

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARINA SCHNEPPENDAHN

**GENISTEÍNA E SUA APLICABILIDADE: CÂNCER DE MAMA, CÂNCER DE
PRÓSTATA, MENOPAUSA E ATIVIDADE FÍSICA**



CURITIBA

2018

MARINA SCHNEPPENDAHL

GENISTEÍNA E SUA APLICABILIDADE: CÂNCER DE MAMA, CÂNCER DE PRÓSTATA, MENOPAUSA E ATIVIDADE FÍSICA

Monografia apresentada como requisito parcial para a conclusão do Curso de Especialização em Fisiologia do Exercício, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.
Orientador: MS. Ney Felipe Fernandes.

CURITIBA

2018

Dedico este trabalho aos meus maiores
incentivadores: Meus professores e
meu orientador.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu orientador que me ajudou a produzir este trabalho e também a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que eu concluísse o Curso de Especialização em Fisiologia do Exercício.

RESUMO

Introdução: Este estudo objetivou analisar a genisteína e a sua aplicabilidade relacionada à assuntos relevantes na literatura como: câncer de mama e próstata, menopausa e atividade física. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão da literatura científica. Foi utilizado a base de dados Pubmed com os seguintes descritores: Isoflavones, Genistein, Breast Cancer, Prostate Cancer, Physical Activity. **Desenvolvimento:** Foram encontrados 15 artigos; utilizados de base para a discussão do tema. Em relação aos cânceres de mama e próstata, alguns autores afirmam a suplementação de genisteína ser quimiopreventiva e outros afirmam que cuidados devem ser tomados para não afetar no tratamento. Já na menopausa, estudos mostram melhora nos sintomas com a suplementação e outros concluem outro método como mais seguro. De acordo com alguns autores, a atividade física é capaz de melhorar os sintomas da menopausa. **Conclusão:** Mais estudos devem ser avaliados referente à aplicabilidade das isoflavonas, especificamente da genisteína, para prevenir cânceres de mama e próstata e diminuir os sintomas da menopausa.

Palavras chave: Genisteína; câncer; menopausa.

ABSTRACT

Introduction: This study aimed to analyze the genistein and its related applicability to relevant subjects in the literature such as: breast and prostate cancer, menopause, and physical activity. **Methodology:** This is a review of the scientific literature. Was used the Plumed database with the following descriptors: Isoflavones, Genistein, Breast Cancer, Prostate Cancer, Physical Activity. **Development:** 15 articles were found; used for topic discussion. Regarding breast and prostate cancer, some authors claim genistein supplementation to be chemopreventive and others declare that care should be taken not to affect treatment. Yet in the menopause, studies show improvement of symptoms with the supplementation and other conclude another method as safer. According to some authors, physical activity can improve the symptoms of menopause. **Conclusion:** More studies should be evaluated concerning the applicability of isoflavones, specially of the genistein, to prevent breast and prostate cancers and decrease the menopause symptoms.

Keywords: Genistein; cancer; menopause.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 METODOLOGIA	10
3 DESENVOLVIMENTO	11
3.1 Genisteína e câncer	11
3.1.1 Câncer de mama	11
3.1.2 Câncer de próstata	11
3.2 Genisteína e menopausa	12
3.3 Atividade física	12
3.4 Considerações finais	13
4 CONCLUSÕES	14
REFERÊNCIAS	15

1. INTRODUÇÃO

Atualmente a ciência aponta para o importante papel dos alimentos funcionais na saúde do ser humano. A alta relação entre o consumo de alimentos com propriedades benéficas à saúde e a diminuição de doenças crônicas não transmissíveis já é algo comprovado pela ciência (BASTOS et al., 2009). Recentes descobertas que relacionaram o consumo de frutas e vegetais com a queda da incidência de doenças são capazes de alterar o padrão alimentar da população (CHIARELLO, 2002).

Alimentos funcionais são aqueles que apresentam em sua composição substâncias que possuem propriedades benéficas, além dos nutrientes. Os principais alimentos funcionais são: prebióticos, probióticos, fibras, fitoquímicos, ácidos ômega 3, isoflavonas e peptídeos ativos (BORGES, 2000).

Ao receber a classificação de funcional, os alimentos devem apresentar as seguintes características: fácil acesso; ser constituído de compostos naturais; possuir efeito benéfico à saúde, além das funções básicas e as propriedades benéficas devem possuir embasamento científico (MORAES; COLLA, 2006). Tais efeitos benéficos dos alimentos funcionais são provenientes de substâncias consideradas não-nutrientes: os compostos bioativos.

Compostos bioativos são substâncias que possuem um efeito positivo sobre o metabolismo dos seres humanos por serem antioxidantes e antiinflamatórios, sendo indicados em estudos como anticarcinogênicos (KITTS, 1994).

O corpo humano não reconhece os compostos bioativos como nutrientes, mas sim como xenobióticos. Portanto, a absorção destes é baixa quando comparada com nutrientes. Fatores como tempo de esvaziamento gástrico e trânsito intestinal influenciam a biodisponibilidade dos compostos (BASTOS et al., 1999).

Podemos encontrar compostos bioativos na polpa e na amêndoa do pequi, em compostos fenólicos e carotenóides apresentando uma função antioxidante (LIMA et al., 2007). Os brócolis é uma fonte rica de compostos bioativos devido ao sulforafano e ao indol-3-carbinol, uma vez que seu consumo está associado à redução do risco de câncer (KOKOTOU et al., 2017). O alho possui ação antioxidante devido aos compostos fenólicos e aos organosulfurados (KIM et al., 2018). Outro alimento, muito conhecido por seus compostos, as isoflavonas (genistina, daidzina e gliciteína são as principais), é a soja.

A soja é uma planta originária da Ásia, possui grandes concentrações de isoflavonas e é classificada como leguminosa. É composta por 40% de proteínas, 30% de carboidratos e 20% de lipídios (TBCA-USP, 2017). Apresenta 428kcal por 100g de grão cru, 11,9g de fibra, 204mg de cálcio, 13,5mg de ferro e apresenta um bom perfil de aminoácidos, já que possui todos os aminoácidos essenciais em sua composição (VELASQUEZ; BHATHENA, 2007).

Benefícios à saúde relacionados à ingestão de soja são: prevenção do câncer de mama, próstata e cólon, osteoporose, diabetes tipo 2, doenças coronárias e diminuição dos sintomas da menopausa, entre outros. Tais benefícios estão associados com a ingestão das isoflavonas presentes na soja (IZUMI et al., 2000).

As isoflavonas são compostos biologicamente ativos na soja pertencentes no grupo das flavonóides. Genistina, daidzina e gliciteína são as principais (XIAO, 2008).

Alguns destes compostos possuem atividade estrogênica e por isso, são classificadas como fitoestrógenos (KITTS, 1994). Esta atividade estrogênica das isoflavonas é capaz de promover propriedades benéficas à saúde como prevenção de cânceres de mama e próstata e diminuição dos sintomas da menopausa e da osteoporose (MESSINA, 2014).

O total de isoflavonas encontrado na soja distribui-se em glicosiladas e agliconas. As agliconas estão contidas somente nos alimentos de soja fermentados (IZUMI et al., 2000).

Das isoflavonas, a que possui maior relevância científica é a genisteína devido à sua eficácia na prevenção de doenças. Ela está relacionada em estudos na redução do risco de câncer de mama e próstata, devido à sua atuação de fitoestrógeno e também por sua ação antioxidante (IZUMI et al., 2000).

O objetivo desse estudo é analisar a genisteína e a sua aplicabilidade relacionada à assuntos relevantes na literatura como: câncer de mama e próstata, menopausa e atividade física.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão da literatura científica sobre os efeitos da isoflavona genisteína nos cânceres de mama e próstata, na menopausa e na atividade física. Foi utilizado a base de dados Pubmed. Para o embasamento consultaram-se artigos originais e revisões publicados nos últimos 15 anos nos idiomas: Português e Inglês. Os descritores utilizados foram: Isoflavones, Genistein, Breast Cancer, Prostate Cancer, Physical Activity.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Genisteína e câncer

3.1.1 Câncer de mama

A mutação dos genes BRCA1 e BRCA2 é muito comum em mulheres, e é uma das causas do câncer de mama. Este câncer é o mais frequente entre o sexo feminino e é considerado um problema de saúde pública, com estimativa de 3,2 milhões de casos novos até 2050 (VERMA, 2012).

Estudos recentes apontam estratégias relacionadas à alimentação e atividade física para prevenir o câncer de mama em mulheres. A alta ingestão de gordura saturada e álcool, o sobrepeso e o sedentarismo estão negativamente associados ao risco de câncer de mama (GONZALEZ; RIBOLI, 2010). Já o alto de consumo de vegetais, frutas, cereais e azeite e a baixa ingestão de carne vermelha, estão associados positivamente devido à alta concentração de fibras, ômega 3 e 6, compostos bioativos e antioxidantes (GIACOSA et al., 2013).

No estudo de Romagnolo et al. (2017), houve relação de efeito preventivo na ingestão de isoflavona com o câncer de mama. A genisteína apresentou como antagonista das enzimas DNMT, que são responsáveis pela metilação do gene BRCA1.

A proteína 2 associada à quinase S, a SKp2, está relacionada à progressão de cânceres em geral por regular a proliferação das células cancerígenas. No estudo de Ye et al. (2018), a genisteína apresentou um grande potencial contra o câncer de mama por ser capaz de inativar a SKp2 durante o tratamento.

Já no estudo de Van Duursen (2011), foi utilizada uma concentração de genisteína maior (aproximadamente cinco vezes mais) que os outros estudos em questão. Os autores apontam que a suplementação de genisteína, muitas vezes utilizada por conta para diminuir os sintomas da menopausa, pode ser capaz de induzir o crescimento de células tumorais dependentes de estrogênio e ainda afetar o tratamento de câncer de mama com inibidores de aromatase por interação medicamentosa. Portanto, a suplementação deve ser cautelosa e guiada por um profissional da saúde.

3.1.2 Câncer de próstata

Entre os homens, uma das maiores causas de morte é o câncer de próstata. Como fatores de risco, aponta-se o sedentarismo, a dieta ocidental, obesidade, tabagismo, atividade sexual, assim como raça, avanço da idade e a genética (BASHIR, 2015).

O receptor de estrogênio possui um papel interessante para a prevenção do câncer de próstata, já que possui função pró – apoptótica e antiproliferativa de células cancerígenas. Desta forma, o aumento de receptores de estrogênio, diminui a metilação das células cancerígenas. Agonistas dos receptores de

estrogênio, são caracterizados como quimiopreventivos (MAHMOUD et al., 2015).

O estudo de Mahmoud et al. (2015), aponta a genisteína como agonista dos receptores de estrogênio. Em doses fisiológicas (5,0-10 mmol / L), a genisteína foi capaz de aumentar a expressão dos receptores de estrogênio beta por meio da desmetilação. Quanto maior a agressividade do tumor, maior a metilação, ou seja, ocorre silenciamento da função de prevenção do receptor de estrogênio. Portanto, neste estudo, a genisteína foi classificada como quimiopreventiva.

Russo et al. (2018), concluiu em seu estudo uma forte relação entre a genisteína e a diminuição do risco de câncer. Porém, relatou que a isoflavona protege contra o risco de câncer em estágios iniciais, na medida em que casos onde a doença encontra-se em níveis mais avançados, há uma redução drástica dos receptores de estrogênio, não sendo mais possível o efeito quimiopreventivo da genisteína

3.2 Genisteína e menopausa

Em torno dos 50 anos, as mulheres se encontram em um período do climatério conhecido como menopausa. Nesta fase, uma série de sintomas como calores, ganho de peso, alterações psico-emocionais, entre outros, são despertados. As ondas de calor da menopausa, conhecidas como fogachos ou afrontamento, acometem grande parte das mulheres. Ao pensar na qualidade de vida, existem tratamentos para diminuir ou até sessar esse sintoma. O mais comum é a reposição hormonal, por meio de fármacos. Outro tratamento, através da ingestão de isoflavonas, é também muito utilizado atualmente. Evans et al. (2011) apresentaram em seu estudo, que uma dose diária de 30mg de genisteína reduziu em mais da metade o número de afrontamentos por semana.

Já no estudo de Laragi e Levis (2014), avaliou-se os efeitos da genisteína na diminuição das ondas de calor e na perda óssea em mulheres na menopausa através de uma revisão de literatura. Os autores concluíram que o tratamento hormonal é o mais eficaz em relação à ingestão de isoflavona devido à grande inconstância dos resultados de testes clínicos em humanos.

3.3 Atividade física

A prática de atividade física tem papel crucial na prevenção das doenças crônicas não transmissíveis como doença coronariana, diabetes tipo 2 e cânceres e ainda é capaz de aumentar a expectativa de vida (LEE et al., 2012). O exercício físico também possui função preventiva à sarcopenia, possui capacidade de aumentar o número de fibras, força muscular e capacidade de resistência, melhora a função mitocondrial e sensibilidade à insulina, previne depressão e ansiedade, entre outros benefícios à saúde (KOLTAI et al., 2018).

Estudos relacionam o uso da suplementação com proteína de soja ou isoflavonas e atividade física, assim como a soja e seus possíveis efeitos estrogênicos e androgênicos. Haun et al. (2018), concluíram que a ingestão de proteína de soja, combinada com doze semanas de treinamento em homens jovens e não treinados, não apresentou alteração dos biomarcadores de

sinalização androgênica no tecido muscular e nem sinalização estrogênica no tecido adiposo. Kraemer et al. (2013) também relacionaram suplementação de soja com atividade física e não foram encontrados resultados relevantes sobre o aumento ou diminuição dos hormônios sexuais em homens.

Giolo et al. (2018) relacionou a suplementação de isoflavonas em mulheres no período pós menopausa, aliado há dez semanas de treinamento, com os níveis plasmáticos de lipídeos, estresse oxidativo e marcadores inflamatórios. Os autores não provaram alteração em nenhum dos três marcadores estudados. Já Costa et al. (2017), relacionaram exercício e suplementação com isoflavonas com o intuito de prevenção e tratamento dos sintomas climatéricos em mulheres na menopausa. Neste estudo, a ingestão de isoflavonas não promoveu alterações dos sintomas da menopausa, porém a prática da atividade física durante 10 semanas foi eficaz.

3.4 Considerações finais

Além da bioatividade das isoflavonas, cujo efeito é estrogênico, outro alimento que possui ação parecida é a linhaça, devido às lignanas (610 a 1330mg em 100g de linhaça). No fígado, as lignanas atuam como estrogênio sintético e apresentam então atividades semelhantes à genisteína: ação antioxidante, fitoestrógena e, supostamente, quimiopreventiva (LISSIN; COOKE, 2000) (WIGGINS, et al., 2015). Di, et al. (2018) sugeriram que os compostos bioativos da linhaça aumentaram significativamente a capacidade dos agentes quimioterápicos para causar citotoxicidade nas células de câncer de mama. Na revisão de Calado, et al. (2018), alguns ensaios clínicos mostraram que a semente de linhaça pode ter um papel importante na redução do risco de câncer de mama, principalmente em mulheres pós-menopausadas.

Uma das limitações dos estudos sobre a suplementação de genisteína é que diferentes autores usaram métodos distintos para definir a dose exata que pode ser capaz de prevenir, ou não, os cânceres de mama e próstata e os sintomas da menopausa, levando a uma potencial inconsistência na compreensão dos resultados e uso, sendo este um ponto importante de considerar como viés da presente revisão. Verificou-se que a genisteína possui potencial antiproliferativo, porém os efeitos na redução do risco de câncer ainda são controversos. Portanto, mais estudos parecem ser necessários para podermos afirmar com mais clareza a prevenção (ou não) de determinados cânceres através da genisteína.

4. CONCLUSÕES

Foi feita uma revisão de literatura e os resultados não foram conclusivos. A respeito do câncer de mama, os autores Romagnolo et al. (2017) e Ye et al. (2018) defendem o uso da suplementação de genisteína para a prevenção do câncer. Já no estudo de Duursen (2011) essa suplementação pode ser capaz de aumentar as células cancerígenas e ainda afetar o tratamento. Em relação ao câncer de próstata, os estudos de Mahmoud et al. (2015) e Russo *et al.* (2018) consideram a genisteína quimiopreventiva, porém Russo afirma ser capaz de prevenir apenas no estágio inicial da doença. Sobre genisteína e menopausa, os autores Evans et al. (2011) demonstraram resultados positivos na diminuição dos sintomas com a suplementação da isoflavona, mas Laragi e Levis (2014) concluíram que o melhor tratamento para aliviar os sintomas é a reposição hormonal. Já nos estudos que relacionaram atividade física e suplementação com isoflavonas, concluiu-se que a suplementação não é capaz de alterar os hormônios sexuais (Haun et al., 2018) (Kraemer et al., 2013) e nem diminuir os sintomas do climatério (Giolo et al., 2018) (Costa et al., 2017). Porém, a atividade física foi eficaz ao diminuir os sintomas de mulheres na menopausa (Costa et al., 2017). Mais estudos devem ser avaliados referente à aplicabilidade das isoflavonas, especificamente da genisteína, para prevenir cânceres de mama e próstata e diminuir os sintomas da menopausa.

REFERÊNCIAS

- AHLUWALIA, V.K.; BHASIN, M.M.; SESHADRI, T.R. Isoflavones of soybeans. **Current Science**, v. 22, p. 263-265, 1953.
- BASHIR, M. N. Epidemiology of Prostate Cancer. **Asian Pac J Cancer Prev.**; 16(13):5137-41, 2015.
- BASTOS, D. H. M., ROGERO, M. M., ARÊAS, J. A. G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. São Paulo: **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53 n. 5, 2009.
- BORGES, V. C. Alimentos funcionais: prebióticos, probióticos, fitoquímicos e simbióticos. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3a ed. São Paulo: **Atheneu**; 2000. p. 1495-509.
- CALADO, A., et al. The Effect of Flaxseed in Breast Cancer: A Literature Review. **Front Nutr**; 5:4, 2018.
- CHIARELLO, M. D. A soja e os alimentos funcionais: oportunidades de parcerias em P&D para os setores público e privado. **Revista Parcerias Estratégicas**, n. 15, p. 48-60, out. 2002.
- COSTA, J. G., et al. Combined exercise training reduces climacteric symptoms without the additive effects of isoflavone supplementation: A clinical, controlled, randomised, double-blind study. **Nutr Health**; 23(4):271-279, 2017.
- Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos**. São Paulo, 2017.
- DI, Y. et al. Flaxseed Lignans Enhance the Cytotoxicity of Chemotherapeutic Agents against Breast Cancer Cell Lines MDA-MB-231 and SKBR3. **Nutr Cancer**; 70(2):306-315, 2018.
- EVANS, M. et al. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study. **Maturitas**; 68(2):189-96, 2011.
- GIACOSA, A. et al. Cancer prevention in Europe: the Mediterranean diet as a protective choice. **Eur J Cancer Prev.** ; 22(1):90-5, 2013.
- GIOLO J. S. et al. The Effects of Isoflavone Supplementation Plus Combined Exercise on Lipid Levels, and Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Postmenopausal Women. **Nutrients**; 29;10(4), 2018.
- GONZALEZ, C. A., RIBOLI, E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. **Eur J Cancer**.; 46(14):2555-62, 2010.

HAUN, C. T. et al. Soy protein supplementation is not androgenic or estrogenic in college-aged men when combined with resistance exercise training. **Sci Rep**; 8(1):11151, 2018.

IZUMI, T. et al. Soy isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. **J Nutr**; 130(7):1695-9, 2000.

KIM, S. et al. Comparative studies of bioactive organosulphur compounds and antioxidant activities in garlic (*Allium sativum* L.), elephant garlic (*Allium ampeloprasum* L.) and onion (*Allium cepa* L.). **Nat Prod Res.**; 32(10):1193-1197, 2018.

KITTS, D. D. Bioactive substances in food: identification and potential uses. **Can J Physiol Pharmacol**; 72(4):423-34, 1994.

KOKOTOU, M. G. et al. High-resolution mass spectrometry studies of sulforaphane and indole-3-carbinol in broccoli. **Food Chem.**, 15; 237:566-573, 2017.

KOLTAI, E. et al. Master athletes have higher miR-7, SIRT3 and SOD2 expression in skeletal muscle than age-matched sedentary controls. **Redox Biol**; 19:46-5120, 18.

KRAEMER W. J. et al. The effects of soy and whey protein supplementation on acute hormonal responses to resistance exercise in men. **J Am Coll Nutr**; 32(1):66-74, 2013.

LAGARI V.S., LEVIS S. Phytoestrogens for menopausal bone loss and climacteric symptoms. **J Steroid Biochem Mol Biol**; 139:294-30, 2014.

LEE I. M. et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. **Lancet**; 380(9838):219-29, 2012.

LIMA, A. et al. Composição química e compostos bioativos presentes na polpa e na amêndoa do pequi. **Rev. Bras. Frutic.** v.29, n.3, 2007.

LISSIN, L. W., COOKE, J. P. Phytoestrogens and cardiovascular health. **J Am Coll Cardiol**; 35(6):1403-10, 2000.

MAHMOUD, A. M. et al. Genistein increases estrogen receptor beta expression in prostate cancer via reducing its promoter methylation. **J Steroid Biochem Mol Biol**; 152:62-75, 2015.

MESSINA, M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. **Am J Clin Nutr.**; 1:423S-30S, 2014.

MORAES, F. P., COLLA, L. M. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. **Revista Eletrônica de Farmácia**, vol 3 (2), p. 99-112, 2006.

ROBERFROID, M. Functional food concept and its application to prebiotics. **Digestive and Liver Disease**, v. 34, p. 105-10; 2002.

ROMAGNOLO, D. F. et al. Genistein Prevents BRCA1 CpG Methylation and Proliferation in Human Breast Cancer Cells with Activated Aromatic Hydrocarbon Receptor. **Curr Dev Nutr.**; 19;1(6): e000562, 2017

RUSSO, G. I. et al. Association between dietary phytoestrogens intakes and prostate cancer risk in Sicily. **Aging Male**; 21(1):48-54, 2018.

VAN DUURSEN, M. B et al. Genistein induces breast cancer-associated aromatase and stimulates estrogen-dependent tumor cell growth in in vitro breast cancer model. **Toxicology**; 18;289(2-3):67-73, 2011.

VELASQUEZ, M. T., BHATHENA, S. J. Role of dietary soy protein in obesity. **Int J Med Sci.**, 4(2): 72–82, 2007.

VERMA, R. et al. Pathological and epidemiological factors associated with advanced stage at diagnosis of breast cancer. **Br Med Bull.**; 103(1):129-45, 2012.

WIGGINS, A. K., MASON, J. K., YHOMPSON, L. U. Growth and gene expression differ over time in alpha-linolenic acid treated breast cancer cells. **Exp Cell Res**; 333(1):147-54, 2015.

WILHELMS, D. L., DEMÉTRIA, N., NAVARRO, A. C. O efeito da suplementação de proteína de soja em mulheres praticantes de musculação. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**. São Paulo: v. 3, n. 14, p. 152-162, março/abril, 2009.

XIAO, C. W. Health effects of soy protein and isoflavones in humans. **J Nutr.**; 138(6):1244S-9S, 2008.

YE, D., LI, Z., WEY, C. Genistein inhibits the S-phase kinase-associated protein 2 expression in breast cancer cells. **Exp Ther Med.**;15(1):1069-1075, 2018.