é restaurada. O produto final do remodelamento ósseo é a manutenção da integridade do esqueleto humano (Figura 2) (GOUVEIA, 2004).



**Figura 2:** Remodelação óssea. Fonte: (UNICAMP, *online*, 2007).

A estrutura assim organizada e formada é chamada de unidade multicelular básica (UMB). Esta unidade é composta por osteoclastos aderidos, que tem por função reabsorver o osso antigo (acidificação e digestão proteolítica), e por osteoblastos que preenchem a lacuna escavada com uma matriz protéica (osteóide), e que, posteriormente, é mineralizado. Para que haja equilíbrio neste processo, é importante que todos os componentes celulares da UMB mantenham uma relação espacial e temporal bem equilibrada. Assim, a quantidade de osso reabsorvido e formado a cada ciclo será a mesma (BORBA & LAZARETTI-CASTRO, 1999).

Este processo, por sua vez, para ocorrer, é regulado por diversos fatores, como: mecanismos regulatórios intracelulares, fatores locais e externos (que atuam nas linhagens de células osteoblásticas e ou osteoclasticas, na qual exercem os seus efeitos na proliferação de células indiferenciadas e no recrutamento), por uma variedade de hormônios sistêmicos e por diferenciação celular e/ou ativação celular. Entretanto, qualquer alteração durante esse processo pode, então, resultar em diferentes distúrbios ao organismo, entre eles a osteoporose (GOUVEIA, 2004). Com a idade, observa-se que ocorre um desacoplamento destes processos, e a reabsorção passa então a superar a formação óssea. E isso, pode estar ligado a uma deficiente formação e/ou a uma atividade aumentada dos osteoclastos (RAMALHO & LAZARETTI-CASTRO, 1999).

Existem diversos fatores que interferem na formação óssea e que predisõem o indivíduo a osteoporose: **fatores intrínsecos** que inclui fatores hereditários (história familiar), raça, sexo e fatores hormonais (fator de crescimento dependente de insulina I, hormônio de crescimento, estrógeno e testosterona); **fatores extrínsecos**, que dizem respeito, ao uso de medicamentos para tratamento de doenças crônicas e a própria doença em si, fatores mecânicos, aspecto nutricional do indivíduo (CAMPOS et al, 2003), (baixa ingestão de nutrientes ricos em cálcio e vitaminas, por exemplo), hábitos como consumo excessivo de álcool, cafeína e tabagismo, presença de peso inadequado para a idade (obesidade), baixa estatura, massa muscular pouco desenvolvida, os que se exercitam em excesso ou são sedentários (faz pouca ou nenhuma atividade física), pouca exposição ao sol (FROES *et al.*, 2002), e os fatores ginecológicos representados pela menopausa precoce sem reposição hormonal, primeira menstruação tardia, retirada cirúrgica de ovários sem reposição hormonal e do útero parcial, ligadura das trompas (KEISERMAN, 2001).

Todos esses fatores predisõem o indivíduo à osteoporose por induzirem para um menor pico de massa óssea ou perda excessiva e/ou baixa produção óssea. Diante disto, a identificação precoce dos pacientes de risco para osteoporose é de grande importância clínica (KURZER & XU, 1997).

A osteoporose constitui um problema de relevância clínica e social, com sérias conseqüências clínicas ao paciente, onde a mais freqüente é a dor lombar (PINHEIRO *et al.*, 2010), que pode resultar em grande impacto no desenvolvimento das atividades do dia-a-dia, influenciando desta forma no bem-estar e na qualidade de vida relacionada à saúde. Freqüentemente os pacientes apresentam certas limitações para exercer, normalmente, suas atividades profissionais, sociais e de lazer (ARANHA *et al.*, 2006).

A osteoporose é uma doença que progride lentamente e raramente apresenta sintomas. Sendo assim, é necessário que sejam feitos exames para diagnosticar a doença e iniciar o tratamento. Caso contrario, algumas conseqüências graves podem ocorrer em pessoas idosas (LEITE *et al.*, 2008), como: (1) fraturas de vértebras lombares, que pode resultar no desenvolvimento da chamada "corcunda de viúva", que é uma deformação que pode levar à diminuição de tamanho do doente. (2) fratura dos pulsos, por ser um ponto de apoio, e devido ao fato do osso estar sensível e apresentar pouca estrutura para sustentar o peso do corpo quando o idoso cai. (3) fratura da bacia, local de difícil cicatrização e que pode resultar em invalidez. Estudos mostram que em torno de 50% dos pacientes que fraturam o quadril não conseguem mais andar sozinhos. (4) outro ponto de fratura, também muito comum entre os que desenvolvem a doença, é a de fêmur, e geralmente a recuperação costuma ser lenta (Figura 3) (HOSPITAL SANTA LÚCIA, *online*, 2006).



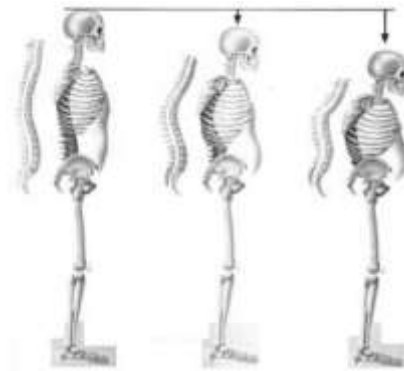
**Figura 3:** Esquema de fraturas mais comuns ocorridas entre os idosos. Fonte: HOSPITAL SANTA LUCIA, *online*, 2006.

O diagnóstico clínico da osteoporose é baseado na presença de fraturas por baixo impacto em um ou mais sítios esqueléticos. No entanto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) define osteoporose a partir dos valores obtidos na densitometria óssea, mesmo na ausência de fraturas (CASTRO *et al.*, 2000).

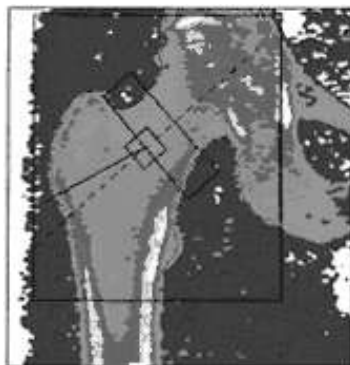
A densitometria óssea é o método mais difundido para a realização do diagnóstico da osteoporose (STEINER *et al.*, 2008), o qual permite a quantificação precisa e exata da massa óssea. A partir dela, foram estabelecidos padrões de normalidade que são distintos para as diferentes raças (LEWIN *et al.*, 1997).

A densitometria óssea utiliza dupla fonte de RX, a qual mede a quantidade de mineral ósseo (gramas de cálcio por  $\text{cm}^2$ ) nas áreas mais propensas a fraturas osteoporóticas (LOPES *et al.*, 2008), como, por exemplo: coluna lombar e fêmur proximal (colo - Figura 5 - trocânter e fêmur total). Mediante a comparação da densidade óssea do paciente, com os valores do pico de massa óssea para o mesmo sexo (T-escore), consideram-se pacientes osteoporóticos aqueles que, têm uma DMO abaixo de -2,5 desvios-padrão (T-score) comparado com a massa óssea de adultos jovens (LOPES; FARIAS, 2006).

A perda óssea, as pequenas fraturas e a compressão na coluna vertebral, levam à aparência encurvada e corcunda que é característico do avanço da osteoporose nos idosos (Figura 4) (SILVERTHORN, 2003).



**Figura 4.** Deformidade progressiva da coluna vertebral, com diminuição da altura da pessoa, devido ao achatamento progressivo das vértebras. Fonte: INSTITUTO DE REUMATOLOGIA E ENDOCRINOLOGIA DE MATO GROSSO, *online*, 2007.



**Figura 5.** Imagem de uma densitometria óssea de colo de fêmur. Fonte: RAMOS, *online*, 2007

Estudos epidemiológicos demonstraram que a redução de 1 desvio-padrão (ou 1U T-score) aumenta em duas vezes o risco de desenvolvimento de uma fratura. Além disso, considera-se osteoporose grave uma densidade menor que -2,5 DP associada à fratura. A densidade óssea também é comparada com os valores esperados para população do mesmo sexo, idade, índice de massa corpórea ou etnia (Z-escore). Esses dados fornecem bases teóricas para a utilização de medicamentos que, ao aumentarem a DMO, reduzam, assim, o risco de fraturas por osteoporose (RUSSO, 2001).

Durante os últimos 20 anos, algumas técnicas de imagem têm sido desenvolvidas para, quantificar de maneira mais sensível, a massa óssea. São elas: a tomografia computadorizada quantitativa (QCT), passando pela absorciometria por fóton único (SPA), a absorciometria por fóton duplo (DPA), a absorciometria por raios-X de dupla energia (DEXA) e finalmente a ultra-sonometria óssea (MEIRELLES, 1999).

A densitometria óssea, já citada, é considerada o exame padrão para o diagnóstico de osteoporose pela OMS desde 1994. Este exame, porém, estima apenas a densidade mineral óssea, enquanto que a ultra-sonometria óssea busca refletir outros parâmetros além da densidade mineral óssea, avaliando o risco de fratura com eficiência similar a densitometria óssea (OLIVEIRA *et al.*, 2007).

Quanto ao diagnóstico das fraturas vertebrais, este é realizado primeiramente através de radiografias da coluna vertebral, método este muito simples, porém é de baixa sensibilidade, pois ela só evidencia a perda de massa óssea ou osteopenia da osteoporose, quando esta for superior a 30% até 50%. Caso haja diminuição da altura de um corpo vertebral maior que 50%, há a necessidade da avaliação por tomografia computadorizada. A maioria das fraturas vertebrais é estável e, portanto, não necessita de intervenção cirúrgica.

Todavia, naqueles pacientes com estenose do canal vertebral, instabilidade, progressão da deformidade ou dor intensa e refratária, é necessário considerar a intervenção, seja através da cirurgia convencional, seja através da vertebroplastia percutânea, dependendo do caso (FIGUEIREDO *et al.*, 2003).

Portanto, a osteoporose constitui um problema de relevância clínica e social, com sérias conseqüências clínicas ao paciente, onde a mais freqüente é a dor lombar, que pode resultar em grande impacto no desenvolvimento das atividades do dia-a-dia, influenciando desta forma no bem-estar e na qualidade de vida relacionada à saúde (ARANHA *et al.*, 2006).

A exposição ao sol e introdução de exercícios físicos adequados constituem-se em importantes adjuvantes na terapia da doença. Entretanto, em muitos casos, faz-se necessário a introdução da terapêutica de reposição hormonal de estrogênio, além de outros medicamentos que proporcionam a formação de tecido ósseo, melhoram a microarquitetura, restaurando a força óssea e conseqüentemente reduzindo o risco de fraturas (TREVISANI *et al.*, 2008).

Segundo o Instituto de Reumatologia e Endocrinologia de Mato Grosso (*online*, 2007), a osteoporose pode ser prevenida e tratada. A principal forma de tratamento da osteoporose ainda é a prevenção; entretanto, uma vez diagnosticada ela pode ser tratada. Para a prevenção o ideal é obter uma maior massa óssea durante o crescimento. Isto pode ser conseguido com uma alimentação rica em cálcio e vitamina D e com exercícios físicos. No tratamento com medicamentos a atuação se faz sobre a reabsorção óssea, pois a maioria dos agentes terapêuticos são anti-reabsortivos, e outros atuam sobre a formação do osso.

As terapias tradicionais para a osteoporose têm enfatizado agentes que inibem a reabsorção óssea (tais como: estrogênos, calcitonina e bisfosfonatos), que agem inibindo a perda óssea mediada pelos osteoclastos, reduzindo a remodelação óssea, possibilitando o ganho de densidade mineral óssea através de mineralização secundária (OLIVEIRA *et al.*, 2003).

Entre os agentes anti-reabsortivos disponíveis, a terapia de reposição hormonal (TRH) é talvez o tratamento mais efetivo. No entanto, a TRH vem acompanhada por vários efeitos adversos, como o aumento de risco de câncer de mama e do endométrio (BEDANI & ROSSI, 2005).

O grupo de compostos conhecidos como moduladores seletivos de receptores estrogênicos (SERM) vem sendo usado para o tratamento da osteoporose. Tais compostos ligam-se e interagem com os receptores estrogênicos. Ultimamente, as isoflavonas têm sido caracterizadas como SERM naturais com benefícios similares para os ossos (BREZINSKI & DEBI, 1999).

Os efeitos hormonais das isoflavonas, aliados à baixa incidência de osteoporose em mulheres asiáticas, propiciaram a investigação da ação dessas substâncias sobre o tecido ósseo (COOPER *et al.*, 1992).

Diversos estudos têm sido realizados com as isoflavonas com o objetivo de demonstrar a eficácia dessa classe de compostos na terapia de reposição hormonal, em auxílio ao tratamento da osteoporose.

Dessa forma, o presente trabalho objetivou realizar uma revisão e análise da literatura, sobre a utilização de isoflavonas na terapia de reposição hormonal e eficácia da mesma no tratamento da osteoporose, a partir dos relatos científicos encontrados na literatura.

### **Pressupostos Metodológicos**

Para a realização deste trabalho, os dados utilizados foram obtidos por meio de pesquisa bibliográfica de diversos autores, através da análise de textos de forma sistematizada referente ao tema proposto, através de busca manual, em bibliotecas de várias instituições de ensino superior, além de diversas revistas, artigos científicos e periódicos. Também foram utilizados conteúdos encontrados na *internet*, através de *sites* especializados em literatura da área de saúde.

## Isoflavonas

As isoflavonas, também chamadas isoflavonóides, são compostos químicos fenólicos, pertencentes à classe dos fitoestrógenos, com atividade biológica no corpo humano impedindo doenças crônicas. Estão amplamente distribuídas no reino vegetal, sendo predominantemente encontradas em leguminosas, e especialmente abundantes na soja (CARRAO-PANIZZI *et al.*, 2004).

As principais isoflavonas são genisteína, daidzeína e gliciteína (Figura 6), podendo ser encontradas na forma não-conjugada (aglicona) (Figura 7), conjugada (glicosilada) (Figura 8), (GRIZOTTO *et al.*, 2010).



Figura 6. Estrutura química das principais isoflavonas. Fonte: GARRIDO *et al.*, 2005.

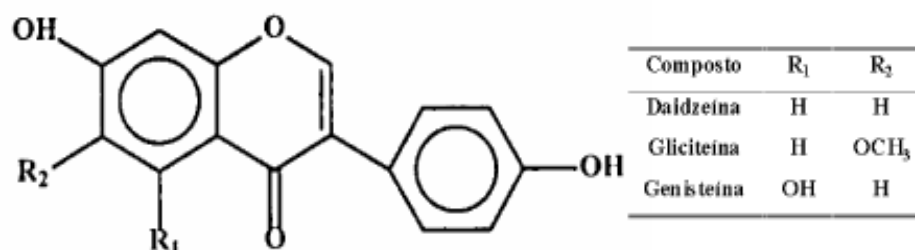


Figura 7. Estrutura química da isoflavona na forma aglicona. Fonte: LUI *et al.*, 2003.

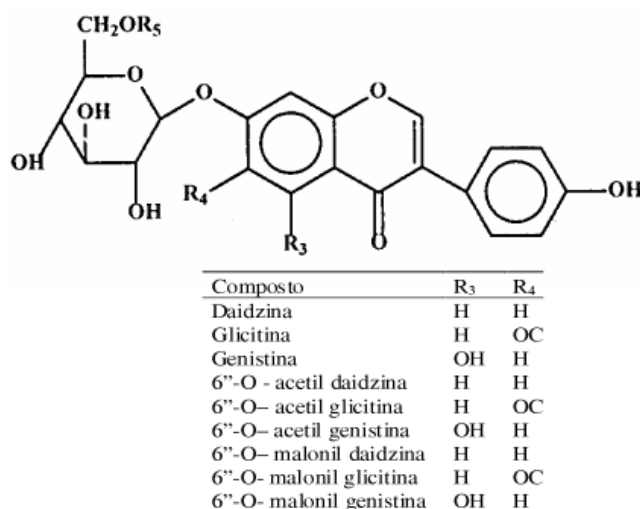
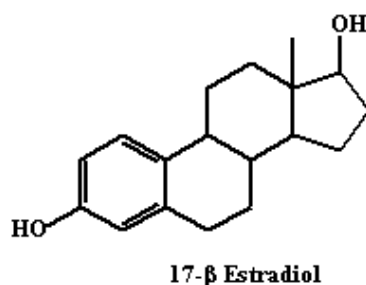


Figura 8. Estrutura química da isoflavona na forma glicosilada. Fonte: LUI *et al.*, 2003.



Nas últimas décadas, tem havido um grande interesse nos fitoestrógenos, e em particular, nos potenciais benefícios que uma dieta rica nestes compostos pode conferir no controle de muitas doenças crônicas. O maior interesse dos pesquisadores é na farmacologia e fisiologia das isoflavonas, pois esta apresenta estrutura não esteroidal, mas comportam-se como estrógenos na maioria dos sistemas biológicos, além de serem as mais abundantes dentre os fitoestrógenos (SETCHELL, 1998).

Possuem estrutura química semelhante à dos estrógenos, como o 17- $\beta$ -estradiol (Figura 9) (GENOVESE & LAJOLO, 2001), e se ligam com maior afinidade aos receptores estrogênicos do tipo  $\beta$  (ER $\beta$ ) que seriam responsáveis pelos seus efeitos agonistas, enquanto que os estrógenos apresentam maior afinidade pelos receptores ER $\alpha$ . Podem apresentar atividade estrogênica e antiestrogênica, dependendo dos órgãos-alvos envolvidos (ACCORSI *et al.*, 2006).



**Figura 9.** Estrutura química do 17- $\beta$ -estradiol. Fonte: GARCIA-SOLIS; ACEVES, 2005.

Em relação à sua atividade antiestrogênica, as isoflavonas possuem diversas propriedades biológicas tais como atividade antioxidante, atividade antifúngica, inibição da atividade enzimática, atividade anticancerígena (câncer de mama e próstata) e outras que podem influenciar muitos processos bioquímicos e fisiológicos (PARK *et al.*, 2002).

As isoflavonas também podem prevenir a perda óssea pós-menopausa e a osteoporose. Os mecanismos pelos quais as isoflavonas podem exercer estes efeitos parecem depender, em parte, das suas propriedades agonistas-antagonistas dos estrógenos. Outros mecanismos hipotéticos poderiam derivar de outras propriedades bioquímicas, tais como inibição da atividade enzimática e efeito antioxidante (BRANDI, 1997).

Atualmente, dados experimentais e clínicos demonstraram que as isoflavonas representam uma alternativa promissora na prevenção e/ou tratamento de muitas doenças hormônio-dependentes, incluindo câncer, sintomas da menopausa, doenças cardiovasculares e osteoporose (GENOVESE & LAJOLO, 2001).

Nos últimos anos, a procura por alimentos derivados de soja tem aumentado devido à divulgação dos benefícios à saúde atribuídos ao seu consumo. No entanto, a presença e a concentração das isoflavonas nos produtos à base desta leguminosa, dependem das condições de processamento, principalmente a temperatura de tratamento do material. Os produtos não-fermentados têm concentrações de isoflavonas duas a três vezes maiores que produtos fermentados, entretanto, a distribuição dos constituintes difere nestes dois grupos: produtos fermentados apresentam predominantemente agliconas, enquanto os produtos não-fermentados apresentam maiores concentrações de  $\beta$ -glicosídeos. Contudo o teor de isoflavonas na maioria dos alimentos à base de soja varia de 100 a 300mg/100g (GOES-FAVONI *et al.*, 2004).

As formas agliconas são as formas ativas no nosso corpo, ou seja, aquelas que são verdadeiramente absorvidas e aproveitadas pelo nosso organismo como descrito a seguir.

As isoflavonas estão presentes nos alimentos ligadas a açúcares e beta-glicosídeos, estando, portanto, na forma glicosilada (Figura 8). Nesta forma não são absorvidas pelo organismo humano. Somente as isoflavonas livres, sem a molécula de açúcar, as chamadas agliconas (Figura 9), são capazes de atravessar a membrana plasmática. Portanto, estas

moléculas de isoflavonas glicosiladas sofrem hidrólise prévia assim que consumidas, por ação de enzimas hidrolíticas ( $\beta$ -glicosidasas) de bactérias intestinais, antes de serem absorvidas pelo organismo humano, tornando-se então, biologicamente ativas (LUI *et al.*, 2007).

Somente as formas agliconas ou seus produtos metabólicos são absorvidos pela barreira epitelial do intestino, a qual ocorre passivamente via micelas. Após a absorção, estas moléculas são incorporadas nos quilomícrons, que as transportam ao sistema linfático antes de entrar no sistema circulatório. Os quilomícrons distribuem as isoflavonas em todos os tecidos extra-hepáticos, onde irão exercer seus efeitos metabólicos, antes de retorná-las ao fígado como quilomícrons remanescentes (ESTEVEZ & MONTEIRO, 2001).

A retomada das isoflavonas circulantes do sangue ocorre passivamente, e todas as células que contêm receptores para estrógenos, potencialmente, podem ser influenciadas por essas moléculas. Quando estas moléculas são secretadas na bile pelo fígado, parte é reabsorvida pela circulação entero-hepática, e parte é excretada pelas fezes. (ANDERSON, 2004). Porém, certa porcentagem consegue escapar do sangue portal sem passar pelo fígado, entrando na circulação periférica, alcançando os tecidos periféricos. Essas são eliminadas pelos rins, de maneira similar aos estrogênios endógenos, e corresponde a aproximadamente 10 a 30% da ingestão dietética de isoflavonas (SETCHELL & CASSIDY, 1999).

Os efeitos das isoflavonas variam de tecido para tecido, e em cada tipo estas apresentam afinidade por receptores específicos. Tais efeitos ainda não são suficientemente elucidados a nível molecular (XU *et al.*, 2000).

Um possível mecanismo de ação geral das isoflavonas inclui efeitos estrogênicos e anti-estrogênicos, inibição de enzimas ligadas ao desenvolvimento do câncer como a tirosina proteína quinase (responsável pela indução tumoral promovida pela fosforilação dos oncogenes, a ribosoma S6 quinase e a DNA topoisomerase I e II, enzimas que controlam o crescimento e a regulação celular), e finalmente uma terceira forma de ação diz respeito ao seu efeito antioxidante, que atua inibindo a produção de oxigênio reativo, que está envolvido na formação de radicais livres (THAM *et al.*, 1998).

Estudos mostram que ao atuarem como antioxidantes, as isoflavonas podem ter a capacidade de neutralizar ou tornar mais lenta a taxa de oxidação do LDL-colesterol (WEI, *et al.*, 1995).

As ações das isoflavonas nos tecidos alvos parecem ocorrer por meio de dois mecanismos classificados como genômico e não genômico. Os efeitos expressos pelo mecanismo não genômico são determinados por ações sobre a proliferação celular, inibição enzimática, inibição da angiogênese e efeitos antioxidantes. Também são descritas ações de inibição da expressão e transcrição de alguns genes que promovem a regulação da proliferação, diferenciação e apoptose celular. O mecanismo genômico, determinado pela ligação com receptores nucleares específicos, resulta em efeitos estrogênicos ou antiestrogênicos. Essa capacidade se deve ao fato dessas substâncias de origem vegetal se comportarem como estrógenos verdadeiros, já que apresentam uma estrutura molecular muito semelhante a do estrogênio humano (LAUDANNA, 1995).

Os receptores estrogênicos são de dois tipos: ER $\alpha$  e ER $\beta$ . A concentração dos receptores nos tecidos determina sua resposta ao hormônio. Estudos sugerem que as distribuições destes receptores nos tecidos variam, sendo que os ER $\alpha$  apresentam uma larga expressão tecidual, principalmente nos tecidos endometriais, mamários e hepáticos. Já os ER $\beta$ , no entanto, possuem uma expressão mais focal, com altos níveis principalmente em ovário, próstata, epidídimo, pulmão, hipotálamo e vasos sanguíneos (ALVES & SILVA, 2002).

A seletividade dos fitoestrógenos para os diferentes receptores também é importante na modulação da resposta tecidual. As isoflavonas apresentam maior afinidade para receptores ER $\beta$ , que são pouco expressivos nos tecidos endometriais e mamários, o que determinaria pequena ou nenhuma ação nestes locais. Entretanto, em alguns estudos,

observou-se que as isoflavonas apresentaram efeito estrogênico nos tecidos, endometrial e mamário (PIOVESAN *et al.*, 2004).

Estudos mostram que, embora o efeito estrogênico desses fitoestrógenos seja muito “fraco”, eles podem ao mesmo tempo exercer um efeito agonístico e antagonístico sobre os estrógenos endógenos, porque competem pelos mesmos receptores (MARKIEWICZ, *et al.*, 1993).

A concentração da droga é outra variável importante, pois, alguns fitoestrógenos podem exercer efeito agonista ou antagonista, dependendo de sua concentração. As isoflavonas, portanto, podem apresentar efeito estrogênico ou antiestrogênico, dependendo do tipo de receptor estimulado, da concentração destes receptores no tecido, do tipo de isoflavona e de sua concentração no organismo (WOLFF *et al.*, 2006).

Na pré-menopausa, quando a concentração de hormônios circulantes é alta, os receptores de estrógenos estão ocupados e as isoflavonas competem por esses sítios. Como apresentam menor atividade biológica do que os estrógenos endógenos, o resultado é uma fraca ação antiestrogênica das isoflavonas que pode resultar numa diminuição do risco de cânceres dependentes de estrógenos. Na pós-menopausa, quando a concentração do estrógeno endógeno circulante diminui em média 60%, os receptores ficam mais disponíveis, favorecendo a fraca ação estrogênica das isoflavonas, que acabam compensando a deficiência do hormônio humano. Dessa forma, além de proporcionarem uma melhora dos sintomas da menopausa, elas mantêm uma ação estrogênica positiva no metabolismo ósseo, no sistema cerebral e no sistema cardiovascular; não obstante, apresentando uma ação neutra em mama e útero (LAUDANNA, 1995).

Quanto sua ação contra a osteoporose, em doses baixas as isoflavonas tem proporcionado uma melhoria na retenção da massa óssea e na densidade óssea. Vários possíveis mecanismos têm sido sugeridos para explicar os efeitos benéficos das isoflavonas de soja no tecido ósseo, os quais podem ajudar a prevenir o desenvolvimento da osteoporose. Tem-se sugerido que os osteoblastos e os osteoclastos são as células alvo para a ação da genisteína e da daidzeína (ESTEVES & MONTEIRO, 2001).

Estudos em cultura de células, semelhantes a osteoblastos, sugerem que a genisteína combina com receptores de estrógenos e exerce seus efeitos pelo mesmo mecanismo que este hormônio. Por outro lado, ela pode também exercer efeitos por outros mecanismos, independentes de receptores para estrógenos (WILLIAMS *et al.*, 1998).

Alguns investigadores têm sugerido que a genisteína inibe a topoisomerase II, interferindo assim, com a progressão do ciclo celular, enquanto que outros sugerem que a genisteína ativa receptores peptídicos ligados à membrana, iniciando outros efeitos independentes de estrógenos (ESTEVES & MONTEIRO, 2001). Por exemplo, os osteoclastos são dependentes da atividade de receptores tirosina-quinase (PTK), então, os inibidores de PTK são candidatos à prevenção da osteoporose. A genisteína e a daidzeína, isoflavonas naturais, são inibidoras de PTK e poderiam agir por este mecanismo (WILLIAMS *et al.*, 1998).

Alguns estudos examinaram os efeitos do consumo de soja na perda mineral óssea em mulheres no climatério e pós-menopausa. Segundo os autores, o uso de isoflavonas resultou num aumento significativo da densidade mineral óssea da região lombar quando comparados os grupos tratados e controle (POTTER, *et al.*, 1998; ALEKEL *et al.*, 2000).

## REFLEXÕES

Os efeitos benéficos das isoflavonas em relação à osteoporose e outros tipos de doenças crônicas têm sido reportados em diversos estudos científicos. Estes estudos confirmam que essas substâncias apresentam propriedades agonistas e antagonistas dos estrógenos, e, quando utilizada em indivíduos com osteoporose ela mantém uma ação

estrogênica positiva no metabolismo ósseo, tendo-se sugerido que os osteoblastos e os osteoclastos são as células alvo para a sua ação.

No entanto, esses resultados ainda são insuficientes para permitir conclusões definitivas em relação ao uso das isoflavonas para prevenção e/ou tratamento de doenças crônicas degenerativas como a osteoporose.

Embora os trabalhos pesquisados tenham sido unânimes em afirmar a atividade farmacológica dessa classe de compostos secundários, novos estudos fazem-se necessário, pois diversas questões ainda devem ser respondidas, como por exemplo: o verdadeiro mecanismo de ação, a definição da dose terapêutica diária, possíveis interações (medicamentosas ou alimentares), prováveis efeitos adversos, toxicidade da substância química e a necessidade de associação (ou não) com a proteína de soja.

Portanto, considerando o acima exposto, podemos concluir que as isoflavonas poderão ser consideradas medicamentos eficazes e seguros, desde que as questões apresentadas forem elucidadas completamente. Essa classe de composto poderá, então, figurar entre os medicamentos alternativos, para prescrição pelos médicos, na terapia de reposição hormonal em mulheres com osteoporose.

## BIBLIOGRAFIA

1. ACCORSI, L. A. S. et al. Efeitos das isoflavonas sobre o assoalho pélvico e a vascularização peri-uretral de mulheres na pós-menopausa. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 9, p. 545-550, 2006.
2. ALVES, D. L.; SILVA C. R. **Fitohormônios**: abordagem natural da terapia hormonal. São Paulo: Atheneu, p. 1-54, 2002.
3. ANDERSON, J. J. B. Dietary phytoestrogens and bone health. **Vegetarian Nutrition**. p. 1-16, abr. 2004.
4. ARANHA, L. L. M. et al. Qualidade de vida relacionada à saúde em espanholas com osteoporose. **Rev. Saúde Pública.**, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 298-303, 2006.
5. BANDEIRA, F. et al. **Osteoporose**. Rio de Janeiro: Medsi, p. 113-26, 2000.
6. BEDANI, R.; ROSSI, E. A. Isoflavonas: bioquímica, fisiologia e implicações para a saúde. Curitiba. v.23, n. 2, p. 231-264, jul./dez. 2005.
7. BORBA, V. Z. C.; LAZARETTI-CASTRO, M. Osteoporose induzida por glicocorticóide. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 452-456, 1999.
8. BRANDI, M. L. Natural and syntetic isoflavones in the prevention and treatment of chronic diseases. **Calcified Tissue International**, New York, v.61, p. 1-8, 1997.
9. BREZINSKI, A.; DEBI, A. Phytoestrogens: the “natural” selective estrogen receptor modulators. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 85, p. 47-51, 1999.
10. CAMPOS, L. M. A. et al. Osteoporose na infância e na adolescência. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 481-488, 2003.
11. CARRAO-PANIZZI, M. C.; GOES-FAVONI, S. P. de; KIKUCHI, A. Hydrothermal treatments in the development of isoflavone aglycones in soybean (*Glycine max* (L.) Merrill) grains. **Braz. arch. biol. technol.**, Curitiba, v. 47, n. 2, p. 225-232, 2004.
12. CARVALHO, D. C. L. de; CARVALHO, M. M. de; CLIQUET JR, A. Osteoporose por desuso: aplicação na reabilitação do lesado medular. **Acta ortop. bras.**, São Paulo, v. 9, n. 3, p. 34-43, 2001.
13. CASTRO, C. H. M.; PINHEIRO, M. M.; SZEJNFELD, V. L. Prós e contras da ultra-sonometria óssea de calcâneo. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 63-69, 2000.
14. COOPER, C.; CAMPION, G.; MELTON, L.J. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. **Osteoporosis International**, v. 2, p. 285-289, 1992.
15. ESTEVES, E. A.; MONTEIRO, J. B. R. Efeitos benéficos das isoflavonas de soja em doenças crônicas. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 14, n. 1, p. 43-52, 2001.
16. FIGUEIREDO, N. et al. Vertebroplastia percutânea: opção de tratamento para a fratura vertebral osteoporótica. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 61, n. 3, p. 625-630, 2003.
17. FROES, N. D. T. C.; PEREIRA, E. dos S.; NEGRELLI, W. F. Fatores de risco da osteoporose: prevenção e detecção através do monitoramento clínico e genético. **Acta ortop. Bras.**, São Paulo, v. 10, n. 1, p. 52-56, 2002.

18. GARCIA-SOLIS, P. y; ACEVES, C. Estudio de los factores nutricionales asociados a la prevención de cancer mamario.Importancia de los modelos animales. **Arch. Lat. Americ. Nutrición.**, v. 55, n. 3, p. 211-225, 2005.
19. GARRIDO, A. G.; DE LA MAZA, M. P. C.; VALLADARES, L. B. Fitoestrógenos dietarios y sus potenciales beneficios en la salud del adulto humano. **Rev. méd. Chile**, v. 131, n. 11, p. 1321-1328, nov. 2003.
20. GENOVESE, M. I.; LAJOLO, Franco M. Determinação de isoflavonas em derivados de soja. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas, v. 21, n. 1, p. 86-93, 2001.
21. GOES-FAVONI, S. P. de et al. Isoflavonas em produtos comerciais de soja. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas, v. 24, n. 4, p. 582-586, 2004.
22. GOUVEIA, C. H. A. O efeito molecular e estrutural do hormônio tireoideano no esqueleto. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 183-195, 2004.
23. GRIZOTTO, R. K. et al. Evaluation of the quality of a molded sweet biscuit enriched with okara flour. **Ciênc. Tecnol. Aliment.** v. 30, p. 270-275, 2010.
24. GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 1139.
25. HOPITAL SANTA LÚCIA. **Osteoporose**. Disponível em: <<http://www.santalucia.com.br/ortopedia/osteoporose.htm>>. Acesso em: 5 dez 2006.
26. INSTITUTO DE REUMATOLOGIA E ENDOCRINOLOGIA DE MATO GROSSO. **O que é osteoporose**. Disponível em: <[http://www.iremt.com.br/info\\_paciente/osteoporose/osteoporose.htm](http://www.iremt.com.br/info_paciente/osteoporose/osteoporose.htm)>. Acesso em: 8 ago 2007.
27. KEISERMAN, M. W. Osteoporose. **ABC da Saúde**. 2001.
28. KESSEL, R. G. Tecido conjuntivo: osso e formação óssea. In: **Histologia médica básica: a biologia das células, tecidos e órgãos**. Trad. M.c. Engelhardt. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 129-145.
29. KURZER, M.S.; XU, X. Dietary phytoestrogens. **Annual Review of Nutrition**, Palo Alto, v.17, p.353-381, 1997.
30. LAUDANNA, A. A. Efeitos terapêuticos das isoflavonas e proteínas da soja. **Sanavita - Nutrição e Ciência**. São Paulo, p. 3-18, 1995.
31. LEITE, A. F. et al. Radiografia panorâmica: instrumento auxiliar no diagnóstico da osteoporose. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 48, n. 4, ago. 2008.
32. LEWIN, S. et al. Densidade mineral óssea vertebral e femoral de 724 mulheres brancas brasileiras: influência da idade e do peso corporal. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 43, n. 2, p. 127-136, 1997.
33. LOPES, F. F. et al. Densidade mineral óssea sistêmica vs situação clínica periodontal: estudo transversal em mulheres na pós-menopausa. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 54, n. 5, out. 2008.
34. LOPES, R. F.; FARIAS, M. L. F. de. Aspectos genéticos, influência do eixo GH/IGF1 e novas possibilidades terapêuticas na osteoporose idiopática. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 46, n. 2, p. 110-117, mar/Abr, 2006.
35. LUI, M. C.Y. et al. Isoflavonas em isolados e concentrados protéicos de soja. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas, v. 23, p. 206-212, dez. 2003.
36. MARKIEWICZ, L. et al. In vitro bioassays of non-steroidal phytoestrogens. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, v.45, p. 399-405, 1993.
37. MARTINI, L. A. et al. Prevalência de diagnóstico auto-referido de osteoporose, Brasil, 2006. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, suppl. 2, p.107-116, nov. 2009.
38. MARTYNETZ, F. A. et al. Avaliação tomográfica e tensiométrica de fêmures de ratas ooforectomizadas submetidas à terapia de reposição hormonal. **Rev. bras. ortop.**, São Paulo, v. 45, n. 1, 2010.
39. MEIRELLES, E. de S.. Diagnóstico por imagem na osteoporose. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 423-427, 1999.
40. OLIVEIRA, J. H. A. de et al. Teriparatida (PTH[1-34]rh): uma nova perspectiva no tratamento da osteoporose. **Acta ortop. bras.**, São Paulo, v. 11, n. 3, p. 184-189, 2003.
41. OLIVEIRA, P. P. de; KLUMB, E. M.; MARINHEIRO, L. P. F. Prevalência do risco para fraturas estimado pela ultra-sonometria óssea de calcâneo em uma população de mulheres brasileiras na pós-menopausa. **Cad. Saúde Pública.**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, p. 381-390, 2007.
42. PARK, Y. K. et al. Conversão de malonil-beta-glicosil isoflavonas em isoflavonas glicosadas presentes em alguns cultivares de soja brasileira. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas, v. 22, n. 2, p. 130-135, 2002.
43. PINHEIRO, M. M. et al. O impacto da osteoporose no Brasil: dados regionais das fraturas em homens e mulheres adultos - The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 50, n. 2, abr. 2010.
44. PIOVESAN, A. C, et al. Efeitos das isoflavonas no tecido mamário. **Femina**. v. 32, n. 9, p. 759-63, 2004.

45. POTTER, S. M. et al. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in post menopausal women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.68, p. 1379, 1998.
46. RAMALHO, A. C.; LAZARETTI-CASTRO, M. Fisiopatologia da osteoporose involutiva. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 409-414, 1999.
47. RAMOS, S. dos P. **Diagnóstico da osteoporose**. Copyright © 1997. Disponível em: < <http://www.gineco.com.br/osteodiag.htm> >. Acesso em: 5 mar 2007.
48. RIBEIRO, A. F. de C. et al. A osteoporose e os distúrbios endócrinos da tireóide e das gônadas. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 228-236, 2003.
49. RUSSO, L. A. T. Osteoporose pós-menopausa: opções terapêuticas. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 45, n. 4, p. 401-406, 2001.
50. SCHEIBEL, P. C. et al. Correlação entre a densidade óssea mandibular, femural, lombar e cervical. **Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial**, Maringá, v. 14, n. 4, ago. 2009.
51. SETCHELL, K. D. R. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. **American Journal Clinical of Nutrition**, Bethesda, v.134, n.6, p. 1333- 1346, 1998.
52. SETCHELL, K. D. R.; CASSIDY, A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. **J. Nutr.**,v.129, n.3, p. 758-767, 1999.
53. SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 2 ed. Barueru, SP: Manole, 2003. p. 969.
54. STEINER, M. L. et al. Accuracy study on "Osteorisk": a new osteoporosis screening clinical tool for women over 50 years old. **Sao Paulo Med. J.**, São Paulo, v. 126, n. 1, jan. 2008.
55. THAM, D. M; GARDNER, C. D.; HASKELL, W. L. Potencial health benefits of dietary phytoestrogens: A review of the clinical, epidemiological and mechanistic evidence. **J. Clin. Endocrinol. Met.**, v.83, p. 2223-2235, 1998.
56. TREVISANI, V. F. M. et al . Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review. **Sao Paulo Med. J.**, São Paulo, v. 126, n. 5, set. 2008.
57. UNICAMP. **Osteomielite crônica: lamina**. A. 158. Disponível em: <[www.fcm.unicamp.br/deptos/anatomia/lamosso1.html](http://www.fcm.unicamp.br/deptos/anatomia/lamosso1.html)> Acesso em: 09 ago 2007.
58. WEI, H. et al. Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v.208, p.124-130, 1995.
59. WILLIAMS, J. P; JORDAN, S. E.; BARNES, S. Tyrosine kinase inhibitor effects on osteoclastic acid transport. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.68, n.6, p. 1369-1374, 1998.
60. WOLFF, L. P. G. et al. Avaliação do endométrio em menopausadas após uso de isoflavonas. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 52, n. 6, p. 419-423, 2006.
61. XU, X. et al. Soy Consumption Alters Endogenous Estrogen Metabolism in Postmenopausal Women. **Cancer Epidemiology Biomarkers e Prevention**. v. 9, p. 781-786, aug. 2000.