



## IMPACTO DOS FITOESTRÓGENOS NO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Gisela Guerra Pescarolo<sup>1</sup>, Heloísa Meneguette Silveira<sup>2</sup>, Iamara Carvalho Sabatino Bento<sup>3</sup>, Geovana Izabela do Monte<sup>3</sup>, Isabele Picada Emanuelli<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Bolsista PIBICMED8/ICETI- UniCesumar. ra-22026225-2@alunos.unicesumar.edu.br

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. ra-21190912-2@alunos.unicesumar.edu.br

<sup>3</sup> Acadêmica do Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Limpas, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. iamara.carvalho93@gmail.com geovanaizabela19@gmail.com

<sup>4</sup> Orientadora, Doutora, Docente no Curso de Medicina e Medicina Veterinária, UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. isabele.emanuelli@unicesumar.edu.br

### RESUMO

Apesar de possuir algumas informações, permanece uma lacuna de conhecimento quanto ao mecanismo de ação dos fitoestrógenos sobre o desenvolvimento embrionário inicial e quanto aos efeitos associados ao embrião e seus anexos - ainda mais no que tange ao desenvolvimento embrionário humano. Esse problema é acentuado pela ausência de uma revisão sistemática sobre o assunto, o que facilitaria a análise dos estudos prévios e prováveis correlações com o desenvolvimento humano. Portanto, o objetivo da pesquisa é elaborar uma revisão sistemática do tema supramencionado. Será feita uma abordagem estruturada de busca de literatura para identificar estudos elegíveis. O estudo terá como base de dados o *PubMed* e o *Web of Science*. Dados dos artigos selecionados serão triados e será feito um julgamento criterioso da elegibilidade dos mesmos. Após isso, os dados serão organizados por temas e, só então, analisados. Vale ressaltar que o relatório dessa revisão sistemática seguirá as recomendações da Declaração PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) a fim de obter uma revisão mais transparente, completa e precisa, facilitando a tomada de decisão baseada em evidências. No que concerne aos resultados, espera-se compreender a ação dos fitoestrógenos sobre o desenvolvimento embrionário e os efeitos associados ao embrião e seus anexos. Ainda, almeja-se contribuir com a promoção da segurança alimentar, bem como assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades, mais especificamente relativas à vida embrionária e fetal relacionadas a ação dos fitoestrógenos como desreguladores endócrinos por intoxicação não intencional.

**PALAVRAS-CHAVE:** Embrião; Fitoestrógenos; Gestação.

### 1 INTRODUÇÃO

Fitoestrógenos são compostos fenólicos não esteroides, derivados de plantas e que apresentam esse nome devido à sua estrutura química ser notavelmente semelhante ao estrogênio de mamíferos, o estradiol (SIROTKIN et al., 2014 e KRIZOVA et al., 2019). A subclasse de fitoestrógenos que se destaca é a isoflavona - da qual fazem parte a genisteína, daidzeína, gliciteína e seus precursores (SIROTKIN et al., 2014; MICHEL et al., 2013). Essa subclasse é de importância clínica pois é nela que estão classificados os fitoestrógenos mais estrogênicos e suas principais fontes dietéticas humana são a soja e seus derivados. O conteúdo de isoflavonas em grãos de soja é aproximadamente 1,5 mg/g, enquanto os conteúdos em alimentos derivados de soja são geralmente mais baixos.

Isso se torna relevante, já que, segundo o EMBRAPA, houve um aumento de 3,38% no consumo mundial de soja nas últimas duas décadas. Sendo China, Brasil e Argentina, os grandes destaques no período avaliado. Vale ressaltar que o principal destino da soja em grão é voltado para a produção de farelo de soja que irá compor a ração de animais do setor agropecuário (corresponde a 88,73% da soja consumida). E a alimentação humana, na forma *in natura*, representa apenas 5,79%. Apesar disso, os humanos consomem bastante óleo de soja. A alimentação é o destino de 82,15% desse óleo, produzido no mundo. Corroborando com o fato, a realidade nacional não é diferente, visto que o Brasil



conta com um elevado e crescente consumo per capita de óleo de soja para alimentação humana: 17,1 kg/ano (HIRAKURI et al., 2014).

O consumo de isoflavonas pode trazer benefícios para a saúde humana devido seus efeitos antioxidantes, antiproliferativos, antimutagênicos e antiangiogênicos. Portanto seu consumo pode ser uma ferramenta aditiva eficiente para prevenir e tratar diversas doenças relacionadas ao envelhecimento, processos mentais, metabolismo, transformação maligna, entre outras condições patológicas (SIROTKIN et al., 2014). Apesar desses benefícios, vem sendo discutido e estudado na literatura científica sua interferência como desregulador endócrino.

Os fitoestrógenos, pela sua semelhança com a molécula de estrogênio, conseguem se ligar aos receptores de estrogênio alfa e beta ( $\alpha$ -ER e  $\beta$ -ER) e ativá-los. Esses receptores, depois da ligação com o ligante, são capazes de se moverem do citoplasma para o núcleo, ligar e afetar as regiões de controle da transcrição do DNA ou pequenos RNAs e, portanto, a expressão de genes específicos. Além disso, os esteroides são capazes de se ligar a receptores da superfície celular, promover a formação de nucleotídeos cíclicos citoplasmáticos e proteínas quinases relacionadas, que por sua vez, por meio de fatores de transcrição, controlam a expressão de genes-alvo. Portanto, os fitoestrógenos podem potencialmente afetar todos os processos regulados por estrogênios, incluindo a globulina ligadora de hormônio sexual e a inibição da aromatase. Os receptores de estrogênio estão presentes em diferentes tecidos: sistema nervoso central (incluindo o eixo hipotálamo-hipofisário), gônadas, outros componentes do sistema reprodutor, placenta, glândula mamária, ossos, trato gastrointestinal, pulmão e outros (SIROTKIN et al., 2014).

No trato reprodutivo, estudos em animais como ovelhas e camundongos comprovam a atividade de disruptor endócrino de alguns fitoestrógenos (GHISELLI et al., 2007). Dados demonstram que os efeitos podem alterar dependendo do período de exposição e da dose da genisteína (JEFFERSON et al., 2011). No sistema reprodutor masculino foi postulado um efeito negativo dos fitoestrógenos nos hormônios reprodutivos masculinos, na espermatogênese, na capacitação espermática e na fertilidade (SIROTKIN et al., 2014). Já no sistema reprodutor feminino, observa-se função ovariana alterada e subfertilidade ou infertilidade. Ademais, em camundongos fêmeas grávidas, foram observados desde interrupção da gravidez até distúrbios da diferenciação gonadal e distúrbios da diferenciação sexual externa. (JEFFERSON et al., 2011).

Em relação ao sistema embrionário, um estudo *in vitro* em ovelhas sobre o impacto dos fitoestrógenos na fertilização e no desenvolvimento embrionário relatou que a presença de isoflavonas a 25 $\mu$ g mL<sup>-1</sup> durante a fertilização *in vitro* (FIV) diminui a taxa de clivagem e inibe a eclosão do blastocisto. (AMIR et al., 2018). Estudos em gado levam à conclusão de que os fitoestrógenos derivados da soja e seus metabólitos prejudicam a eficiência reprodutiva e a função do útero ao estimularem preferencialmente a produção de prostaglandina F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ) em comparação com a produção de prostaglandina E2 (PGE2) no início da gestação. Isso pode ser uma das justificativas para a mortalidade embrionária precoce ou aborto, uma vez que durante o desenvolvimento embrionário e a implantação, a razão PGF2 $\alpha$  para PGE2 deve diminuir. Porque relaxa os vasos sanguíneos e aumenta o fluxo sanguíneo no útero, que o prepara para a implantação do embrião (WOLAWEK-POTOCKA et al., 2005).

Por fim, apesar de possuir algumas informações, ainda permanece uma lacuna de conhecimento quanto ao mecanismo de ação dos fitoestrógenos sobre o desenvolvimento embrionário inicial e quanto aos efeitos associados ao embrião e seus anexos embrionários - ainda mais no que tange ao desenvolvimento embrionário humano. Esse problema é acentuado pela ausência de uma revisão sistemática acerca do tema proposto, o que

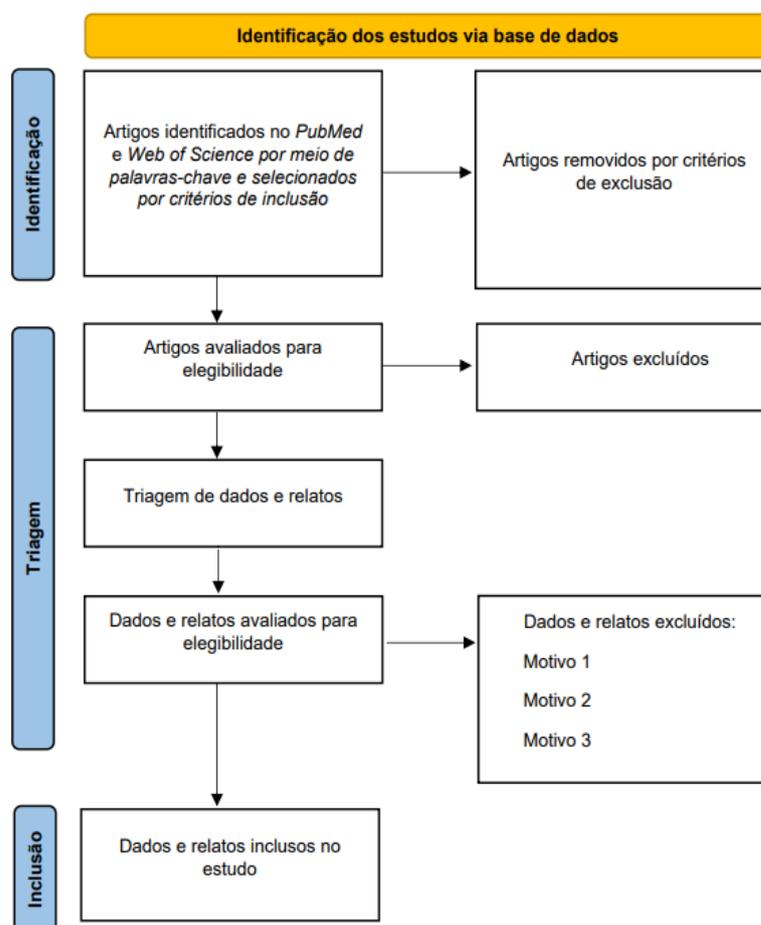


facilitaria a análise dos estudos prévios e prováveis correlações com o desenvolvimento humano.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Uma abordagem estruturada de busca de literatura será utilizada para identificar estudos publicados relatando a ação dos fitoestrógenos sobre o desenvolvimento embrionário. A base de dados utilizada será o *PubMed* ([www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)) e o *Web of Science* ([www.webofscience.com](http://www.webofscience.com)). Os termos de busca selecionados e aplicados na pesquisa desta revisão serão os seguintes: *embryo*, *development* e *phytoestrogen*.

Os textos completos dos artigos publicados recuperados serão selecionados para inclusão. Os critérios de inclusão serão: os estudos publicados apenas na língua inglesa, entre 2000 e 2023 e estudos experimentais que estudem o desenvolvimento embrionário (in vivo, in vitro e em qualquer espécie animal).



**Figura 01.** Fluxograma das etapas para desenvolvimento da revisão sistemática. Modificado de: PAGE et al., 2021

Os critérios de exclusão serão: revisões de literatura e sistemáticas; capítulos de livro e artigos sobrepostos. Dados dos artigos selecionados serão triados e será feito um julgamento criterioso da elegibilidade dos mesmos. Após isso, os dados serão organizados por temas e, só então, analisados. O relatório dessa revisão sistemática seguirá as recomendações da Declaração PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), que envolve um checklist contendo 27 itens que devem ser



seguidos a fim de obter uma revisão mais transparente, completa e precisa, facilitando assim a tomada de decisão baseada em evidências (Figura 01).

O Microsoft Excel® será utilizado em todas as etapas: (a) organização dos artigos pré-selecionados, (b) triagem dos artigos pré-selecionados, (c) classificação dos dados de artigos selecionados para avaliação, (d) triagem dos dados, (e) análise dos dados incluídos no estudo.

### 3 RESULTADOS ESPERADOS

Espera-se compreender a ação dos fitoestrógenos sobre o desenvolvimento embrionário e os efeitos associados ao embrião e seus anexos. Almeja-se contribuir com a promoção da segurança alimentar, bem como assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todas e todos, em todas as idades, mais especificamente relativas à vida embrionária e fetal relacionadas a ação dos fitoestrógenos como desreguladores endócrinos por intoxicação não intencional.

### REFERÊNCIAS

AMIR, A. A.; et al. Phyto-oestrogens affect fertilisation and embryo development in vitro in sheep. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 30, p. 1109-1115, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1071/RD16481>

GHISELLI, G.; JARDIM, W. F. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova**, v. 30, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000300032>

HIRAKURI, M. H; LAZZAROTTO, J. J. O agronegócio da soja nos contextos mundial e brasileiro. **Documentos**, v. 349, 2014. ISSN: 2176-2937

JEFFERSON W. N.; WILLIAMS, C. J. Circulating levels of genistein in the neonate, apart from dose and route, predict future adverse female reproductive. **Reproductive Toxicology**, v. 31, p. 272-279, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.10.001>

KRIZOVA, L.; et al. Isoflavones. **Molecules**, v. 24, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>

MICHEL, T.; HALABALAKI, M.; SKALTSOUNIS, A. New Concepts, Experimental Approaches, and Dereplication Strategies for the Discovery of Novel Phytoestrogens from Natural Sources. **Planta Medica**, v. 79, p.514-532, 2013. DOI: 10.1055/s-0032-1328300

PAGE, M. J.; et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>

PAGE, M. J.; et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

SIROTKIN, A.V.; HARRATH, A. H. Phytoestrogens and their effects. **European Journal of Pharmacology**, v. 741, p. 230-236, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.057>



WOLAWEK-POTOCKA, I.; et al. Soybean-Derived Phytoestrogens Regulate Prostaglandin Secretion in Endometrium During Cattle Estrous Cycle and Early Pregnancy. **Experimental Biology and Medicine**, v. 230, p. 189-199, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1177/153537020523000305>