



Uso de Isoflavonas em Casos de Osteoporose nas Mulheres: Uma Revisão Bibliográfica

Ana Paula de Souza¹

Isadora Fontes Gonsalves²

Maria Julia Freitas Schneider³

Nathalia Mutter Giannini⁴

Vinicius Yukihiko Kuroiwa⁵

Eliane Marta Quinones⁶

Christiane Nicolau Coimbra⁷

Ricardo Diniz⁸

Paulo Maccagnan⁹

Resumo

Nos últimos anos, devido ao crescimento do interesse em alternativas medicinais não hormonais e de baixo risco à saúde, popularizou-se a procura de substâncias que amenizassem os efeitos da menopausa no organismo. Nessa linha e em contrapartida com a reposição de estrogênio, método mais utilizado para o tratamento até então, evidenciaram-se estudos relacionados ao possível uso da isoflavona como um agente potencial para combater os malefícios do climatério, como a osteoporose. A partir desta hipótese, o presente trabalho teve como objetivo investigar por meio de pesquisas em artigos o uso de isoflavonas no combate à osteoporose em mulheres pós menopausa, a fim de ser realizada uma revisão de modelo bibliográfico em forma de texto narrativo. Assim sendo, foi relatado que embora existam diversas pesquisas sobre o tópico, os índices são inconclusivos, logo, tornam-se necessários maiores

¹ Discente do curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

² Discente do curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

³ Discente do curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

⁴ Discente do curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

⁵ Discente do curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

⁶ Docente do curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

⁷ Docente do curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

⁸ Docente do curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

⁹ Docente do curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).



ensaios clínicos para que se possa então afirmar uma melhora no quadro clínico das pacientes em uso de isoflavonas.

Palavras-chave: Osteoporose, Isoflavona, Menopausa

Abstract

In recent years, due to the growing interest in non-hormonal medicinal alternatives with low health risks, the search for substances that alleviate the effects of menopause on the body has become popular. In this line and contrast to estrogen replacement, the most used method for treatment until then, studies related to the possible use of isoflavone as a potential agent to combat the harmful effects of the climacteric, such as osteoporosis, were evidenced. Based on this hypothesis, the present study aimed to investigate, through research in articles, the use of isoflavones in the fight against osteoporosis in post-menopausal women, in order to review the bibliographic model in the form of a narrative text. Therefore, it was reported that although there are several studies on the topic, the indices are inconclusive, as a result, larger clinical trials are necessary so that an improvement in the clinical condition of patients using isoflavones can be affirmed.

Keywords: Osteoporosis, Isoflavone, Menopause

Introdução

A osteoporose é uma doença óssea, caracterizada pela deterioração da arquitetura dos ossos, composta por uma parte cortical e outra trabecular (1). Essa doença afeta mais de 100 milhões de pessoas e resulta em mais de 10 milhões de fraturas em adultos no mundo, podendo atingir qualquer etnia, sexo e idade, mesmo ocorrendo com mais frequência em mulheres (2). A principal causa da osteoporose é a deficiência de estrogênio, o que justifica a grande incidência em mulheres na pós-menopausa (3,4), portanto 25%-30% das mulheres idosas terão problemas ortopédicos (5), ainda mais com o aumento da expectativa de vida, o que leva a um aumento do número de mulheres na faixa etária da menopausa (6). Porém, existem

outras causas para essa doença como desnutrição, síntese defeituosa do tecido conjuntivo e imobilização. (7)

Uma vez que se inicia o tratamento da osteoporose, a primeira opção é a terapia hormonal com estrogênio e progesterona, porém apesar de alguns estudos mostraram benefícios em relação a menor perda óssea (8), ainda existem resultados contraditórios, mostrando não haver proteção nem redução óssea significativa do risco de fraturas (9). Existem ainda outros tipos de tratamento, como a reposição de vitamina D e medicamentoso (10). No organismo humano, existem dois tipos de receptores de estrogênio, um alfa, que é predominante no útero e mamas e um beta, predominante no sistema cardiovascular, trato urogenital e ossos. O estrogênio do tratamento hormonal possui ação agonista ao estrogênio endógeno e se liga principalmente ao receptor alfa, o que traz, apesar de uma possível melhora em relação à osteoporose, um aumento do risco de doenças, como câncer de mama e doenças cardiovasculares (11,12).

Diversos estudos mostraram que o uso prolongado da terapia hormonal trouxe muitos efeitos adversos, então iniciou-se uma busca por terapias alternativas com produtos naturais e ervas, por exemplo, as isoflavonas, um fitoestrogênio derivado da soja, muito semelhantes ao 17 beta estradiol, que ganhou forças após os estudos epidemiológicos associarem positivamente mulheres que consomem soja a uma melhor densidade óssea, além de trazerem menos efeitos colaterais (3,13). A principal diferença entre o estrogênio artificial e o de origem natural é o receptor que se liga no corpo humano, o primeiro se liga ao alfa, enquanto o fitoestrogênio, composto de genisteína, daidzeína e gliciteína, é seletivo e se liga principalmente ao receptor beta e fracamente ao alfa, o que explica a menor ocorrência de câncer de mama (3,14). Além da principal função da isoflavona, que é diminuir os efeitos colaterais do climatério, um de seus compostos, a genisteína, proporciona diversas outras funções, como atividades anticancerígenas, antioxidantes, cardioprotetoras, antiapoptóticas, neuroprotetora, hepatoprotetora e antimicrobiana. (15)



HIGEIA@
ISSN - 2525-5827

REVISTA CIENTÍFICA DAS FACULDADES
DE MEDICINA, ENFERMAGEM, ODONTOLOGIA,
VETERINÁRIA E EDUCAÇÃO FÍSICA.



O presente trabalho foi realizado com o objetivo de fornecer uma visão geral do tratamento da osteoporose com isoflavonas em mulheres na pós menopausa, em que as concentrações séricas estavam diminuídas.

Métodos

Foi feita uma coleta de dados, efetuando a pesquisa por meio de artigos científicos (como PUBMED) para a realização deste trabalho. Foram utilizados os descritores em saúde: “isoflavone”, “osteoporosis”, “osteoporosis in women”, “relation between isoflavone and osteoporosis”; envolvendo artigos na língua inglesa publicados entre 2002 e 2020, incluindo artigos que abordam o uso de isoflavona em casos de osteoporose e excluindo artigos com dados insuficientes.

Desenvolvimento

Isoflavonas

A isoflavona, um fitoestrógeno que possui vários tipos, tem sido pesquisada e estudada para relacionar seu uso com a melhora da osteoporose. Dentre esses tipos, existem: a ipriflavona, genisteína, daidzeína, isoflavona aglicona, entre outros. A isoflavona é proveniente da soja e tem estrutura química similar ao 17 β - estradiol, podendo agir tanto de forma agonista, se houver ligação ao receptor gerando uma ativação parcial do estrógeno, quanto antagonista, se fizer um deslocamento dessa molécula, portanto, diminuindo a ativação do receptor. Além disso, o estrógeno possui receptores específicos: o tipo alfa, presente no útero e mamas, e o beta no osso, contudo, o fitoestrógeno, possui uma seletividade, se ligando mais fortemente ao receptor beta e consequentemente diminuindo os efeitos adversos, como o câncer de mama (6).

Entre os alimentos que são regularmente ingeridos, apenas os derivados de soja contém quantidades relevantes de isoflavonas ao organismo, sendo a relação de 3,5 mg de isoflavonas por grama de proteína em cada alimento derivado. Quase 1% do teor de isoflavona pode ser perdido na fabricação de produtos processados de soja. Ademais, a meia vida da isoflavona é de 4 a 8 horas, ou seja, 24 horas após exposição, quase todo o composto absorvido é excretado e as concentrações séricas



de isoflavonas são proporcionais à ingestão da mesma, sendo dose-dependente, portanto, as maiores concentrações são alcançadas com a maior quantidade de ingestão, várias vezes ao dia, como realizam na Ásia. É importante ressaltar também que existem dois tipos de suplementos de isoflavonas disponíveis no mercado atualmente, que têm sido usados em ensaios clínicos, estes diferem no conteúdo de genisteína. Foi evidenciado que os benefícios esqueléticos da terapia com estrogênio, combinado com os efeitos semelhantes ao estrogênio das isoflavonas forneceram uma base sólida para a especulação inicial de que os alimentos à base de soja promovem a saúde óssea (13).

A genisteína é um glicosídeo que traz benefícios à saúde, está presente em plantas como soja e kudzu, que é japonesa. Ela diminui os riscos de osteoporose, sintomas pós-menopausa, também apresenta atividades anticarcinogênicas, já que atua nas células alteradas induzindo a morte celular. Além de ação antioxidante, cardioprotetora, antiapoptótica, neuroprotetora, hepatoprotetora nos casos de lesões hepáticas com álcool e carbono tetracloreto, também protege o fígado em casos de inflamação hepática pois suprime as citocinas como TNF, IL1 e IL6. Apresenta ainda uma ação antimicrobiana inibindo a função da membrana plasmática e síntese de ácidos nucleicos sendo eficiente *in vitro* contra *Salmonella* e *Estafilococos*. Além disso, agindo como um modulador imunológico, tem alta eficácia na eliminação de vírus séricos sistêmicos em suínos (15).

A Osteoporose

A osteoporose é uma doença sistêmica esquelética comum, caracterizada pela diminuição de massa, densidade e arquitetura óssea por diversos motivos, e conseqüentemente, aumenta o risco de fratura em alguns locais do corpo, como a coluna vertebral e o quadril. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a população mais afetada pela osteoporose são as mulheres caucasianas, sendo 15% no período pós menopausa e 35%, em mulheres com mais de 65 anos. Além disso, uma a cada duas mulheres terão fratura osteoporótica em algum momento da sua vida (2).



Aprofundando sobre a fisiopatologia da doença, a microarquitetura do osso é essencial na sua resistência para com a fratura, sendo composta por osso trabecular e osso cortical, os quais precisam estar em certa quantidade e tamanho adequado. Portanto, se há uma diminuição do número e tamanho das trabéculas, flexão, elasticidade e tenacidade, haverá osteoporose (1).

A remodelação óssea, é o principal mecanismo fisiológico de renovação do osso. Ocorre a partir da sinalização dos osteoblastos ou osteócitos, que em cascata, ativam os osteoclastos permitindo que realizem sua função principal, a reabsorção. Essa remodelação é importante na reparação de microdanos para que não se tornem clinicamente aparentes. Além disso, outra importância do osso é agir como um grande reservatório de cálcio, liberando o mineral para a corrente sanguínea conforme a necessidade de homeostasia. A partir do momento que esse fenômeno se intensifica e atinge uma ação exacerbada, traz malefícios ao osso, resultando em osteoporose (1).

O exame clínico é indispensável e deve ser feito detalhadamente para identificar os problemas ósseos, como fazer a relação da altura anormal de um jovem ou uma descoberta de cifose. Além disso, é na anamnese que se pode descobrir as causas da osteoporose, como desnutrição, síntese defeituosa do tecido conjuntivo, hipogonadismo (queda do estrogênio), imobilização, entre outros (7). Para o tratamento, a maioria dos estudos mostrou que a prática padrão é a suplementação de vitamina D e cálcio. Ainda, o tratamento medicamentoso é a base de bisfosfonatos, moduladores seletivos do receptor de estrogênio e peptídeos hormonais da paratireóide, todos com o mesmo objetivo de diminuir as lesões ósseas (10).

Isoflavona x Osteoporose

A prescrição da isoflavona foi considerada uma prática segura que traz benefícios e é uma alternativa razoável às mulheres com ondas de calor, mas não necessariamente agiria como uma reposição hormonal. No entanto, devido à incerteza da ação, a dosagem ideal não foi padronizada entre os estudos apresentados, sendo que o maior limite relatado foi de 40-50mg por dia e ao ser utilizada em duas doses diárias proporciona um maior alívio de ondas de calor (12).



Outra análise importante é em relação a proteína da soja, que resultou em uma menor calciúria comparando com a proteína animal, a qual, aumenta a excreção de cálcio pela urina e conseqüentemente pode levar a uma osteoporose. A partir desse estudo, foram feitos experimentos in vitro, clínicos e em animais, demonstrando que a isoflavona presente na soja, inibe a atividade osteoclástica e então a reabsorção óssea (6). Outro estudo, realizado em países da Ásia, comparou mulheres na pós menopausa, que apresentaram resultados benéficos da isoflavona em relação a densidade óssea, evidenciando uma redução em cerca de $\frac{1}{3}$ no risco de fratura, nas mulheres que ingeriram cerca de 0,1g/dia de proteína de soja (13).

Em seqüência, ao realizar uma pesquisa da isoflavona em relação às partes ósseas do corpo, foram vistas diferenças significativas nas porcentagens de densidade mineral óssea entre os grupos de controle (placebo) e os grupos que consumiam isoflavona de alguma forma. Essas alterações ocorreram principalmente em algumas partes específicas do corpo, como: na parte lombar da coluna, colo do fêmur e parte distal do rádio. Contudo, os estudos não apontaram diferenças significativas de densidade mineral óssea no quadril total (3). Em outro estudo, ao analisar a densidade mineral óssea de dois grupos de mulheres, sendo um com a suplementação de isoflavona e o outro recebendo placebo, o grupo com a suplementação apresentou melhorias na densidade mineral óssea em partes específicas do corpo assim como no estudo anterior (9).

Em um estudo foi constatado que as isoflavonas de soja aumentaram significativamente a densidade mineral óssea em 54% e diminuíram o marcador de reabsorção óssea, deoxipiridinolina (DPD) urinário, por 23% em comparação com a linha de base em mulheres. O mecanismo que promove uma melhora da densidade mineral óssea (DMO) por isoflavonas de soja não é bem compreendido, mas pode ser resultado de sua química e semelhança biológica com estrogênios de mamíferos, que são conhecidos por aumentar a densidade mineral óssea em mulheres na menopausa. Ainda no mesmo estudo, foi relatado também o aumento da DMO da coluna lombar em $20,3 \text{ mg/cm}^2$, sendo esse resultado compatível com o atual artigo, uma vez que, as isoflavonas de soja ingeridas sozinhas na forma extraída ou como



partes constituintes de proteína de soja isolada podem aumentar a DMO em mulheres. Destaca-se que tal efeito na DMO e DPD pode ser variado, principalmente, pelo período da menopausa, tipo de suplemento, dose de isoflavona, intervenção e duração (14).

O estudo comparativo entre as populações caucasianas e asiáticas, apresentou que há grandes alterações de perda óssea na raça caucasiana, diferentemente da asiática, devido à diferença dos níveis hormonais no período de transição para a menopausa entre as mulheres. Os resultados mostraram que a isoflavona é ligeiramente mais favorável para as mulheres que estão na pós menopausa do que as que estão na transição para a mesma (5). Pois, conforme outro estudo os receptores de estrógeno se mostraram presentes em uma pequena quantidade de osteoblastos e a genisteína atuou na ligação do receptor de estrógeno do tipo beta aos osteoblastos, em teoria, os fitoestrógenos podem afetar diretamente os osteoblastos pelo mecanismo genômico resultando na ativação ou na inibição do receptor de estrogênio, mas esses efeitos ainda precisam ser comprovados (6).

Em concordância, afirma-se que existem várias inconsistências nos resultados, pois mostram efeitos na densidade mineral positivos e negativos, além de variabilidade de tempo, dosagem de isoflavona e hábitos das dietas de acordo com as diferentes etnias estudadas (6,5).

Considerações finais

Os estudos publicados concordam nos efeitos positivos da ingestão de isoflavonas provenientes da soja no organismo, evidenciados, por exemplo, por um aumento significativo da densidade mineral óssea em certas partes do corpo das mulheres em uso da substância. Entretanto, apesar de terem sido evidenciados dados relevantes nas pesquisas, os estudos analisados e realizados até o momento não podem assegurar comprovadamente os benefícios do uso de isoflavonas em mulheres pós-menopausa em casos de osteoporose. Destarte, é fundamental que haja continuidade nos estudos em questão com o propósito de fornecer resultados

conclusivos, visto que, perante os dados já existentes, são passíveis de aprofundamento e comprovação.

Referências Bibliográficas

- 1- Armas LAG, Recker RR. Pathophysiology of Osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2012. 41(3), 475–486. doi:10.1016/j.ecl.2012.04.006
- 2- Lane JM, Russell L, Khan SN. Osteoporosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2000.372, 139–150. doi:10.1097/00003086-200003000-00016
- 3- Sansai K, Takuathung M, Khatsri R, Teekachunhatean S., Hanprasertpong N. & Koonrunsesomboon N. Effects of isoflavone interventions on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporosis International*. 2000. doi:10.1007/s00198-020-05476-z
- 4- Tai TY, Tsai KS, Tu ST, Wu JS, Chang CI, Chen CL, Wu CH. The effect of soy isoflavone on bone mineral density in postmenopausal Taiwanese women with bone loss: a 2-year randomized double-blind placebo-controlled study. *Osteoporosis International*, 2011. 23(5), 1571–1580. doi:10.1007/s00198-011-1750-7
- 5- Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Kato R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, 2008. 27(1), 57–64. doi:10.1016/j.clnu.2007.10.012
- 6- Castelo-Branco C, Cancelo MJH. Isoflavones: effects on bone health. *Climacteric*, 2010.14(2), 204–211. doi:10.3109/13697137.2010.529198
- 7- Kersch-Schindl K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2016. 166(1-2), 22–27. doi:10.1007/s10354-015-0417-y
- 8- Lambert MNT, Hu LM, Jeppesen PB. A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri- and postmenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2017. ajcn151464. doi:10.3945/ajcn.116.151464
- 9- Qiu S, Ma Y, Jiang C. Isoflavone combined with exercise on bone mineral density in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2020.83(7), 678–685. doi:10.1097/jcma.0000000000000365



HIGEIA@
ISSN - 2525-5827

REVISTA CIENTÍFICA DAS FACULDADES
DE MEDICINA, ENFERMAGEM, ODONTOLOGIA,
VETERINÁRIA E EDUCAÇÃO FÍSICA.



- 10- Coughlan T, Dockery F. Osteoporosis and fracture risk in older people. *Clinical Medicine*, 2014. 14(2), 187–191. doi:10.7861/clinmedicine.14-2-187.
- 11- Anderson JJB, Chen X, Boass A, Symons M, Kohlmeier M, Renner JB, Garner SC. Soy Isoflavones: No Effects on Bone Mineral Content and Bone Mineral Density in Healthy, Menstruating Young Adult Women after One Year. *Journal of the American College of Nutrition*, 2002. 21(5), 388–393. doi:10.1080/07315724.2002.107
- 12- Chen LR, Ko NY, Chen, KH. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients*, 2019.11(11), 2649. doi:10.3390/nu11112649
- 13- Messina M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2014. 100(suppl_1), 423S–430S. doi:10.3945/ajcn.113.071464
- 14- Wei P, Liu M, Chen Y, Chen DC. Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2012. 5(3), 243–248. doi:10.1016/s1995-7645(12)60033-9
- 15- Islam A, Islam MS, Uddin MN, Hasan MMI, Akanda MR. The potential health benefits of the isoflavone glycoside genistin. *Archives of Pharmacal Research*. 2020. doi:10.1007/s12272-020-01233-2