

**EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO DE ISOFLAVONAS DE SOJA NO  
PERFIL BIOQUÍMICO E NO CICLO ESTRAL DE RATAS NA MENOPAUSA**

**EFFECT OF CHRONIC TREATMENT WITH SOY ISOFLAVONES ON THE  
BIOCHEMICAL PROFILE AND ESTROUS CYCLE OF MENOPAUSAL RATS**

**EFECTO DEL TRATAMIENTO CRÓNICO CON ISOFLAVONAS DE SOYA  
SOBRE EL PERFIL BIOQUÍMICO Y CICLO ESTRAL DE RATAS  
MENOPÁUSICAS**

Walex Randly Alves Lima <sup>1</sup>

Centro Universitário Dom Bosco, São Luís, Maranhão

Klesio Serrão Mendes Filho <sup>2</sup>

Centro Universitário Dom Bosco, São Luís, Maranhão

Taysa Mendonça Silva <sup>3</sup>

Centro Universitário Dom Bosco, São Luís, Maranhão

Vitória Nunes de Brito <sup>4</sup>

Centro Universitário Dom Bosco, São Luís, Maranhão

Haissa Oliveira Brito <sup>5</sup>

Centro Universitário Dom Bosco, São Luís, Maranhão

**RESUMO**

Conceitos abordados: A menopausa é um período de transição da mulher da fase reprodutiva para a não-reprodutiva. Com o objetivo de amenizar os mais

<sup>1</sup> Aluno de Medicina. Centro Universitário Dom Bosco. E-mail: walexrandly56@gmail.com

<sup>2</sup> Aluno de Medicina. Centro Universitário Dom Bosco. E-mail: ksmendes1@gmail.com

<sup>3</sup> Aluno de Medicina. Centro Universitário Dom Bosco. E-mail: taysamendoncas@outlook.com

<sup>4</sup> Aluno de Medicina. Centro Universitário Dom Bosco. E-mail: vitoriabrito3197@gmail.com

<sup>5</sup> Docente do Curso de Medicina da UNDB. Especialista em Biologia Celular e Tecidual (UFPR). Mestre e Doutora em Farmacologia (UFPR). E-mail: haissa.brito@undb.edu.br

diversos sintomas envolvidos nessa fase da vida da mulher, utilizamos a Terapia de Reposição Hormonal, composto de estrogênio e progesterona. Entretanto, há diversas contraindicações e ressalvas para esta terapia. Uma alternativa é a utilização de Isoflavonas de soja, um dos grandes focos biotecnológicos da atualidade, variando em dose, tempo de tratamento e via de administração. Objetivo: Avaliar o efeito do tratamento crônico com isoflavonas de soja no ciclo estral e análise bioquímica em ratas na menopausa. Metodologia: Ratas Wistar (n=24) com 60 dias foram divididas em um grupo falso-operado (óleo mineral, 0,1 mL/100g) e três grupos OVX foram tratados com óleo mineral (0,1 mL/100g) ou estrogênio + progesterona (20 µg/100 g) ou isoflavonas de soja (500 µg/100 g) durante 14 semanas. Foi coletado o lavado vaginal e corado com Bateria de Papanicolaou e após esse período, os animais foram anestesiados, coleta sangue e realizado os testes bioquímicos. Resultados: Os animais tratados com isoflavonas de soja apresentaram uma frequência maior na fase estro, com baixa frequência na fase de diestro. Houve melhora nos parâmetros de fosfatase alcalina, glicose e lipodograma (HDL, colesterol total e triglicerídeos) nos animais tratados com isoflavonas de soja, porém não houve diferença estatística no que diz respeito à albumina. Conclusão: As isoflavonas de soja melhoraram a atrofia genital e perfil bioquímico dos animais, sugerindo ser uma boa alternativa aos hormônios sintéticos.

Palavras-chave: Isoflavonas de soja menopausa. Perfil lipídico. Ciclo estral.

### ABSTRACT

Concepts covered: Menopause is a period of transition for women from the reproductive to the non-reproductive phase. In order to alleviate the most diverse symptoms involved in this phase of a woman's life, we use Hormone Replacement Therapy, composed of estrogen and progesterone. However, there are several contraindications and caveats to this therapy. An alternative is the use of soy isoflavones, one of the major biotechnological focuses today, varying in dose, treatment time and route of administration Objective: To evaluate the effect of chronic treatment with soy isoflavones on the estrous cycle and biochemical analysis in female rats menopausa. Methodology: Wistar rats (n=24) aged 60 days were divided into a sham-operated group (mineral oil, 0.1 mL/100g)

and three OVX groups were treated with mineral oil (0.1 mL/100g) or estrogen. + progesterone (20 µg/100 g) or soy isoflavones (500 µg/100 g) for 14 weeks. Vaginal lavage was collected and stained with a Papanicolaou battery and after this period, the animals were anesthetized, blood collected and biochemical tests performed. Results: The animals treated with soy isoflavones showed a higher frequency in the estrus phase, with a low frequency in the diestrus phase. There was an improvement in the parameters of alkaline phosphatase, glucose and lipodogram (HDL, total cholesterol and triglycerides) in animals treated with soy isoflavones, but there was no statistical difference with regard to albumin. Conclusion: Soy isoflavones improved genital atrophy and biochemical profile of animals, suggesting a good alternative to synthetic hormones.

Keywords: Menopause soy isoflavones. Lipid profile. estrous cycle.

## RESUMEN

Conceptos tratados: La menopausia es un período de transición para la mujer de la fase reproductiva a la no reproductiva. Para paliar los más diversos síntomas que envuelven esta etapa de la vida de la mujer, utilizamos la Terapia de Reemplazo Hormonal, compuesta por estrógenos y progesterona. Sin embargo, existen varias contraindicaciones y advertencias para esta terapia. Una alternativa es el uso de isoflavonas de soja, uno de los grandes focos biotecnológicos en la actualidad, variando en dosis, tiempo de tratamiento y vía de administración. Objetivo: Evaluar el efecto del tratamiento crónico con isoflavonas de soja sobre el ciclo estral y análisis bioquímico en ratas hembras menopáusicas. Metodología: ratas Wistar (n=24) de 60 días de edad se dividieron en un grupo con operación simulada (aceite mineral, 0,1 ml/100 g) y tres grupos OVX se trataron con aceite mineral (0,1 ml/100 g) o estrógeno + progesterona (20 µg/100 g) o isoflavonas de soja (500 µg/100 g) durante 14 semanas. Se recolectó lavado vaginal y se tiñó con una batería de Papanicolaou y después de este período, los animales fueron anestesiados, se recolectó sangre y se realizaron pruebas bioquímicas. Resultados: Los animales tratados con isoflavonas de soja presentaron mayor frecuencia en la fase estral, con baja frecuencia en la fase diestro. Hubo una mejora en los parámetros de fosfatasa alcalina, glucosa y lipodograma (HDL, colesterol total y triglicéridos) en los

animales tratados con isoflavonas de soja, pero no hubo diferencia estadística con respecto a la albúmina. Conclusión: Las isoflavonas de soja mejoraron la atrofia genital y el perfil bioquímico de los animales, sugiriendo una buena alternativa a las hormonas sintéticas.

Palabras clave: Menopausia isoflavonas de soja. Perfil lipídico. ciclo estral.

## 1 INTRODUÇÃO

O período da menopausa caracteriza-se pelo término permanente dos períodos menstruais, em decorrência da falência ovariana fisiológica, a diminuição da secreção dos hormônios estrogênio e progesterona, provoca inúmeras mudanças desfavoráveis no metabolismo das mulheres, incluindo alterações no metabolismo dos lipídeos, da glicose e insulina e na distribuição da composição corpórea, ondas de calor, tonturas e palpitações, depressão e irritabilidade, diminuição da libido e maior chance de surgimento de osteoporose (LINDAHL, 2014; MOREIRA et al 2014).

Para amenizar esses sintomas, é frequentemente utilizado a Terapia de Reposição Hormonal, baseada na utilização de doses diferentes de estrogênio e progesterona. Entretanto, visto o crescente número de mulheres que apresentam contraindicações ou não desejam utilizar a TRH com estrógenos ou combinada (estroprogestativos) por medo dos efeitos colaterais, tem-se então estudado os fitoestrógenos que se referem a uma classe de compostos derivados de plantas que possuem atividade estrogênica. Centenas de alimentos possuem estes compostos, a maioria pertence a uma das três classes de fitoestrógenos: isoflavonas (ISOs), lignanas e coumestanos (BEDELL; NACHTIGALL; NAFTOLIN; 2013).

A biotecnologia atualmente investe milhões no melhoramento genético e na produção de soja no mundo inteiro haja vista que é um alimento rico nesses hormônios naturais, que além de tratamento para menopausa, são utilizados no hábito nutricional de pacientes intolerantes à lactose.

As Isoflavonas pertencem a família dos polifenóis e suas concentrações são maiores em leguminosas e, principalmente, na soja e seus derivados (fitoestrógenos) que estão presentes em uma grande porcentagem nas mulheres devido a sua semelhança estrutural com os hormônios estrogênicos sendo as

principais isoflavonas encontradas na soja a daidzeína, a genisteína e a gliciteína (BEDELL; NACHTIGALL; NAFTOLIN; 2013).

Entretanto, devido à sua afinidade ao receptor estrogênio, pouco se sabe a respeito do uso crônico de isoflavonas de soja em doses altas em determinados parâmetros clínicos, principalmente em mulheres na menopausa, com elevados riscos tromboembólicos e cardiovasculares.

Baseado nisso, o objetivo geral do trabalho foi de avaliar o efeito do tratamento crônico com isoflavonas de soja no ciclo estral e análise bioquímica em ratas na menopausa. Mais especificamente, comparar o tratamento crônico de isoflavonas de soja com a terapia de reposição hormonal convencional nos efeitos no perfil hormonal, através da análise do ciclo estral e no perfil bioquímico de animais com menopausa.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

O climatério é caracterizado por alterações na pele, mucosas, esqueleto, função emocional e metabolismo lipídico, resultantes de queda na produção de hormônios femininos, estrogênio e progesterona. Alguns sintomas como mãos e pés frios, palpitação e tontura (sintomas vasomotores), cefaleia, esquecimento e depressão (sintomas psicológicos), vaginite atrófica, infecções no trato urinário, e mais adiante ocorre atrofia da pele, alterações urogenitais e osteoarticulares (sintomas urológicos), e entre eles se evidenciam os fogachos, sendo sintoma vasomotor. (TAYLOR, 2017).

Estudos demonstram que a terapia de reposição hormonal (TRH) é utilizada desde 1950 e demonstra-se eficaz no alívio de sintomas da menopausa, no entanto, a longo prazo a utilização deste tipo de tratamento pode trazer algumas complicações para as mulheres como, por exemplo, trombose e alguns tipos de câncer, sendo o mais comum o da mama (REMPORT, BLÁZOVICS, 2017).

A utilização de isoflavonas pode diminuir os sintomas da menopausa em intensidade e frequência, porém, dependendo da quantidade que for ingerida, apenas ameniza a intensidade das ondas de calor. A ação antioxidante das isoflavonas trouxe benefícios, diminuindo a ação dos radicais livres e inibindo os danos provocados pelos raios ultravioletas .A TRH a base de ISOs

tem se mostrando eficaz diminuindo sintomas da menopausa, uma vez que as mulheres que consomem soja apresentam aproximadamente 90% de redução desses sinais, evidenciando que a soja e seus princípios ativos, podem ser consideradas uma alternativa eficaz na reposição hormonal, no período da menopausa (BEDELL; NACHTIGALL; NAFTOLIN; 2013, SIRIWARDHANA et al; MOREIRA et al 2014).

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1. Animais

Foram utilizados ratas fêmeas (*Rattus norvegicus*), variedade Wistar, pesando entre 180-220 g, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Maranhão. Os animais foram mantidos em condições controladas de temperatura ( $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) e luminosidade (ciclo claro/escuro de 12 horas), com livre acesso a ração e água.

Os experimentos foram conduzidos de acordo com as orientações para os cuidados com animais de laboratório e considerações éticas com os protocolos experimentais aprovados pelo Comitê de Ética para Uso de Animais (CEUA/UFMA) e Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) sob o Protocolo de número P014/06.

#### 3.2. Desenho experimental e cirurgia de ovariectomia

As ratas foram divididas em 4 grupos (n=6). Três grupos foram ovariectomizados (OVX) e um grupo foi realizado uma falsa-operação (SHAM). Depois de 21 dias, as ratas foram divididas em 3 grupos tratados com veículo (VEÍC; óleo mineral), estrogênio e progesterona (EP; TRH; padrão) utilizando Natifa Pro®Libbs (20µg/100g, diário, injeção subcutânea) ou isoflavonas de soja (Soyfemme® Phytomedica; 500 µg/100g, diariamente, injeção subcutânea) por 15 semanas. O grupo falso-operado (SHAM) foi tratado com veículo. Todas as medicações foram previamente dissolvidas e a dose foi ajustada no diluente do óleo mineral.

Os animais foram previamente anestesiados com cetamina/xilasina (60/7,5 mg/kg, ip) e logo em seguida foi realizada uma assepsia da região ventral dos animais (supra-púbica) para posterior laparotomia de aproximadamente 2 cm na linha mediana. Os ovários e as trompas foram identificados, as trompas

foram ligadas com fio de sutura e os ovários isolados e retirados após a ligadura. Posteriormente, a incisão foi suturada. Após 21 dias foi feita a comprovação do anestro através do esfregaço vaginal. Animais falso-operados foram submetidos ao mesmo procedimento cirúrgico mas os ovários e as trompas permaneceram intactos.

### **3.3 Avaliação do ciclo estral**

O esfregaço vaginal foi checado diariamente entre 8 as 10hs da manhã. Cada animal foi manipulado no dorso para se obter uma mostra. Após isso, o esfregaço foi coletado, colocado em lâmina, e em seguida corado com Método de Papanicolaou. As células vaginais que foram observadas no microscópio foram classificadas em três tipos: células de leucócitos (L), nucleadas (O) e cornificadas (CO). As células representadas foram contadas em 3 campos por lâmina de maneira aleatória. Essas células cornificadas foram utilizadas como um indicador de atividade estrogênica, como descrito por MALAIVIJITNOND et al (2006). Os resultados de cada esfregaço vaginal examinado de seis ratas em cada grupo em cada grupo tratado foi ilustrado de maneira qualitativa e de maneira quantitativa.

### **3.4 Coleta do sangue e análise bioquímica**

Após o período de tratamento, todas as ratas de todos os grupos foram anestesiadas (éter etílico), para posterior incisão abdominal com identificação e punção da artéria aorta abdominal, de onde foi coletado sangue, com auxílio de scalpe (nº 21), em tubos de ensaio. Após, foi realizada de imediato a extração do soro por centrifugação (3000 rpm/10 min), favorecendo-se a coagulação do sangue por incubação em banho-maria a 37°C, durante 10 minutos. As dosagens quantitativas foram realizadas utilizando-se o espectrofotômetro para a determinação de: albumina, bilirrubina, cálcio, colesterol total e suas frações, creatinina, fosfatase alcalina, glicose, proteínas totais, proteína C reativa, transaminase oxalacética e pirúvica, triglicerídeos e uréia; utilizando-se a técnica, comprimento de onda e referências de acordo com o elemento dosado e orientação do fabricante dos reagentes (LABTEST®).



### 3.5 Análise estatística

One-way ANOVA seguido do teste de Newman-Keuls foi utilizado para se analisar a diferença entre as análises bioquímica e os dados do ciclo estral foi demonstrado no formato de frequência. Foram consideradas significativas os dados com nível de significância de  $p < 0,05$ . Todas as análises foram feitas utilizando GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O ciclo estral foi avaliado através da proporção de quatro tipos celulares a fim de detectar qual fase se encontrou predominante durante o período de tratamento. Após a leitura das lâminas, investigou-se a frequência das fases do ciclo de cada grupo tratado e obteve-se os resultados expressos de maneira quantitativa na Tabela 01 e representado de maneira qualitativa na Figura 01.

Na Tabela 01, podemos verificar que o grupo com ovários preservados, permaneceu ciclando, de maneira fisiológica, em todas as fases do ciclo estral. Já com a retirada dos ovários, todos os grupos OVX não apresentaram frequência na fase de proestro, fase na qual encontramos um pico de todos os hormônios (LH, FSH, estrogênio e progesterona). Já os animais tratados com terapia convencional apresentaram uma frequência alta nas fases de estro e diestro, sendo que os animais tratados com isoflavonas de soja apresentaram uma frequência maior na fase estro, com baixa frequência na fase de diestro.

**Tabela 1** – Frequência de fases do ciclo estral de cada grupo no período de tratamento de 15 semanas.

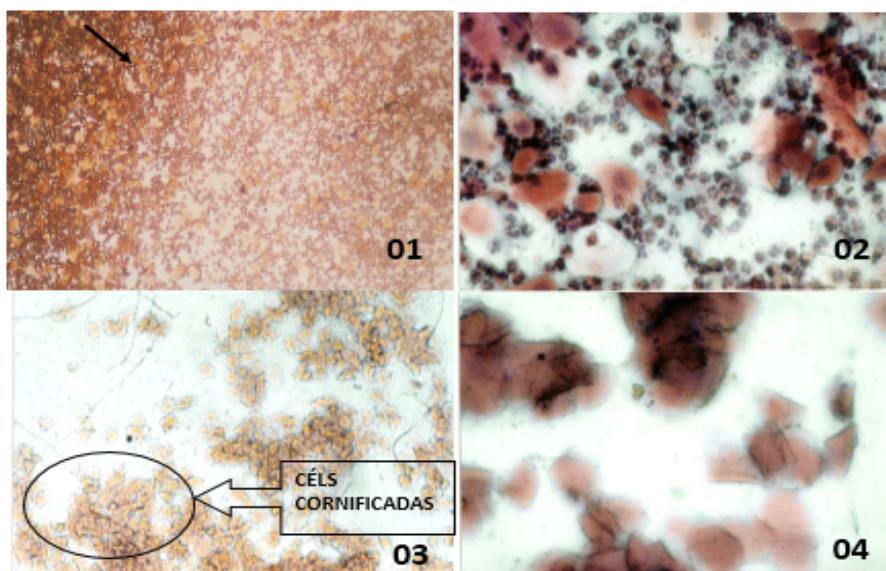
Grupo	Proestro		Metaestro		Estro		Diestro		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	
SHAM	59	18,9	65	20,8	102	32,6	87	27,8	313
OVX	0	0	12	4,21	145	50,9	128	44,9	285
OVX+EP	0	0	0	0	182	<b>56,2</b>	142	<b>43,8</b>	324
OVX+ISO	0	0	17	5,2	262	<b>79,9</b>	49	<b>14,9</b>	328
<b>TOTAL</b>	59		94		691		406		

Fonte: Brito (2021).



Na Figura 01, Podemos verificar de maneira qualitativa, os grupos com tratamentos considerados “teste”, os grupos tratados com TRH e com isoflavonas de soja. No grupo tratado com estrogênio e progesterona, Podemos verificar a persistência do grupo diestro, caracterizado por um amplo infiltrado de leucócitos e redução dos níveis hormonais de LH, FSH e estrogênio além de pobreza celular. Já os animais tratados com isoflavonas, apresentaram persistência na fase estro, caracterizado com aumento nos níveis hormonais e abundância de células cornificadas, sugerindo uma redução da atrofia vaginal, característica da menopausa.

**Figura 1** – Representação qualitativa do ciclo estral de animais com ou sem menopausa e seus respectivos tratamentos realizados. **Campo 01.** Foto de uma coloração De Papanicolaou no esfregaço vaginal (na fase de diestro) do grupo ovariectomizado tratado Estrogênio e progesterona, demonstrando um infiltrado de leucócitos (demonstrado na seta). **Campo 02:** Foto da fase diestro persistente do mesmo grupo (40X). **Campo 03:** Fotografia representativa da Fase Estro (10X) com maior frequência no Grupo Isoflavonas com destaque para as células cornificadas que são as que identificam a fase. **Campo 04:** Fotografia representando um aumento da região demonstrando um grupo de células cornificadas, representativa da fase Estro visualizado no grupo tratado com Isoflavonas de soja (40X).



Fonte: Brito (2021).

No presente estudo, foi demonstrado que o grupo Falso-Operado, continuou ciclando normalmente (atravessando todas as fases do ciclo estral), tendo em vista que não houve retirada de seus ovários, apenas realizou-se uma incisão abdominal. O grupo ovariectomizado tratado com óleo mineral subcutâneo permaneceu na Fase Diestro, fato bastante conhecido, quando há retirada dos ovários, em mulheres assemelha-se a fase lútea tardia (MIHM, GANGOOLY, MUTTUKRISHNA 2011). É importante citarmos que a cirurgia de retirada dos ovários dos animais foi bem sucedida, pois nenhum nos grupos ooforectomizados apresentou frequência na fase de Proestro, sendo esta, caracterizada por picos hormonais de FSH, LH, estrogênio e progesterona.

O tratamento com isoflavonas de soja provocou uma manutenção da Fase Estro com frequência de 79,9 % e no grupo tratado com Estro-progestativo, houve uma maior persistência da Fase Diestro .

Sabe-se que a Fase Estro das ratas é caracterizada pela predominância de células cornificadas no esfregaço vaginal, como observado nas Figuras 03 e 04, as células epiteliais escamosas perderam seu núcleo devido às oscilações hormonais que ocorrem de uma fase para outra (MCLEAN *et al*,2012). Nesta fase podemos também verificar concentrações de LH, FSH, estrogênio e progesterona baixos, entretanto, estes são um pouco mais altos em comparação aos picos hormonais encontrados na Fase Diestro, caracterizado pelo aumento no número de leucócitos no esfregaço vaginal (Figura 01 e 02).

Através da identificação dessas fases do ciclo estral das ratas observou-se que o tratamento com as isoflavonas durante quinze semanas, proporcionou uma melhora no epitélio vaginal, diminuindo a atrofia genital em melhor proporção quando comparado ao grupo tratado com estrogênio e progesterona em baixa dose. Nossos achados corroboram com resultados de Lima e colaboradores (2013), que utilizaram por 12 semanas isoflavona vaginal gel 4% (1 g / dia) em mulheres menopausadas aonde observaram efeito para o alívio da secura vaginal, além de sintomas de dispareunia.

As informações a respeito dos efeitos no epitélio vaginal são escassas, embora sejam áreas onde o estrogênio e seus derivados tenham um efeito desejado, pois possuem uma quantidade rica de receptores  $\beta$ , que são os receptores nos quais as isoflavonas possuem maior afinidade. Alguns trabalhos como o de CLINE *et al* (1996), MURKIES e cols. (1998), MANONAI *et al* (2006)

relatam não ter encontrado diferença nos esfregaços vaginais estudados, no entanto em uma revisão de literatura escrita por BURTON & WELLS (2002), verifica que ocorre uma alteração vaginal benéfica quando há ingestão de isoflavonas de soja, ocasionando uma persistente cornificação. Entretanto, esses efeitos dependem da idade da exposição, duração desse tratamento e dose.

Os resultados das análises bioquímicas do soro de animais tratados durante 15 semanas estão dispostos na Tabela 02. A análise foi feita comparando-se as médias das concentrações das variáveis bioquímicas entre si, com ênfase na relação entre o grupo ooforectomizado + veículo (óleo mineral) e isoflavonas de soja.

Na função renal, foi verificado um aumento nos níveis de creatinina e uréia nos animais tratados com estro progestativo. Em relação à albumina, foi verificado um aumento discreto no grupo controle sem ovários tratado com salina. Em relação à função óssea e hepática, verificamos uma redução dos níveis plasmáticos de fosfatase alcalina no grupo estroprogestativo, quando comparado com os demais grupos. Nos animais tratados com isoflavonas pode ser verificado alto e baixos níveis plasmáticos de glicose e lipidograma (HDL, colesterol total e triglicérides), respectivamente, quando comparado aos demais grupos.

**Tabela 2-** Parâmetros bioquímicos do grupo falso-operado e ratas ovariectomizadas foram tratadas com ou sem isoflavonas de soja ou terapia de reposição hormonal durante 15 semanas.

Parâmetros	SHAM	OVX	OVX + EP	OVX + ISO
Albumina (g/dL)	2,75 ± 0,369 <sup>b</sup>	4,34 ± 0,240	2,47 ± 0,475 <sup>b</sup>	2,20 ± 0,09 <sup>b</sup>
Colesterol Total (mg/dL)	63,48 ± 1,051 <sup>c</sup>	60,25 ± 2,892 <sup>c</sup>	93,33 ± 13,37	61,20 ± 1,629 <sup>c</sup>
Triglicérides (mg/dL)	139,4 ± 11,51	94,18 ± 2,44	108,0 ± 17,50	153,1 ± 15,88
HDL (mg/dL)	34,07 ± 3,819	44,40 ± 2,951 <sup>d</sup>	43,40 ± 5,871 <sup>d</sup>	23,02 ± 2,233
Proteína total (g/dL)	4,265 ± 0,070 <sup>c</sup>	4,190 ± 0,111 <sup>c</sup>	9,762 ± 0,127	3,981 ± 0,049 <sup>c</sup>
Fosfatase alcalina (U/L)	149,0 ± 6,070 <sup>b c</sup>	110,3 ± 7,126 <sup>c</sup>	27,15 ± 3,165 <sup>c</sup>	123,8 ± 6,391 <sup>b c</sup>
Glicose(mg/dL)	137,7 ± 14,98 <sup>b c</sup>	65,18 ± 11,54 <sup>c</sup>	69,80 ± 9,044 <sup>b</sup>	136,70 ± 11,62 <sup>b c</sup>

Creatinina (mg/dL)	0,1300 ± 0,029 <sup>c</sup>	0,093 ± 0,023 <sup>c</sup>	0,9831 ± 0,075	0,1720 ± 0,043 <sup>c</sup>
Uréia (mg/dL)	76,17 ± 1,078	74,77 ± 1,005	70,30 ± 3,815	78,16 ± 1,424

Dados foram expressos como média ± S.E.M. (n=6 animais/grupo).

<sup>a</sup>Diferença significativa quando comparado com o grupo falso-operado.

<sup>b</sup>Diferença significativa quando comparado com o grupo OVX + sal

<sup>c</sup>Diferença significativa quando comparado com o grupo OVX + EP

<sup>d</sup>Diferença significativa quando comparado com o grupo OVX + ISO

(P<0,05 by ANOVA , seguido de Newman-Keuls).

Fonte: Brito (2021).

A função renal, avaliada pela uréia e creatinina, aumentaram no grupo tratado com terapia convencional, porém não alteraram nos animais com isoflavonas, demonstrando que as isoflavonas não causam instabilidade nesse órgão.

A Fosfatase alcalina auxilia como indicador da função hepática e óssea, mostrando-se inabalada perante os resultados, sugerindo que não houve qualquer lesão nos hepatócitos. Outra dosagem que também verifica a fisiologia hepática é a albumina, que diminuiu suas concentrações tanto no grupo tratado com isoflavonas de soja quanto o grupo tratado com estro-progestativo, quando relacionados ao grupo tratado com óleo mineral, entretanto, nenhum dos dois primeiros grupos citados apresentaram diferença em relação ao Falso-Operado, sugerindo que ambas as terapias regularizam a albumina retornando suas concentrações ao nível de ratas com ovários.

Estudos experimentais que envolvem parâmetros bioquímicos tem demonstrado que as ISOs atuam melhorando o perfil lipídico (BEDELL; NACHTIGALL; NAFTOLIN, 2013; MOHAMMADSHAHI et al., 2013; SIRIWARDHANA et al., 2013), conforme verificamos em nossos achados, sugerindo um efeito cardioprotetor das isoflavonas de soja e estro-progestativos.

O aumento da atividade antioxidante do plasma, diminuição das espécies reativas de oxigênio (ROS), aumento dos níveis de HDL e redução tanto do colesterol total quanto do LDL, podem ser efeitos observados durante tratamento como ISOs (BYUN; HAN; LEE, 2010; CURTIS et al., 2012). A ação antioxidante das ISOs ocorre devido esse composto ser rico em elétrons e possuir a habilidade

de doar estas partículas subatômicas para as ROS de forma direta (ZAI-QUN, 2014).

Vários fatores podem favorecer a instabilidade destes compostos, dentre eles destaca-se a ingestão de doses elevadas de antioxidantes ( ZAI-QUN, 2014). Pode-se supor que a diminuição dos níveis de HDL observados no grupo tratado com ISOs, podem ser resultantes de uma atividade pró-oxidante de doses relativamente alta administradas nos animais do presente estudo.

A genisteína um dos componentes presente nas ISOs, prejudica a captação de glicose em humanos, através de seus efeitos nas células de transporte de glicose (GLUT4), isto é, atrapalha na ação de carrear a glicose no plasma como fonte de energia para as células (CHOU et al., 2010). Deste modo, é possível sugerir que o aumento da glicemia observado no presente estudo pode ser resultado da menor absorção de glicose, devido aos efeitos inibitórios da genisteína.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o presente trabalho, sugerimos então que as isoflavonas de soja melhoram parâmetro renais, ósseos, hepáticos e lipidograma e atrofia genital em ratas com hipoestrogenismo.

## REFERÊNCIAS

- BEDELL, S.; NACHTIGALL, M.; NAFTOLIN, F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, 2013,v. 31, n.4, p. 400-419.
- BURTON J L, WELLS M. The effect of phytoestrogens on the female genital tract. **J Clin Pathol**, 2002,55:401–407.
- BYUN, J. S.; HAN, Y. S.; LEE, S. S. The effects of yellow soybean, black soybean, and sword bean on lipid levels and oxidative stress in ovariectomized rats. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**,2010, v. 80, n. 2, p. 97-106.
- CHOU, H. F. Genistein inhibits glucose and sulphate transport in isolated rat liver lysosomes. **British Journal of Nutrition**, 2010,v. 103, n. 2, p. 197-205.

- LINDAHL, S. H. Reviewing the options for local estrogen treatment of vaginal atrophy. **International Journal of Women's Health**, 2014, v. 6, n. 1, p. 307-312.
- MALAIVIJITNOND, S. Using vaginal cytology to assess the estrogenic activity of phytoestrogen-rich herb 107,2006, 354-360. doi:10.1016.
- MANONAI, J. The effect of a soy-rich diet on urogenital atrophy: a randomized, cross-over trial. **Maturitas**, 2006, Amsterdam, v. 54, n. 2, p. 135 – 140.
- MCLEAN, A. C. Performing vaginal lavage, crystal violet staining, and vaginal cytological evaluation for mouse estrous cycle staging identification. **J Vis Exp**. 15;(67):e4389. doi: 10.3791/4389. 2012.
- MIHM M, GANGOOLY S, MUTTUKRISHNA S. The normal menstrual cycle in women. **Animal reproduction science**, 2011, 124–229.
- MOREIRA, A. C. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, 2014, v. 143, p. 61- 71.
- MURKIES A L, WILCOX G, DAVIS S R. Clinical review 92: Phytoestrogens. **J Clin Endocrinol Metab**. 1998, 83:297-303.
- REMPORT J, BLÁZOVICS A. Phytoestrogens in the treatment of menopause. **Orv Hetil**, 2017, 158(32): 1243–1251.
- SIRIWARDHANA, N. Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds. **Journal of Nutritional Biochemistry**, 2013, v. 24, n. 4, p. 613- 623.
- TAYLOR M. BOTANICALS: medicines and menopause. **Clin Obstet Gynecol**; 2017, 44:853-63.
- WUTTKE, W. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? **Maturitas**, 2003, 61 (1-2), 159-70.
- ZAI-QUN, L. Antioxidants may not always be beneficial to health. **Nutrition**, 2014, v. 30, n. 2, p. 131-133.