

Efeitos das isoflavonas em altas doses sobre o útero da rata

ADRIANA APARECIDA FERRAZ CARBONEL¹, RICARDO SANTOS SIMÕES², REGIANE HELENA BARROS RABELO SANTOS³, MARIA CÂNDIDA PINHEIRO BARACAT⁴, MANUEL DE JESUS SIMÕES⁵, EDMUND CHADA BARACAT⁶, JOSÉ MARIA SOARES JÚNIOR⁷

¹ Mestre em Ciências da Saúde; Doutoranda, Departamento de Morfologia e Genética, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP

² Médico-assistente do Hospital Universitário, Universidade de São Paulo (HU-USP); Doutoranda da Disciplina de Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP

³ Pós-graduanda do Departamento de Ginecologia, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP

⁴ Médica-residente de Obstetrícia e Ginecologia, FMUSP, São Paulo, SP

⁵ Professor Associado, Departamento de Morfologia e Genética, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP

⁶ Professor Titular, Disciplina de Ginecologia, FMUSP, São Paulo, SP

⁷ Professor Associado e Livre-docente, Departamento de Ginecologia, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito de altas doses de isoflavonas no útero de ratas adultas castradas. **Métodos:** Ratas virgens ovariectomizadas (n = 40) foram tratadas por 30 dias consecutivos com veículo (GCtrl) ou genisteína nas concentrações 42 (GES42), 125 (GES125) e 250 (GES250) µg/g de peso corporal ao dia. O extrato de soja e o veículo (propilenoglicol) foram administrados por gavagem. Ao final do experimento, foi realizada dosagem sérica de 17 β-estradiol e progesterona, avaliou-se o peso dos animais e dos úteros e foi feito exame colpocitológico. Fragmentos do terço médio dos cornos uterinos foram fixados em formol a 10% e processados para inclusão em parafina para estudo histológico. Cortes de 5 µm de espessura foram corados pelo HE e destinados a estudo em microscopia de luz. Analisou-se a histomorfologia do endométrio, área endometrial, número e área ocupada pelas glândulas, assim como a concentração de eosinófilos presentes na lâmina própria. Os dados numéricos obtidos foram submetidos à análise de variância complementada pelo teste de Tukey-Kramer (p < 0,05). **Resultados:** Verificou-se que o peso do útero, as áreas endometrial e glandular e o número de glândulas e de eosinófilos foram maiores nos animais dos grupos GES250 > GES125 do que nos outros grupos (GES250 > GES125 > GES42 = GCtrl; p < 0,05). Os dados morfológicos mostraram proliferação endometrial nos grupos ES125 e ES250, que apresentavam endométrio mais desenvolvido que outros grupos. Em todos os animais do grupo ES250 notou-se a presença de metaplasia escamosa. **Conclusão:** A administração de isoflavonas em altas doses promove metaplasia escamosa no endométrio.

Unitermos: Isoflavonas; ovariectomia; útero; metaplasia; ratos.

SUMMARY

Effects of high-dose isoflavones on rat uterus

Objective: To evaluate the effects of high-dose isoflavones on the uterus of castrated adult rats. **Methods:** Adult, ovariectomized virgin rats (n = 40) were treated by gavage during 30 consecutive days with vehicle (propylene glycol, group GCtrl) or different doses of genistein: 42 (group GES42), 125 (GES125), or 250 (GES250) µg/g body weight per day. Animals were killed, weighed, vaginal and uterine samples were taken for cytologic evaluation, and serum levels of 17 β-estradiol and progesterone were determined. The middle third of the uterine horns was dissected, fixed in 10% formaldehyde and processed for paraffin inclusion; 5-µm thick sections were obtained and stained with HE for further histological study under light microscopy. The endometrial morphology and area, number and area of glands, and number of eosinophils in the lamina propria were analyzed. ANOVA and the Tukey-Kramer test were used for statistical analyses. **Results:** Uterine weight, endometrial glandular area, and number of glands and eosinophils were all higher in GES250 > G125 than in the other groups (GES250 > GES125 > GES42 = GCtrl; p < 0.05). Morphological data showed signs of endometrial proliferation upon treatment with genistein, especially in animals in GES125 and GES250 compared to other groups. In all animals in GES250, signs of uterine squamous metaplasia were observed. **Conclusion:** A short treatment period with high daily doses of isoflavones can promote endometrial squamous metaplasia in ovariectomized rats.

Keywords: Isoflavones; ovariectomy; uterus; metaplasia; rats.

Trabalho realizado no Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP

Artigo recebido: 01/03/2011
Aceito para publicação: 27/06/2011

Suporte Financeiro:
CNPq e CAPES

Correspondência para:
Adriana Aparecida Ferraz Carbonel
Disciplina de Histologia
e Biologia Estrutural
Rua Botucatu, 740
CEP: 04023-009
São Paulo – SP
Tel/Fax: (11) 5576-4268
adricarbonelfisio@hotmail.com

Conflito de interesse: Não há.

©2011 Elsevier Editora Ltda.
Este é um artigo Open Access sob a
licença de CC BY-NC-ND

INTRODUÇÃO

A atrofia do sistema genital feminino decorrente do hipoestrogenismo é uma condição frequente na pós-menopausa, geralmente associada a sintomas vaginais ou urinários tais como ressecamento, prurido, desconforto, dispareunia, disúria, urgência urinária¹. Além disso, o hipoestrogenismo pode causar diversas alterações orgânicas que podem levar a sintomas vasomotores, doenças cardiovasculares, osteoporose, distúrbios cognitivos, perda de massa óssea e alterações urogenitais².

A terapia hormonal (TH) é clássica para o alívio dos sintomas vasomotores na pós-menopausa, em especial dos fogachos e da atrofia urogenital. No entanto, devido a efeitos colaterais possíveis sobre a mama e o útero, ou seja, a ocorrência maior de câncer de mama e hiperplasia endometrial, outras alternativas terapêuticas têm sido buscadas^{3,4}.

Nos últimos anos, as isoflavonas se tornaram alternativa à TH por serem consideradas mais seguras, visto que são substâncias agonistas do estrogênio e possuem fraca atividade estrínica⁵. As isoflavonas representam os fitoestrogênios mais estudados e são encontradas principalmente em derivados da soja, tendo como principais elementos ativos a genisteína, daidzeína, biochanina A e formononetina⁶. A genisteína é o mais ativo e abundante da soja⁷.

No entanto, apesar de sua eficácia ter sido investigada em inúmeros ensaios clínicos, a maioria deles não conseguiu mostrar sua ação no epitélio vaginal, nem debelar os sintomas vasomotores^{8,9}. Chiechi *et al.*¹⁰ referem que isoflavonas administradas na pós-menopausa por longos períodos apresentam efeito trófico sobre o epitélio vaginal. Os autores atribuíram o fato à exposição prolongada aos fitoestrogênios na dieta. Ferrari¹¹, por sua vez, refere que altas doses de isoflavonas, particularmente de genisteína, podem ser utilizadas para tratar fogachos em mulheres na pós-menopausa, tendo um perfil de segurança muito bom.

Estudos epidemiológicos mostram que os fitoestrogênios associam-se a redução no risco de câncer estrogênio-dependente^{12,13}. Em estudos *in vitro*, em especial com genisteína, há indução de apoptose de células com receptores para estrogênios em tumores mamários e no colo uterino¹⁴.

No campo experimental, *in vivo*, há inúmeros trabalhos, em especial em ratas, mostrando ação trófica das isoflavonas sobre o genital feminino. Contudo, não foi adequadamente avaliada a resposta desse sistema frente a altas doses¹⁵⁻¹⁷. Nesse sentido, o presente artigo propõe-se a estudar a ação das isoflavonas em altas doses sobre a morfologia do endométrio de ratas.

MÉTODOS

Trabalho experimental, prospectivo, duplo-cego, randomizado, no qual foram usadas ratas (*Rattus norvegicus albinus*) adultas, virgens, pesando aproximadamente 250 gramas, fornecidas pelo Centro de Desenvolvi-

to de Modelos de Experimentação (CEDEME), da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP/EPM (parecer nº 0749/07).

DROGA

O extrato de soja utilizado no presente estudo possuía 42,6% de isoflavonas totais. Desse conteúdo, aproximadamente 36% era de genisteína, 62% de daidzeína e 2% de gliciteína (incluindo as isoformas das isoflavonas). Do restante do extrato 57, 4% era constituído de proteínas (Zhongshan Road, Dalian, China).

ANIMAIS

Foram utilizadas 40 ratas adultas, virgens, de aproximadamente 90 dias, pesando em média 250 g, da linhagem Wistar EPM-1 (*Rattus norvegicus albinus*). Os animais foram inicialmente levados para o Biotério da Disciplina de Histologia e Biologia Estrutural, sendo confinados em gaiolas plásticas com tampas gradeadas de metal, à temperatura de 22°C, sob iluminação artificial produzida por lâmpadas fluorescentes da marca Philips, modelo luz do dia, com 40 W de potência, com fotoperíodo claro e escuro de 12h cada. Os animais foram submetidos a exames colpocitológicos por 21 dias consecutivos e os que estavam em ciclo estral normal foram submetidos à ovariectomia bilateral.

Após 28 dias de ovariectomia, os animais foram randomicamente divididos em quatro grupos, a saber: GCtrl (controle) - recebeu propilenoglicol; GES42 - recebeu 42 µg/g, por dia, de genisteína; GES125 - recebeu 125 µg/g, por dia de genisteína, e GES250 - recebeu 250 µg/g de genisteína por dia.

As substâncias foram ministradas diariamente por um período de 30 dias consecutivos, diluídas em 1,0 mL de propilenoglicol e administradas, no início do fotoperíodo claro, em torno das sete horas, por gavagem.

Na última semana do experimento, foram realizados exames colpocitológicos diários, que foram corados pelo método de Harris-Shorr, para averiguar o estímulo do fito-hormônio. Para tanto, com o auxílio de uma haste de algodão (cotonete) embebida em soro fisiológico, que foi introduzida no óstio da vagina. Retirou-se material do lúmen vaginal, o qual foi depositado sobre lâmina histológica, que foi rapidamente mergulhada em solução de etanol e éter (1:1) durante 10 minutos. Ao final desse período, o material foi corado pelo método Shorr-Harris.

OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS

Após 30 dias do início da administração dos fármacos, todos os animais foram inicialmente pesados em balança semianalítica e posteriormente anestesiados com xilazina (20 mg/kg) e cetamina (100 mg/kg), por via intraperitoneal.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3828459>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3828459>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)