

***Humulus lupulus* L. como um potente fitoquímico para uso em mulheres na menopausa**

Humulus lupulus L. as a potent phytochemical for use in menopausal women



Verônica Cristina da Silveira – Mestranda em Envelhecimento Humano (bolsista CAPES) ¹ Tatiana Staudt – Doutoranda em Envelhecimento Humano (bolsista CAPES) ² Gabriele Luiza Alba Victor – Graduanda em Farmácia (Pibic – CNPq) ³ Victor Yan Zambenedetti Ilha – Graduando em Farmácia (Pibic – CNPq) ⁴ e Charise Dallazem Bertol – Doutora em Ciências Farmacêuticas, Docente do Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da UPF ⁵

Resumo

O lúpulo, obtido da inflorescência da planta *Humulus lupulus* L., é muito utilizado na fabricação de cervejas, e, devido ao seu potencial fitoquímico vem sendo usado como planta medicinal em tratamentos para a menopausa. Os extratos de lúpulo contêm chalconas preniladas e flavonas preniladas, como xantohumol (XN) e prenilnaringenina (8-PN), que conferem a atividade farmacológica da planta com ampla capacidade terapêutica e potencial fitoestrogênico. A menopausa é a cessação permanente da menstruação e é associada a inúmeros sinais e sintomas que alteram a qualidade de vida da mulher, como as ondas de calor, irritabilidade, redução do desejo sexual e alterações na composição corporal. Sendo assim, este estudo buscou na literatura se o lúpulo e seus compostos fenólicos apresentam benefícios e vantagens para serem usados em formulações para o alívio dos sintomas da menopausa, demonstrando que o poder estrogênico e a eficácia na redução dos sintomas dos compostos encontrados no lúpulo são promissores para o desenvolvimento de novas formulações fitoterápicas que beneficiem mulheres na menopausa.

Palavras-chave: *Humulus lupulus*; Menopausa; Xantohumol; 8-prenilnaringenina.

Abstract

Hops, obtained from the inflorescence of the plant *Humulus lupulus* L., is widely used in beer production and, due to its phytochemical potential, has been employed as a medicinal plant in treatments for menopause. Hop extracts contain prenylated chalcones and prenylated flavones, such as xanthohumol (XN) and prenylated naringenin (8-PN), which contribute to the plant's pharmacological activity with a broad therapeutic capacity and potential phytoestrogenic effects. Menopause is the permanent cessation of menstruation and is associated with numerous signs and

^{1, 2, 5} Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano, Universidade de Passo Fundo (UPF); ^{3, 4, 5} Curso de Farmácia, UPF [✉] Verônica Cristina da Silveira – 174053@upf.br .

symptoms that affect a woman's quality of life, such as hot flashes, irritability, reduced sexual desire, and changes in body composition. This study explored the literature to determine if hops and its phenolic compounds offer benefits and advantages for use in formulations aimed at alleviating menopause symptoms, demonstrating that the estrogenic power and efficacy of the compounds found in hops are

promising for the development of new phytotherapeutic formulations that could benefit women during menopause.

Keywords: *Humulus lupulus*; Menopause; Xanthohumol; 8-prenylnaringenin.

Introdução

Há um grande interesse em compostos naturais bioativos, devido às suas atividades farmacológicas, como adjuvantes em terapias hormonais para o tratamento da menopausa. O lúpulo, obtido da inflorescência da planta *Humulus lupulus* L. é amplamente utilizado na fabricação de cervejas, conferindo-lhe aroma e sabor amargo. Por ser rico em ácidos fenólicos, flavonoides, proantocianidinas, chalconas preniladas, flavonas e catequinas, têm sido usado como planta medicinal a mais de 2000 anos. Os extratos de lúpulo com interesse farmacológico são obtidos das flores não fertilizadas da planta fêmea, que possuem glândulas de lupulina, das quais se concentram os compostos fenólicos. Podem ser destacados as chalconas preniladas [xantohumol (XN) e desmetil-xantohumol] e as flavonas preniladas [prenilnaringenina (8-PN) e 6-prenilnaringenina], que conferem atividade antioxidante devido às hidroxilas presentes em seus anéis aromáticos (Almeida et al., 2024; Durello et al., 2019; Harish et al., 2021; Pohjanvirta et al., 2022; Tanaka et al., 2022).

O XN é caracterizado como uma chalcona fenólica de cadeia aberta, possuindo potencial terapêutico na prevenção e tratamento de diversas doenças, além do potencial fitoestrogênico. As propriedades endócrinas de 8-PN demonstraram que este composto é um modulador seletivo natural do receptor de estrogênio, sendo introduzido, em estudos clínicos para alívio do desconforto na menopausa. A 8-PN exibe atividade estrogênica mais forte entre os flavonoides do lúpulo e atividade até 1500 vezes maior que outros fitoestrógenos, além de suprimir a perda óssea e a atrofia uterina, promovendo síntese muscular e influenciando o perfil lipídico plasmático (Durello et al., 2019; Girisa et al., 2021; Pohjanvirta et al., 2022; Tanaka et al., 2022).

A menopausa é definida como uma cessação espontânea da menstruação resultante da perda da atividade folicular ovariana a partir de um declínio na produção de estrogênio. Há sinais e sintomas que afetam a qualidade de vida das mulheres, envolvendo mudanças físicas, endócrinas e psicológicas que são influenciadas pelo estilo de vida, status socioeconômico e características genéticas. A queixa mais comum são as sensações de calor, sentidas no peito, pescoço e face associadas a sudorese, calafrios, palpitações e ansiedade. Além disso, mudanças nos níveis hormonais estão associados à depressão, irritabilidade, ansiedade, redução do desejo sexual, podendo causar alterações na composição corporal aumentando o risco de doenças cardiovasculares e de síndrome metabólica, além de causar aceleração da perda óssea, diminuindo a densidade mineral óssea (Abdi et al., 2016; Custódio, 2023).

Devido ao impacto na qualidade de vida e o risco de problemas de saúde causados pela terapia de reposição hormonal, muitas mulheres têm recorrido a terapias alternativas, utilizando fitoestrógenos que mimetizam os efeitos dos estrogênios endógenos. Neste contexto, este estudo objetivou buscar na literatura se o lúpulo e seus compostos fenólicos, XN e 8-PN, apresentam benefícios e vantagens para serem usados para o alívio dos sintomas da menopausa.

Materiais e métodos

Esta revisão da literatura utilizou os descritores “*Humulus lupulus*”, “xanthohumol”, “Menopause”, “8-PN”, “*Humulus lupulus* and menopause”. As bases de dados consultadas

foram: Cochrane, Pubmed e Google Scholar sem delimitação de ano.

Resultados e discussão

Um estudo de dose crescente de extrato de lúpulo foi realizado em mulheres na menopausa para avaliar a segurança e a farmacocinética. A potência do 8-PN foi confirmada por sua capacidade de interagir com receptores de estrôgenio, ocasionada pela presença de uma cadeia lateral prenil na posição C-8. (Abdi et al., 2016; Heyerick et al., 2006).

As chalconas presentes no extrato de lúpulo sofrem isomerização durante o processo de fermentação, resultando na conversão de XN em isoxantohumol e de desmetil-XN em uma mistura racêmica de 6-prenilnaringenina e 8-PN. O XN após uma ciclização pode gerar dois enantiômeros de 8-PN. In vivo, microsomas hepáticos humanos são capazes de converter XN em 8-PN via O-desmetilação (Pohjanvirta et al., 2022).

Estrugo et al. (2023) em um estudo multicêntrico prospectivo, investigou os efeitos da combinação de isoflavonas de soja, 8-PN e melatonina em 44 mulheres na pós-menopausa que sofrem de ondas de calor. Estas, receberam 54,4 mg de isoflavonas de soja, 100 µg de 8-PN e 1 mg de melatonina uma vez ao dia por 12 semanas. Foram observadas mudanças na qualidade de vida relacionada à saúde e as ondas de calor. Os quatro domínios do questionário MENQol melhoraram significativamente e as ondas de calor tanto moderadas quanto graves diminuíram em comparação com a linha de base.

Lecomte et al. (2023) em um estudo duplo-cego, controlado por placebo e randomizado, investigou se um extrato de lúpulo padronizado em 8-PN poderia melhorar o estado ósseo de mulheres osteopênicas na pós-menopausa. 100 mulheres foram suplementadas com comprimidos de cálcio e vitamina D3 e um extrato de lúpulo padronizado em 8-PN ou um placebo por 48 semanas, sendo que a suplementação com o extrato de lúpulo aumentou a densidade mineral óssea em comparação ao placebo, demonstrando que pode impactar benéficamente a saúde óssea de mulheres na menopausa.

Além disso, estudos vêm sendo realizados a fim de elucidar o perfil farmacocinético de prenilflavonóides. Mukai et al. (2023) investigou a dinâmica de distribuição tecidual de isoxantohumol e 8-PN administrado oralmente e diariamente por 14 dias em camundongos. Esses compostos foram detectados em tecidos e órgãos até 24h após a ingestão, sugerindo que, quando ingeridos oralmente, podem ter benefícios à saúde.

As toxicidades dos estrogênios naturais e sintéticos foram analisadas por Nasri et al. (2024). O 8-PN, a tartrazina e o 17β-estradiol foram testados quanto à citotoxicidade, proliferação celular e genotoxicidade em células de hepatoma humano HepG2 e de rato H4IIE. Ambos provocaram citotoxicidade em altas concentrações, inibiram a proliferação celular e tenderam a aumentar a formação de micronúcleos, ou seja, os estrogênios naturais não foram menos tóxicos que os sintéticos.

O uso do extrato de lúpulo, como nova terapia, parece ser favorável para o alívio dos sintomas da menopausa em mulheres maduras.

Conclusão

Os compostos fenólicos do extrato de lúpulo mostram-se promissores como alternativa no tratamento dos sintomas causados pela menopausa. Por isso, é essencial que novas formulações contendo extrato de lúpulo e/ou em conjunto com outras substâncias sejam desenvolvidas e estudadas. Bem como, a determinação de concentrações eficazes e com baixo potencial citotóxico, para obtenção de novas opções de tratamentos da menopausa.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Universidade de Passo Fundo.

Referências

- ABDI, Fatemeh et al. Hops for Menopausal Vasomotor Symptoms: mechanisms of action. **Journal Of Menopausal Medicine**, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 62-64, 2016. The Korean Society of Menopause. <http://dx.doi.org/10.6118/jmm.2016.22.2.62>.
- ALMEIDA, Aline da Rosa et al. Lúpulo no Brasil: uma cultura promissora em ascensão. **Food Science Today**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-7, 7 jan. 2024. RoyalDataset Publishing. <http://dx.doi.org/10.58951/fstoday.2024.001>.
- CUSTÓDIO, Gabriela Alexandra Topa. **Plantas medicinais e produtos à base de plantas com ação na menopausa**. 2023. 63 f. Monografia (Especialização) - Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2023.
- DURELLO, Renato et al. QUÍMICA DO LÚPULO. **Química Nova**, [S.L.], p. 900-919, ago. 2019. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170412>.
- ESTRUGO, Carmela Puchol et al. Combination of Soy Isoflavones, 8-Prenylaringenin and Melatonin Improves Hot Flashes and Health-Related Quality of Life Outcomes in Postmenopausal Women: flavie study. **Journal Of Menopausal Medicine**, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 73-83, ago. 2023. XMLink. <http://dx.doi.org/10.6118/jmm.22034>.
- GIRISA, Sosmitha et al. Xanthohumol from Hop: hope for cancer prevention and treatment. **Iubmb Life**, [S.L.], v. 73, n. 8, p. 1016-1044, 6 jul. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/iub.2522>.
- HARISH, Vancha et al. Xanthohumol for Human Malignancies: chemistry, pharmacokinetics and molecular targets. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 9, p. 4478-4500, 25 abr. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22094478>.
- HEYERICK, Arne et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. **Maturitas**, [S.L.], v. 54, n. 2, p. 164-175, maio 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.10.005>.
- LECOMTE, Manon et al. Effect of a Hop Extract Standardized in 8-Prenylaringenin on Bone Health and Gut Microbiome in Postmenopausal Women with Osteopenia: a one-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrients**, [S.L.], v. 15, n. 12, p. 2688-2703, 9 jun. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu15122688>.
- MUKAI, Rie et al. Tissue distribution and pharmacokinetics of isoxanthohumol from hops in rodents. **Food Science & Nutrition**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 2210-2219, 29 dez. 2023. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/fsn3.3900>.
- NASRI, Atefeh et al. Comparison of in vitro Toxicities of 8-Prenylaringenin, Tartrazine and 17β-Estradiol, Representatives of Natural and Synthetic Estrogens, in Rat and Human Hepatoma Cell Lines. **Endocrine Research**, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 106-116, 2 abr. 2024. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/07435800.2024.2337758>.
- POHJANVIRTA, Raimo et al. The Potent Phytoestrogen 8-Prenylaringenin: a friend or a foe?. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 6, p. 3168-3191, 15 mar. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23063168>.
- TANAKA, Yoshiaki et al. 8-Prenylaringenin tissue distribution and pharmacokinetics in mice and its binding to human serum albumin and cellular uptake in human embryonic kidney cells. **Food Science & Nutrition**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 1070-1080, 22 jan. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/fsn3.2733>.