

Os efeitos dos estrogênios e fitoestrogênios na pele humana e seu uso tópico para prevenção do envelhecimento cutâneo: revisão da literatura

The effects of estrogens and phytoestrogens on human skin and its topical use for prevention of skin aging - Literature Review

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20201211397>

RESUMO

A qualidade e a função da pele reduzem-se drasticamente com a idade devido ao envelhecimento cronológico, ao fotoenvelhecimento, aos fatores ambientais e às deficiências hormonais. O declínio dos níveis de estrogênio na menopausa tem papel importante na atrofia cutânea, redução do colágeno, perda de elasticidade e deficiência da cicatrização de feridas. Pesquisas têm demonstrado os efeitos benéficos do estrogênio tópico, que teria ação mais localizada na pele sem efeitos colaterais sistêmicos. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura pertinente ao assunto, demonstrando que o uso do estrogênio tópico pode ser uma alternativa segura e eficaz para o tratamento da pele de mulheres na perimenopausa.

Palavras-Chave: Antioxidantes; Colágeno; Estrogênios; Envelhecimento da pele; Fitoestrogênios

ABSTRACT

Skin quality and function drastically reduces with age due to chronological aging, photoaging, environmental factors and hormonal deficiencies. Decreased menopausal estrogen levels play a role in cutaneous atrophy, collagen and water content, loss of elasticity, skin wrinkling and deficiency of wound healing. Much research has been done to elucidate the beneficial effects of topical estrogen, which would have a more localized action on the skin without systemic side effects. The objective of this study was to review the relevant literature, demonstrating that this may be a safe and effective alternative for the treatment of women's skin in perimenopause.

Keywords: Estrogens; Phytoestrogens; Skin aging; Collagen; Antioxidants

Artigos de Revisão

Autores:

Júnia Lira Carneiro¹
Marisa Gonzaga da Cunha¹
Alessandra Haddad¹
Miguel Francischelli Neto¹

¹ Pós-Graduação *Lato Sensu* em Cosmiatria, Laser e Procedimentos, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Júnia Lira Carneiro
Rua da Bahia, 2696 - sala 704
Lourdes
30160-012 Belo Horizonte (MG),
Brasil
junialira@gmail.com

Data de recebimento: 07/05/2019

Data de aprovação: 10/03/2020

Trabalho realizado no Hospital Israelita Albert Einstein, Instituto de Ensino e Pesquisa, São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



INTRODUÇÃO

A expectativa de vida das mulheres aumentou significativamente no último século. Nos Estados Unidos, ela era de aproximadamente 50 anos em 1900 e, atualmente, excede os 80 anos.¹ No Brasil, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 1940 era de 48,3 anos e, em 2015, já chegava a 79,1 anos.² Assim, hoje, espera-se que as mulheres passem mais de um terço de suas vidas após a menopausa, o que leva a uma maior preocupação quanto aos cuidados com a saúde neste período.³

A qualidade da pele deteriora-se com a idade devido ao envelhecimento cronológico, ao foto envelhecimento, aos fatores ambientais e às deficiências hormonais. A menopausa é um marco na vida da mulher, que vem acompanhada de queda importante dos níveis hormonais. Essa mudança acarreta inúmeros sintomas que compõem o climatério, dentre eles o declínio acelerado das condições cutâneas. A queda dos níveis de estrogênio que ocorre neste período tem papel importante na atrofia cutânea, na redução do colágeno e conteúdo de água, na diminuição das secreções sebáceas, na perda de elasticidade e enrugamento da pele e, além disso, na deficiência da cicatrização de feridas.⁴

Consequentemente, é importante o estudo cuidadoso dos efeitos moleculares do estrogênio sobre a pele e das manifestações cutâneas correspondentes.

O importante papel do estrogênio na integridade da pele foi demonstrado com a descoberta de receptores de estrogênio em fibroblastos dérmicos e queratinócitos epidérmicos.^{4,5,6,7} Estudos demonstraram que o 17 β -estradiol e a genisteína podem combater o envelhecimento cutâneo por meio dos seus efeitos protetores relacionados à modulação da peroxidação, como foi demonstrado em fibroblastos dérmicos extraídos de pacientes com ataxia de Friedreich.⁸ Atuam também no potencial de membrana mitocondrial por meio de mecanismos relacionados aos receptores de estrogênios (clássicos e não clássicos) e à ativação de quinases.^{5,6} Assim, o estrogênio pode exercer seus efeitos fisiológicos por meio de uma combinação de vias genômicas e não genômicas.⁹

O uso de estrogênios tem demonstrado efeitos benéficos na prevenção e reparação do envelhecimento cutâneo em mulheres na pós-menopausa. Sua importância na manutenção da homeostase da pele humana é evidenciada pela aceleração do envelhecimento cutâneo observado nas mulheres durante o climatério.^{8,9} Em geral, os estrogênios não só melhoram o conteúdo e a qualidade do colágeno, mas também aumentam a espessura e a vascularização dérmica. Além disso, contribuem para melhorar a migração de queratinócitos e, consequentemente, aceleram o processo de cicatrização de feridas.⁷ Os fitoestrogênios também representam alternativas promissoras para o tratamento do envelhecimento cutâneo, especialmente a genisteína, que apresenta propriedades antifotocarcinogênicas e antifotoenvelhecimento pela modulação do balanço oxidante/antioxidante.⁵

Nos últimos anos, muitas pesquisas foram feitas visando elucidar os efeitos do estrogênio tópico, que teria uma ação mais localizada na pele sem os efeitos colaterais da reposição hormonal sistêmica. Assim, o estrogênio tópico pode ser uma alternativa segura e eficaz para o tratamento da pele de mulheres na perimenopausa.

OBJETIVOS

Revisar a produção científica nacional e internacional, por meio de revisão narrativa da literatura, para avaliar o papel dos estrogênios e fitoestrogênios tópicos na pele humana e o seu efeito no rejuvenescimento cutâneo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura dos artigos em periódicos nos idiomas Português e Inglês publicados no período de 1993 a 2018. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de julho a novembro de 2018 por meio das fontes de busca constituídas pelos recursos eletrônicos nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Health Information from the National Library of Medicine* (Medline), *Web of Science*, *Scopus* e na biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library On-line* (SciELO).

Os descritores (DeCS) utilizados foram: estrogênios/estrogens, fitoestrogênios/phytoestrogens, envelhecimento da pele/skin aging, colágeno/collagen, antioxidantes/antioxidants.

Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa manual detalhada das referências dos artigos selecionados para encontrar estudos não identificados na pesquisa *on-line*.

RESULTADOS

Após a identificação dos artigos nas fontes de busca mencionadas, foram selecionados: estudos clínicos com mulheres na perimenopausa tratadas com estrogênio ou fitoestrogênio tópico; revisões da literatura sobre os efeitos do estrogênio tópico na pele humana e sobre o envelhecimento cutâneo; estudos clínicos com cortes histológicos e culturas de células humanas e os efeitos dos estrogênios *in vitro* e estudos clínicos com avaliação dos efeitos dos estrogênios e fitoestrogênios na pele de animais e os mecanismos moleculares da atuação deste hormônio. Foram excluídos estudos clínicos com reposição hormonal sistêmica e relatos de caso. Ao todo, foram selecionados 16 estudos clínicos e oito revisões da literatura.

DISCUSSÃO

A pele humana é composta por um tecido conectivo altamente rico em colágeno, que proporciona importante suporte estrutural e funcional. Os colágenos tipo I (80%) e tipo III (15%) são os prevalentes.⁹ No processo de envelhecimento, as fibras colágenas dérmicas diminuem em número e se fragmentam, tornando a pele mais fina e estruturalmente enfraquecida. Essas alterações das fibras colágenas criam um microambiente que promove doenças cutâneas relacionadas à idade.^{10,11,12} Na mulher, o envelhecimento cronológico vem acompanhado da queda importante dos níveis hormonais que ocorre pelo climatério e menopausa. Essas mudanças acarretam inúmeros sintomas, dentre eles, o declínio acelerado das condições cutâneas.

Com o aumento do interesse no cuidado da pele após a menopausa, estudos sobre os efeitos benéficos dos estrogênios e fitoestrogênios na pele em processo de envelhecimento têm aumentado muito.

Segundo Shu e colaboradores⁹, existem duas formas predominantes de receptores estrogênicos na pele, chamados

de receptor de estrogênio a (ER- α) e receptor de estrogênio b (ER- β).^{9,13,14} Estes receptores são proteínas distintas codificadas por diferentes genes¹⁵, porém ambos se ligam ao estradiol com afinidade semelhante. Desta maneira, o estrógeno atua por meio de dois mecanismos distintos: a via clássica, com receptores de estrogênio ER α e ER β , que envolve a localização nuclear do complexo hormônio-receptor, pela qual se altera a expressão dos genes-alvo; e a via não clássica, que inicia uma rápida cascata de sinalização intracelular por meio do acoplamento do hormônio aos receptores estrogênicos da membrana celular, dentre eles o receptor de estradiol acoplado à proteína G (GPER ou GPR30).

As bases moleculares da atuação do estrógeno na pele têm sido aos poucos elucidadas em estudos recentes. Em 2018, Savoia e colaboradores⁵ demonstraram em seu estudo um efeito protetor da genisteína e do 17 β -estradiol contra as injúrias peroxidativas nos fibroblastos e queratinócitos, por meio de modulação da liberação do óxido nítrico (NO) e espécies reativas de oxigênio (ROS), do conteúdo de glutatona (GSH) e da função mitocondrial. O envolvimento de receptores de estrógeno (ERs), do receptor não clássico de estrógeno (GPER30) e da ativação de quinases (PI3K-Akt, p38 MAPK, ERK $\frac{1}{2}$) também foi elucidado. Além disso, foi demonstrado que os estrógenos induzem remodelação do citoesqueleto de actina em fibroblastos dérmicos humanos isolados por meio do mecanismo não genômico ER-independente, GPER30-dependente.

Carnesecchi e colaboradores⁶ demonstraram que a falta de estrógenos induz rápida reorganização do citoesqueleto de fibroblastos dérmicos humanos, resultando em significativa mudança no formato celular. Após reposição do 17 β -estradiol, a morfologia celular e a organização do citoesqueleto foram completamente restauradas. O receptor envolvido seria o não clássico GPER-30.

Richardson e colaboradores⁸ demonstraram potentes propriedades citoprotetoras dos estrógenos *in vitro*. Eles são capazes de evitar a peroxidação lipídica e o colapso do potencial de membrana mitocondrial, aumentar a fosforilação oxidativa e manter os níveis de ATP e a atividade da aconitase em fibroblastos de pacientes com ataxia de Friedreich (FRDA).

Observou-se em outro estudo de Zhou e colaboradores⁷ que o estrógeno acelera a cicatrização de feridas por meio da indução da proliferação de queratinócitos epidérmicos pela via de sinalização intracelular Erk/Akt, tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

Os fitoestrógenos são substâncias produzidas por plantas, com propriedades estruturais e funcionais semelhantes às dos estrógenos. Existem três classes principais: isoflavonas, lignanas e coumestanos.¹⁶ Dentre estas, as isoflavonas, especialmente a genisteína, são as mais bem estudadas. Estas se ligam diretamente aos receptores de estrogênio, exercendo tanto efeitos agonistas quanto antagonistas.^{17,18} Inúmeros estudos demonstraram que as isoflavonas promovem efeitos benéficos à pele envelhecida em termos de fotoproteção, elasticidade, hidratação e prevenção de rugas.¹⁰ Em um estudo de Cicrosta e colaboradores¹⁹, de 2006, com ratas ovariectomizadas, foi feito tratamento oral com isoflavonas (20 e 40mg/dia por 14 semanas), com melhora geral na morfologia da pele e aumento significativo do colágeno cutâneo no grupo tratado em comparação ao controle. Portanto, os fitoestrógenos têm sido considerados como potenciais alternativas ao estrógeno.

No entanto, a terapia de reposição hormonal em longo prazo tem sido associada a efeitos sistêmicos indesejados. Assim, na busca por alternativas seguras e efetivas, os efeitos mais localizados na pele dos estrogênios e fitoestrogênios de uso tópico têm sido explorados.

Em 1996, Schmidt e colaboradores¹⁰ compararam os efeitos do creme de estradiol 0,01% e de estriol 0,3% em 59 pacientes no peri e pós-climatério com sinais de envelhecimento da pele e que não faziam reposição hormonal. Após seis meses, foi observada melhora significativa dos sintomas de envelhecimento cutâneo. Ambos, estriol e estradiol, nas concentrações usadas, demonstraram resultados comparáveis. Menos efeitos colaterais foram relatados no grupo estriol. Dez pacientes foram biopsiadas e houve aumento significativo de colágeno tipo III.¹⁰

Em estudo duplo-cego randomizado com 30 pacientes entre 45 e 55 anos, Silva e colaboradores²⁰ compararam os efeitos do uso de estrógeno tópico e genisteína tópica no colágeno cutâneo de mulheres na pós-menopausa. As pacientes foram divididas em três grupos: estradiol tópico, genisteína tópica e controle. Foi observado um aumento estatisticamente significativo tanto de colágeno tipo I quanto de colágeno tipo III em ambos os grupos que utilizaram estradiol e genisteína. A possibilidade de absorção sistêmica do estrógeno tópico também foi uma variável estudada, sendo realizados esfregaços vaginais e ultrassom transvaginal para medir a espessura do endométrio no pré e no pós-tratamento. Além disso, foi realizada dosagem sérica de estradiol antes e 24 semanas após o tratamento. Inicialmente, todas as mulheres selecionadas apresentavam atrofia vaginal e de endométrio, com níveis séricos de estradiol abaixo de 20pg/ml. Nenhum destes parâmetros mudou após o tratamento. Com base nestes resultados, pode-se inferir que a terapia tópica com estrogênio e genisteína não produz efeitos colaterais sistêmicos significantes.

A genisteína tem estrutura molecular muito similar à do estradiol, apresenta efeitos significativos na pele devido à sua facilidade em se ligar aos receptores de estrógenos^{21,22} e tem demonstrado proporcionar efeitos protetores contra o fotoenvelhecimento e a fotocarcinogênese na pele humana e de animais quando aplicada topicamente.^{23,24} Em um estudo duplo-cego randomizado de Moraes e colaboradores²⁵ (2009), foi feita aplicação tópica de genisteína gel a 4% na pele facial de mulheres na pós-menopausa durante 24 semanas, com melhora da vascularização dérmica e aumento da espessura epidérmica. Patriarca e colaboradores²⁶ demonstraram aumento na concentração de ácido hialurônico e de fibroblastos na derme após tratamento tópico com genisteína e estrógeno. Desta forma, os fitoestrógenos também são alternativas promissoras no tratamento do envelhecimento cutâneo.

CONCLUSÃO

A queda nos níveis séricos de estrógeno no climatério e na menopausa contribui de forma importante para o declínio das funções cutâneas. Por sua vez, a reposição hormonal com estrógeno ou fitoestrógenos influencia favoravelmente na qualidade da pele e nas suas funções em vários aspectos, promovendo ação antienvelhecimento devido à sua habilidade em prevenir

a diminuição na concentração de colágeno, de restabelecer a elasticidade cutânea e aumentar a hidratação da pele, além do importante papel na melhora da cicatrização de feridas. Porém, apesar de numerosos efeitos positivos da ação do estrogênio na pele, a reposição hormonal sistêmica não deveria ser considerada apenas com o intuito de combater o envelhecimento cutâneo.

Por outro lado, os estudos demonstram que o tratamento tópico com estrógenos ou fitoestrógenos, especialmente a genisteína, também favorece a melhora da qualidade de pele e não aumenta significativamente a dosagem sistêmica destes hormônios. Assim, os compostos estrogênicos tópicos representam uma nova, promissora e segura abordagem terapêutica para o envelhecimento cutâneo em mulheres na perimenopausa. ●

REFERÊNCIAS

1. who.int [Internet]. Tables of health statistics by country, who region and globally [cited 2018 Nov 4]. Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/EN_WHS2016_AnnexB.pdf?ua=1.
2. ibge.gov [Internet]. Em 2015, esperança de vida ao nascer era de 75,5 anos [cited 2018 Nov 4]. Available from: <https://censo2010.ibge.gov.br/noticias-censo.html?busca=1&id=1&idnoticia=3324&t=2015-esperanca-vida-nascer-era-75-5-anos&view=noticia>.
3. Shah MG, Maibach HI. Estrogen and Skin. An Overview. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(3):143-50.
4. Brincat MP, Baron YM, Galea R. Estrogens and the skin. *Climateric*. 2005;8(2):110-123.
5. Savoia P, Raina G, Camillo L, Farruggio S, Mary D, Veronese F, et al. Anti-oxidative effects of 17 β -estradiol and genistein in human skin fibroblasts and keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2018;92(1):62-77.
6. Carnesecchi J, Malbouyres M, de Mets R, Balland M, Beauchef G, Vié K, et al. Estrogens Induce Rapid Cytoskeleton Re-Organization in Human Dermal Fibroblasts via the Non-Classical Receptor GPR 30. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0120672.
7. Zhou T, Yang Z, Chen Y, Chen Y, Huang Z, You B, et al. Estrogen Accelerates Cutaneous Wound Healing by Promoting Proliferation of Epidermal Keratinocytes via Erk/Akt Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2016;38(3):959-968.
8. Richardson TE, Yu AE, Wen Y, Yang SH, Simpkins JW. Estrogens Prevents Oxidative Damage to the Mitochondria in Friedreich's Ataxia Skin Fibroblasts. *PLoS One*. 2012;7(4):e34600.
9. Shu YY, Maibach HI. Estrogen and Skin: therapeutic options. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(5):297-311.
10. Schimidt JB, Binder M, Demschink G, Bieglmayer C, Reiner A. Treatment of skin aging with topical estrogens. *Int J Dermatol*. 1996;35(9):669-74.
11. Stevenson S, Thornton J. Effects of estrogens on skin aging and the potential role of SERMs. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):283-97.
12. Quan T, Fisher GJ. Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging: A Mini-Review. *Gerontology*. 2015;61(5):427-34.
13. Brandenberger AW, Tee MK, Lee JY, Chao V, Jaffe RB. Tissue distribution of estrogen receptors alpha (ER-alpha) and beta (ER-beta) mRNA in the midgestational human fetus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(10):3509-12.
14. Pelletier G, Ren L. Localization of sex steroid receptors in human skin. *Histol Histopathol*. 2004;19(2):629-36.
15. Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4258-65.
16. Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, Grossklaus R, Lampen A. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms - a systematic review. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53(9):1084-97.
17. Mäkela S, Santti R, Salo L, McLachlan JA. Phytoestrogens are partial estrogen agonists in the adult male mouse. *Environ Health Perspect*. 1995;103(Suppl 7):123-7.
18. Bowers JL, Tyulmenkov VV, Jernigan SC, Klinge CM. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*. 2000;141(10):3657-67.
19. Circo C, De Pasquale R, Palumbo DR, Samperi S, Occhiuto F. Effects of isoflavones from red clover (*Trifolium pratense*) on skin changes induced by ovariectomy in rats. *Phytother Res*. 2006;20(12):1096-9.
20. Silva LA, Ferraz Carbonel AAF, de Moraes ARB, Simões RS, Sasso GRDS, Goes L, et al. Collagen concentration on the facial skin of postmenopausal women after topical treatment with estradiol and genistein: a randomized double-blind controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(11):845-848.
21. Polito F, Marini H, Bitto A, Irrera N, Vaccaro M, Adamo EB, et al. Genistein aglycone, a soy-derived isoflavone, improves skin changes induced by ovariectomy in rats. *Br J Pharmacol*. 2012;165(4):994-1005.

22. Accorsi-Neto A, Haidar M, Simões R, Simões M, Soares J Jr, Baract E. Effects of isoflavones on the skin of postmenopausal women: a pilot study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(6):505-10.
23. Wei H, Saladi R, Lu Y, Wang Y, Palep SR, Moore J, et al. Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. *J Nutr*. 2003;133(11 Suppl 1):3811S-3819S.
24. Moore JO, Wang Y, Stebbins WG, Gao D, Zhou X, Phelps R, et al. Photoprotective effect of isoflavone genistein on ultraviolet B-induced pyrimidine dimer formation and PCNA expression in human reconstituted skin and its implications in dermatology and prevention of cutaneous carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2006;27(8):1627-35.
25. Moraes AB, Haidar MA, Soares Júnior JM, Simões MJ, Baracat EC, Patriarca MT. The effects of topical isoflavones on postmenopausal skin: double-blind and randomized clinical trial of efficacy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146(2):188-92.
26. Patriarca MT, Barbosa de Moraes AR, Nader HB, Petri V, Martins JR, Gomes RC, et al. Hyaluronic acid concentration in postmenopausal facial skin after topical estradiol and genistein treatment: a double-blind, randomized clinical trial of efficacy. *Menopause*. 2013;20(3):336-41.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Júnia Lira Carneiro |  ORCID 0000-0003-4092-4358

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Marisa Gonzaga da Cunha |  ORCID 0000-0002-4186-0643

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Alessandra Haddad |  ORCID 0000-0002-5552-7251

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Miguel Francischelli Neto |  ORCID 0000-00001-5966-7350

Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.