

**Efeitos do fitoestrógeno genisteína sobre alguns preditores de risco cardiovascular em mulheres pós-menopausadas osteopênicas: um estudo de dois anos, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.**

O efeito da terapia de reposição hormonal sobre risco cardiovascular tem sido motivo de controvérsia. O uso de genisteína parece ter um papel na prevenção de doença arterial coronariana em mulheres pós-menopausadas.

**Fármaco em estudo:** genisteína - isoflavona

**Autoria:** ATTERITANO, A., MARINI, H., MINUTOLI, L. et.al. Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic postmenopausal women: a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study: **J Clin Endocrinol Metab.** v.92, p. 3068-75. 2007.

**Resumo**

**Introdução**

O efeito da terapia de reposição hormonal (TRH) sobre risco cardiovascular (CV) tem sido motivo de controvérsia. Dados recentes, principalmente vindos do estudo Womens Health Intervention (WHI), sugerem um papel inerte ou até deletério da TRH sobre risco CV. Conseqüentemente, terapias alternativas vêm sendo procuradas nos últimos anos.

Estudos vêm sugerindo que populações que ingerem fitoestrógenos tendem a ter menor risco CV, menor risco de desenvolver câncer de mama e menos eventos vasomotores. A Associação Americana de Cardiologia (AHA) contesta estes dados por não ver benefício dos fitoestrógenos sobre o perfil lipídico.

O fitoestrógeno genisteína parece ser um agonista seletivo natural do receptor do estradiol (ER), ativando-o no endotélio e células ósseas e antagonizando-o em mama e útero. Dados têm sugerido uma redução do risco de doença arterial coronariana (DAC) associada ao seu uso.

Este trabalho avalia os efeitos do uso da genisteína (54mg/dia) sobre preditores específicos de risco CV em mulheres osteopênicas pós-menopausadas.

**Materiais e Métodos**

Mulheres pós-menopausadas entre 49 e 67 anos de idade foram randomicamente distribuídas em dois grupos:

- (1) Genisteína: 54mg/dia em duas cápsulas.
- (2) Placebo.

Obs: Todas as cápsulas também continham 500mg de carbonato de cálcio + 400 U de vitamina D.

As participantes eram saudáveis e não usavam TRH clássica, bisfosfonatos nem medicações para hipercolesterolemia.

Todas as participantes receberam uma orientação de dieta saudável e totalmente isenta de soja ou de suplementos que a contivessem.

HOMA-IR (avaliação de modelo de homeostase para resistência à insulina) = glicemia x insulina / 22,5

Valores de referência:

Fibrinogênio sérico: 125-250mg/dL

Molécula de adesão intracelular (SICAM-1): 0,25-8ng/mL

Molécula de adesão entre células vasculares (SVCAM-1): 1,56-50ng/mL

Osteoprotegerina (OPG): 2,5-4,5pmol/l

## Resultados

**Tabela 1: Parâmetros metabólicos.**

	Basal		1 ano		2 anos	
	Placebo	Genisteína	Placebo	Genisteína	Placebo	Genisteína
Genisteína (mcmol/L)	0,15±0,001	0,15±0,001 <sup>o</sup>	0,14±0,001	0,73±0,006 <sup>a</sup>	0,14±0,001	0,75±0,006 <sup>a</sup>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,49±0,34	24,75±0,25 <sup>o</sup>	25,58±0,34	24,80±0,27 <sup>o</sup>	25,61±0,34	24,91±0,27 <sup>o</sup>
Glicemia (mg/dL)	25,18±0,73	96,57±0,87 <sup>o</sup>	97,43±0,62	91,07±0,72 <sup>a</sup>	97,22±0,51	90±0,60 <sup>a</sup>
Insulina (mcUI/mL)	7,24±0,18	7,24±0,17 <sup>o</sup>	7,93±0,19	6,71±0,16 <sup>a</sup>	7,95±0,19	6,66±0,16 <sup>a</sup>
HOMA-IR	1,70±0,04	1,69±0,03 <sup>o</sup>	1,91±0,04	1,51±0,03 <sup>a</sup>	1,91±0,04	1,48±0,03 <sup>a</sup>
Fibrinogênio (mg/dL) <sup>3</sup>	391,29±4,05	382,07±5,46 <sup>o</sup>	412,57±4,32	356,19±5,05 <sup>a</sup>	421,45±4,13	350,24±4,95 <sup>a</sup>
SICAM (ng/mL)	276,86±3,05	281,50±3,28 <sup>o</sup>	288,73±3,02	256,78±3,25 <sup>a</sup>	288,71±3,10	251,3±3,19 <sup>a</sup>
SVCAM (ng/mL)	363,23±4,81	352,63±4,89 <sup>o</sup>	372,48±4,79	321,65±4,38 <sup>a</sup>	373,07±4,79	317,69±4,37 <sup>a</sup>
F2-isoprostanos (ng/mL)	3,96±0,01	3,96±0,02 <sup>o</sup>	4,18±0,01	3,48±0,02 <sup>a</sup>	4,18±0,01	3,43±0,02 <sup>a</sup>
OPG (pg/mL)	92,32±1,05	95,75±1,50 <sup>o</sup>	95,23±1,08	102,48±1,60 <sup>a</sup>	95,4±1,08	103,06±1,62 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>, p<0,05 x placebo; <sup>o</sup>, não significativo x placebo

**Tabela 2: Alterações do perfil lipídico.**

	Basal		1 ano		2 anos	
	Placebo	Genisteína	Placebo	Genisteína	Placebo	Genisteína
CT* (mg/dL)	183,57±1,51	181,52±1,58 <sup>a</sup>	183,55±1,72	180,73±1,45 <sup>a</sup>	186,76±1,37	183,8±1,53 <sup>a</sup>
HDL (mg/dL)	70,6±1,08	72,51±1,35 <sup>a</sup>	71,9±1,21	73,55±1,28 <sup>a</sup>	72,6±1,29	75,28±1,26 <sup>a</sup>
LDL (mg/dL)	92,6±1,46	89,42±2,09 <sup>a</sup>	91,03±2,04	87,45±1,92 <sup>a</sup>	92,9±1,83	88,25±1,87 <sup>a</sup>
Lp(a) (mg/dL)	13,4±0,52	14,4±0,56 <sup>a</sup>	13,3±0,52	13,43±0,46 <sup>a</sup>	14,4±0,52	14,4±0,48 <sup>a</sup>
TG** (mg/dL)	108,39±1,43	97,9±1,76 <sup>a</sup>	102,87±1,71	98,65±1,86 <sup>a</sup>	105,74±1,67	101,34±1,60 <sup>a</sup>

\* , colesterol total; \*\*, triglicérides

<sup>a</sup>, não significativo x placebo

**Tabela 3: Segurança uterina e efeitos adversos.**

	Placebo n=191	Genisteína n=198
Segurança uterina		
Espessura endometrial, média(SEM)		
Basal	3,2(0,1)	3,1(0,1)
Ano 1	3,0(0,1)	3,0(0,1)
Ano 2	3,0(0,08)	3,2(0,1)
Sem efeitos adversos, n(%)	176(92,15)	161(81,31)
Efeitos adversos, n(%)		
Dor abdominal	3(1,57)	6(3,06)
Dor epigástrica	0(0)	5(2,52)
Dispepsia	3(1,57)	9(4,54)
Vômito	3(1,57)	4(2,02)
Constipação	6(3,14)	13(6,56)

## Conclusões

O estudo demonstra que um regime de genisteína associada ao cálcio, vitamina D3 e uma dieta balanceada resulta em um efeito terapêutico positivo sobre certos preditores de risco CV em mulheres pós-menopausadas osteopênicas.

Não houve benefício da genisteína sobre o perfil lipídico, confirmando a posição da AHA.

Verificou-se uma redução do nível sérico de F2-isoprostanos, substâncias presentes em altas concentrações em situações de alto stress oxidativo como aterosclerose e diabetes mellitus (DM).

Estudos recentes demonstram forte relação inversa entre níveis séricos de osteoprotegerina (OPG) e diabetes mellitus, risco CV e de DAC. Neste estudo vê-se um aumento da OPG associado ao uso da genisteína.

Os dados apresentados sugerem que genisteína pode ser um tratamento preventivo seguro para DAC em mulheres osteopênicas na pós-menopausa.

### Exemplificação da fórmula

1

Genisteína – cápsula	
Genisteína.....	54 mg
Carbonato de cálcio.....	500 mg
Vitamina D.....	400 UI
Excipiente qsp.....	1 dose
<b>Mande.....cápsulas.</b>	
<b>Posologia:</b> 1 dose ao dia ou a critério médico.	

A exemplificação de formulação contida neste artigo é apresentada como sugestão, podendo ser modificada a critério médico.

### Farmacologia resumida

Fármaco	Genisteína (isoflavona)
Classe Terapêutica	Suplemento nutricional Fitoestrógeno
Indicações Principais	<ul style="list-style-type: none"> <li>No tratamento dos sintomas associados com a flutuação ou com o declínio de estrógenos e progesterona tais como – fogachos, irritabilidade, depressão, distúrbios do sono, cefaléia, vertigem, palpitações e nervosismo.</li> <li>Alternativa para a terapia de reposição hormonal em pacientes com contra-indicações como: histórico de câncer de mama, endometriose e fibrose uterina, exercer influência contra os estrógenos, xenobióticos, tais como os pesticidas e produtos derivados do petróleo.</li> </ul>
Interações Medicamentosas Principais	<ul style="list-style-type: none"> <li>Há alguns medicamentos que podem interferir no tratamento: estrogênios, testosterona, progesterona, anticoagulantes orais, corticosteróides e antibióticos.</li> </ul>
Contra-indicações	<p>O uso de isoflavonas não é recomendado para mulheres jovens em idade reprodutiva, pelo fato de que podem promover alterações na fertilidade das pacientes. Lembrar, também, da relação que os fitoestrógenos podem apresentar quanto ao desenvolvimento de cistos ovarianos, o que deve ser alertado a pacientes com essa condição ou histórico familiar de ovário policístico.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Embora não se tenha comprovação, alertas devem ser feitos quanto ao aparecimento de nódulos de mama durante o uso deste produto.</li> </ul>
Precauções de Uso	<p>Orientar o paciente para entrar em contato com o médico caso sua condição não melhorar ou apresentar piora.</p> <p>O farmacêutico deve recomendar que o paciente associe ao uso de fitoestrógenos modificações nos hábitos de vida (como diminuição do tabagismo e álcool, aumento da atividade física, expor-se ao sol regularmente), bem como melhorar a qualidade da alimentação.</p> <p>Recomenda-se evitar o uso de antibióticos que possam diminuir a flora bacteriana do trato gastrointestinal, necessária para a absorção dos ativos do produto.</p>

## Referências

1. Murkies AI, Wilcox G, Davis SR. Clinical review 92: Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 297-303.
2. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996; 87(5 Pt 2): 897-904.
3. Mayo JL. The remarkable health benefits of soy isoflavones. *Clinical Nutrition Insights* 1998; 6(13): 1-4.
4. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggese L, Genazzani AR. Effects of combined low dose of the isoflavone derivative ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 1997; 28(1): 75-81.
5. Clarkson TB, Anthony MS, Williams JK, Honore EK, Cline JM. The potential of soybean phytoestrogen for postmenopausal hormone replacement therapy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217(3): 365-8.
6. Kessel B. Alternatives to estrogen for menopausal women. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217(1): 38-44.
7. Seidl MM, Stewart DE. Alternative Treatments for menopausal symptoms. Systematic review of scientific and lay literature. *Can Fam Physician* 1998; 1299-308.
8. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998; 1: 6-11.
9. ALVES, D.L.; SILVA, C.R. Fito-hormônios: abordagem natural da terapia hormonal. São Paulo: Atheneu, 2002, p.55-56.
10. ANDREOLI, T.E. et al. Cecil medicina interna básica. 4ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1998.
11. Isoflavonas. Disponível em: <http://www.yodervas.com.br>. Acesso em 30 de agosto de 2007. Soy and health. Disponível em [www.patient.co.uk](http://www.patient.co.uk). Acesso em 30 de agosto de 2007.

**Artigo Técnico Clínica Geral** é parte integrante do **SAP®**, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.