

A UTILIZAÇÃO DAS ISOFLAVONAS COMO ADJUVANTE PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Venilde dos Santos Sousa

Graduanda em Farmácia,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Ana Claudia Conde Peres

Mestre em Biologia Animal – UFMS;
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

Os alimentos funcionais utilizados na dieta de diversas populações ao redor do mundo são importantes fontes de energia e diversos nutrientes. A soja (*Glycine max*) que apresenta uma composição significativamente rica em proteína, vem se destacando, pois além de sua função normal de nutrição, ainda apresenta diversos benefícios para a saúde, uma vez que possui compostos bioativos, denominados isoflavonas que reduzem consideravelmente a agressividade do câncer de mama. Este que por sua vez se desenvolve evidentemente em algum tecido da mama, principalmente nos ductos mamários e/ou suas estruturas adjacentes como a aréola e as glândulas endócrinas e apresenta diversos fatores de risco associados. Deste modo, por meio de uma revisão bibliográfica, este trabalho objetivou demonstrar os aspectos gerais do câncer de mama (área lesionada, fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento convencional) e a eficácia das isoflavonas da soja como adjuvante. Basicamente, a daidzeína, a genisteína e a gliciteína atuam inibindo a topoisomerase II, enzima nuclear responsável por diversas atividades fisiológicas do organismo, sobretudo, catalisar a lise da molécula de DNA e consequentemente designar o processo de divisão mitótica, o que contribui para a redução da proliferação e agressividade.

PALAVRAS-CHAVE: isoflavonas; câncer de mama; topoisomerase II; tratamento adjuvante.

1 INTRODUÇÃO

É evidente que o câncer de mama figura como um dos principais problemas de saúde pública, sendo no mundo o segundo tipo mais frequente e o principal responsável pelas mortes precoces de mulheres acima dos 40 anos de idade (SOUZA et al., 2017). Deste modo, a incidência deste tipo de patologia constitui-se uma pandemia global bem disseminada que atinge os países desenvolvidos como os Estados Unidos da América (EUA) e as nações em desenvolvimento, como o Brasil (RODRIGUEZ; CRUZ; PAIXÃO, 2015). Tal fato se justifica, pois atualmente, há diversos fatores de riscos associados como predisponentes para seu desenvolvimento, tais como a utilização de hormônios sem auxílio médico, estilos de vida inadequados como sedentarismo, obesidade, tabagismo, consumo de álcool em excesso e principalmente predisposição genética, ou seja, histórico de casos

familiares na família, independente de grau de parentesco (RODRIGUEZ; CRUZ; PAIXÃO, 2015).

No que se refere ao quadro clínico, além dos nódulos na região da mama, outros sinais e sintomas podem aparecer com o decorrer da fisiopatologia, dentre os quais se destacam extravasamento de líquidos de coloração anormal de maneira unilateral e persistente, descamação dos mamilos e eritemas e edemas na pele que recobre ambos os seios (SILVA; RIUL, 2011). Logo, o cuidado das pessoas em relação à saúde das mamas (apalpação e reconhecimento do que é normal ou não em seu corpo) e realização de exames periódicos cuja finalidade seja rastreamento, como a mamografia (radiografia de caráter/aspecto não invasivo) são estratégias fundamentais para a detecção precoce desta neoplasia (FONSECA et al., 2017).

Uma vez diagnosticado o câncer de mama há diversas opções de tratamento convencional, no entanto para algumas pessoas há resistência ou piora do quadro clínico (ASSIS; MAMEDE, 2016). Isto se dá, pois o tumor apresenta vários subtipos biológicos que apresentam comportamento celular diferente (SANTOS et al., 2014). Neste contexto, os alimentos funcionais por apresentarem-se substâncias químicas capazes de modular as respostas metabólicas do ser humano, são alvos atualmente dos estudos científicos que visam opções de anticancerígenos alternativos (CARVALHO; LIMA, 2014). Dentre o arsenal já identificado, as isoflavonas presentes na soja (*Glycine max*) merecem destaque (CARVALHO, 2015). Todavia, apesar deste efeito, por muito tempo a utilização deste vegetal foi atribuída exclusivamente ao elevado teor proteico presente em sua composição química (PERON et al., 2012).

Caracterizados por pertencer à classe dos fitoestrógenos, estes compostos fenólicos apresentam estrutura química semelhante a molécula do estradiol, hormônio natural do organismo humano, responsável pelo funcionamento de diversos tecidos e órgãos (PERON et al., 2012). A daidzeína, a genisteína e a gliciteína atuam inibindo a topoisomerase II, enzima nuclear responsável por diversas atividades fisiológicas do organismo, sobretudo, catalisar a lise da molécula de DNA e conseqüentemente designar o processo de divisão mitótica (SANTOS, 2014). Deste modo, a inibição desta enzima resulta significativamente na redução da proliferação das células tumorais, ou seja, do processo de carcinogênese (ESTEVES; MONTEIRO, 2011).

2 OBJETIVOS

O trabalho tem como objetivo demonstrar os aspectos gerais do câncer de mama (área lesionada, fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento convencional) e a eficácia das isoflavonas da soja como adjuvante.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Para a elaboração do estudo foi realizada pesquisa bibliográfica em artigos e livros científicos nacionais e internacionais. Os primeiros se encontram indexados em diversas plataformas de pesquisas virtuais, tais como *Scielo, Lilacs e Pubmed*.

Dentre as palavras-chaves que foram utilizadas para a busca dos materiais destacam-se isoflavonas da soja, câncer de mama e topoisomerase II. A compilação dos dados priorizou estudos entre os anos de 2010 a 2019, todavia, não foram descartadas publicações anteriores com dados relevantes ao objetivo proposto.

4 ASPECTOS GERAIS DO CÂNCER DE MAMA

O termo neoplasia ou câncer corresponde a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado e anormal de células em diversos tecidos e órgãos, podendo ainda espalhar-se para outras regiões do organismo diferente daquela inicialmente afetada (metástase), o que conseqüentemente afeta a homeostasia em diferentes níveis (RODRIGUEZ; CRUZ; PAIXÃO, 2015). Especificamente, o câncer de mama é um tumor que se desenvolve evidentemente em algum tecido da mama, principalmente nos ductos mamários e/ou suas estruturas adjacentes como a aréola e as glândulas endócrinas (HEGG, 2000).

Atualmente, há diversas evidências de que este tipo de neoplasia pode ser significativamente prevenido, uma vez que estudos epidemiológicos identifica variações nas taxas de incidência de câncer relacionadas as variáveis tempo e lugar (INUMARU et al., 2011). Tal fato comprova que há diversos fatores predisponentes além da genética, como a utilização de hormônios sem auxílio médico, estilos de vida inadequados como sedentarismo, obesidade, tabagismo e consumo de álcool em excesso (RODRIGUEZ; CRUZ; PAIXÃO, 2015). Deste modo, dependendo da característica do tumor, a região afetada pode ser diferente, bem como a intensidade

dos sinais e sintomas (SANTOS et al., 2014). Todavia, de uma maneira geral tem-se descrito o surgimento de nódulos com aspecto endurecido, irritação ou abaulamento, edema, eritema, sensação de nódulo na axila, secreção papilar unilateral e espontânea e descamação progressiva de ambos os mamilos (SILVA; RIUL, 2011).

O diagnóstico em estágios avançados da doença reduz as chances de cura e é um dos principais fatores responsáveis pela alta taxa de mortalidade descrita na literatura (RODRIGUEZ; CRUZ; PAIXÃO, 2015). Além disso, provoca diversos conflitos psicossociais nos pacientes, tais como sentimentos de angústia, acompanhados por sintomas depressivos, frustrações, perda da autoestima, liberdade e constantes mudanças nas relações interpessoais (FONSECA et al., 2017). Neste contexto, além da detecção pessoal por apalpação, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) sugere que o rastreamento pelo exame da mamografia seja realizado, a cada dois anos em mulheres de 50-69 anos, ou anualmente a partir dos 35 anos de idade em mulheres com quaisquer históricos de câncer familiar (TOMAZELLI et al., 2016).

O tratamento para o câncer de mama deve ser ministrado por uma equipe multidisciplinar visando o amparo integral do paciente. As modalidades terapêuticas consistem na cirurgia removedora e a radioterapia para tratamento loco-regional e a quimioterapia e a hormonioterapia para tratamento sistêmico, se necessário (LOTTI et al., 2008). Adicionalmente, alguns pacientes necessitam de tratamentos adjuvantes para auxiliar na diminuição da proliferação do tumor (CARVALHO; LIMA, 2014).

5 SOJA E ISOFLAVONAS PRESENTES EM SUA COMPOSIÇÃO: DEFINIÇÃO E CARACTERÍSTICAS GERAIS

A soja, definida como uma planta da família das leguminosas, está entre os principais alimentos funcionais do mundo. Seu cultivo começou na Ásia há mais de cinco mil anos, sendo explorada comercialmente no Ocidente apenas na segunda década do século XX, nos EUA. No Brasil, embora tenha referência sobre sua produção no ano de 1882, a mesma só foi mencionada nos registros oficiais no ano de 1941, no Rio Grande do Sul (RS) (AGUIAR, 2002).

No que se refere à composição química da soja com base em amostra seca (100 g), a mesma constitui-se de proteínas (40 g), isoflavonas (30 g), lipídios (20 g),

cálcio (226 mg), fósforo (546 mg) e ferro (8,8 mg) (AGUIAR, 2002). As isoflavonas encontram-se sobre duas formas, a primeira, conjugada com açúcares, conhecidas como glicosiladas e a segunda, livre dessa molécula, denominadas agliconas. O organismo humano não absorve com eficiência as glicosídicas, uma vez que somente as agliconas são capazes de atravessar a membrana plasmática das células. Deste modo, para a utilização da soja com fins terapêuticos e não dietéticos, há necessidade de realizar as transformações das formas glicosiladas em agliconas, visto que nos seus grãos sobressaem as conjugadas. Neste sentido, estas transformações podem ser feitas por processos fermentativos e enzimáticos (GENOVESE et al., 2003).

Após a absorção, as isoflavonas são incorporadas nos quilomícrons (moléculas de lipoproteínas sintetizadas pelo intestino), que as transportam ao sistema linfático e posteriormente ao sistema circulatório e fígado. Em seguida a sua metabolização no fígado, há uma significativa distribuição para todos os tecidos extra-hepáticos, onde exercem seus efeitos metabólicos. Em outras palavras, todas as células do corpo que possuem receptores para estrógenos potencialmente podem ser influenciadas por essas moléculas, em especial a mama e a próstata (ESTEVEZ; MONTEIRO, 2011).

Vale salientar que a concentração de isoflavonas na soja é geneticamente determinada e afetada por diversos fatores, dentre os quais, destacam-se à variedade e condições de cultivo, condições de processamento e metodologias de análise na cromatografia de alta eficiência (AGUIAR, 2002). Deste modo, um indivíduo ao consumir a soja, seus grãos, alimentos derivados ou medicamentos pode não estar adquirindo a melhor concentração de isoflavonas, sendo necessário uma pesquisa e comparação das matérias-primas disponíveis no comércio (GENOVESE et al., 2003).

6 A UTILIZAÇÃO DAS ISOFLAVONAS DA SOJA COMO TRATAMENTO ADJUVANTE DO CÂNCER DE MAMA

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, no entanto, estudos tem demonstrado que as isoflavonas possuem mecanismos gerais de ação que podem interferir no

metabolismo de processos moleculares (ESTEVES; MONTEIRO, 2011).

A daidzeína, a genisteína e a gliciteína, isoflavonas presentes na soja atuam inibindo a topoisomerase II, enzima nuclear responsável por diversas atividades fisiológicas do organismo, sobretudo, catalisar a lise da molécula de DNA e conseqüentemente designar o processo de divisão mitótica (SANTOS, 2014). Este processo de replicação consiste na produção de duas células a partir de uma célula pré-existente de modo que ambas mantenham a mesma a composição genética. Por conseguinte, inaltera a composição e teor do DNA característico da espécie em todo o tecido (GENOVESE et al., 2003). Deste modo, a inibição desta enzima resulta significativamente na redução da proliferação das células tumorais, reduzindo o processo de carcinogênese (ESTEVES; MONTEIRO, 2011). Tal fato se justifica uma vez que como as demais células do corpo humano, o câncer se divide pelo mesmo mecanismo das demais células (RODRIGUEZ; CRUZ; PAIXÃO, 2015).

Adicionalmente, há diferentes características entre as células tumorais e as células fisiológicas que não estão diretamente relacionadas ao ciclo celular. Por exemplo, as células cancerosas obtêm a capacidade de migrar para outras partes do corpo (metástase) e de promover o crescimento de novos vasos sanguíneos (angiogênese) que são fontes de oxigênio e nutrientes às células tumorais. Neste contexto, ao diminuir sua proliferação pela inibição da topoisomerase II, ambos os processos são afetados, o que conseqüentemente diminui a agressividade do câncer (CARVALHO; LIMA, 2014).

Vale lembrar que a soja e seus derivados, enquanto alimentos funcionais, não curam doenças consideradas graves, como o câncer de mama, apenas ajudam o organismo a combatê-las de maneira mais eficaz. Deste modo, esses alimentos não devem ser utilizados como monoterapia, mas, devem ser incorporados à dieta para que possam ser consumidos diariamente, ajudando no tratamento, se enquadrando como uma significativa terapia adjuvante (ESTEVES; MONTEIRO, 2011).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As análises experimentais de valor científico aprovam e validam as isoflavonas da soja como fator de melhora na terapêutica do câncer mamário por meio de seus mecanismos genéticos. Deste modo, salienta-se que a soja e seus

derivados devem ser reconhecidos pelos médicos profissionais atuantes nesta área clínica como uma quimioterapia adjuvante significativamente eficiente que pode salvar vidas.

A elaboração e a adoção de uma adequada estratégia de tratamento para o câncer de mama são fundamentais, em função de seu prognóstico muitas vezes desfavorável. Neste sentido, torna-se necessário a realização de mais estudos científicos clinicamente comprovados, envolvendo um significativo número de pacientes, para elucidarem todas as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas das isoflavonas, bem como os possíveis efeitos adversos predisponentes a se manifestar.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, C. L. Isoflavonas de soja e propriedades biológicas. Revista Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos, Rio de Janeiro, v. 20, n. 2, p. 323-334, mar., 2002.

ASSIS, C. F.; MAMEDE, M. A Mamografia e seus desafios: fatores socioeducacionais associados ao diagnóstico tardio do câncer de mama. Revista Iniciação Científica Cesumar, Vassouras, v. 18, n. 1, p. 63-72, jan., 2016.

CARVALHO, H. V. M. As evidências dos benefícios do consumo das isoflavonas da soja na saúde da mulher: revisão de literatura. Journal of Health Sciences, Rio de Janeiro, v. 16, n. 4, p. 353-359, mar., 2015.

CARVALHO, P.; LIMA, R. P. O papel dos alimentos funcionais na prevenção e controle do câncer de mama. Revista brasileira de cancerologia, São Paulo, v. 50, n. 3, p. 251-260, fev., 2014.

ESTEVES, E. A.; MONTEIRO, J. B. Efeitos benéficos das isoflavonas de soja em doenças crônicas. Revista Nutricionista, Maceió, v. 14, n. 1, p. 43-52, jan., 2011.

FONSECA, A. A. et al. Percepções e enfrentamentos de mulheres com câncer de mama: do diagnóstico ao tratamento. Journal Collection Health, Belo Horizonte, v. 2178, n. 5, p. 222-229, out., 2017.

GENOVESE, M. I. et al. Avaliação do teor de isoflavonas de suplementos nutricionais à base de soja. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, v. 39, n. 2, p. 159-167, maio., 2003.

HEGG, R. Câncer de mama. Revista Brasileira de Medicina, São Paulo, v. 57, n. 5,

p. 463-74, maio., 2000.

INUMARU, L. E. et al. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. Cadernos de Saúde Pública, Goiânia, v. 27, n. 1, p. 1259-1270, jan., 2011.

LOTTI, R. C. B. et al. Impacto do tratamento de câncer de mama na qualidade de vida. Revista brasileira cancerologia, São Paulo, v. 54, n. 4, p. 367-71, abr., 2008.

PERON, A. P. et al. Utilização das isoflavonas presentes na soja (*Glycine max*) na prevenção e tratamento de doenças crônicas: uma breve revisão. Revista Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar, São Paulo, v. 12, n. 3, p. 51-57, jan., 2012.

RODRIGUEZ, J. D.; CRUZ, M. S.; PAIXÃO, A. N. Uma análise da prevenção do câncer de mama no Brasil. Revista Ciência & Saúde Coletiva, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 3163-3176, out., 2015.

SANTOS, A. F. P. et al. Soja: alimento funcional e tratamento do câncer de mama. Revista Nutrição Saúde, Santa Fé do Sul, v. 1, n. 2, p. 45-54, mar., 2014.

SILVA, P. A; RIUL, S. S. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. Revista Brasileira de Enfermagem, Brasília, v. 64, n. 6, p. 1016-1021, dez., 2011.

SOUZA, N. H. A. et al. Câncer de mama em mulheres jovens: estudo epidemiológico no Nordeste Brasileiro. Revista de Políticas Públicas, Sobral, v. 16, n. 2, p. 60-67, dez., 2017.

TOMAZELLI, J. G. et al. Avaliação das ações de detecção precoce do câncer de mama no Brasil por meio de indicadores de processo: estudo descritivo com dados do Sismama, 2011. Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, v. 26, n.1, p. 61-70, dez., 2016.