



LIFENOL®

Solução natural para ondas de calor

SIMKO®
BRANDS & CO.

SUMÁRIO

1. DOENÇAS E TRATAMENTOS	4
1.1 Menopausa	4
2. LIFENOL®	5
2.1 Vantagens	5
2.2 Farmacocinética	5
2.3 Mecanismo de ação	5
3. ESTUDOS	6
REFERÊNCIAS	18

Uso	Interno
Fator de correção	Não se aplica
Fator de equivalência	Não se aplica

1.

DOENÇAS E TRATAMENTOS

1.1 Menopausa

A menopausa é definida como a última menstruação, geralmente confirmada após doze meses consecutivos sem a ocorrência de um período menstrual, a não ser que haja outras causas aparentes. É um acontecimento normal e natural para todas as mulheres. A menopausa está associada ao funcionamento reduzido dos ovários (células germinativas ou folículos) que acompanha a idade e que resulta no declínio dos hormônios reprodutivos estrogênio e progesterona (redução da fertilidade) quando uma mulher atinge 40 ou 50 anos de idade. Esse período é característico a disfunção hormonal, devido à redução significativa na produção de estrógeno.

Os sintomas mais comuns incluem:

- Ondas de calor (fogachos);
- Alterações vaginais: secura vaginal, sensibilidade na região, atrofia vaginal;
- Batimentos cardíacos acelerados;
- Cansaço;
- Distúrbios do sono;
- Dores na relação sexual;
- Redução da libido;
- Incontinência urinária;
- Queda capilar;
- Ganho de peso;
- A combinação desses sintomas pode causar ansiedade ou depressão.

As sensações de calor intenso é o segundo sintoma mais comum da menopausa. São causadas por conta do desequilíbrio hormonal e caracterizadas por ondas de calor que parecem chegar de repente. Esses calorões são bem intensos e acompanhados, muitas vezes, de suores também consideráveis, causando grande desconforto às mulheres que convivem com esta condição.

Os tratamentos visam o alívio dos sintomas. Alguns medicamentos podem reduzir a gravidade e a frequência das ondas de calor.

2. LIFENOL®

Lifenol® é um extrato de cone de lúpulo feminino padronizado em prenilflavonóides, com maiores concentrações de 8-prenilnaringenina (8-PN), ativo com intensa capacidade fitoestrógena, reconhecido por sua potência em reduzir as sensações de calor intenso (ondas de calor).

Indicações:

- Melhora na qualidade de vida das mulheres na menopausa;
- Redução da sensação de calor intenso;
- Redução dos suores noturnos;
- Prevenção da perda de densidade óssea.

Posologia:

Tomar uma cápsula de 85mg ao dia.

2.1 Vantagens

Lifenol® é o primeiro extrato de lúpulo patenteado no mercado, normalizado em 8-PN, com dois ensaios clínicos que comprovam seu efeito na melhora dos sintomas da menopausa, especialmente as ondas de calor. Não há registros de efeitos secundários ou tóxicos do ativo.

2.2 Farmacocinética

Lifenol® se apresenta na forma de pó. Não necessita de cápsulas ou excipientes específicos. Pode ser associado.

2.3 Mecanismo de ação

O ativo 8-PN, por ser um potente fitoestrógeno, ativa os receptores de estrogênio alfa, sendo expresso principalmente no endométrio, estroma ovárico, osso, glândula mamária, placenta, pâncreas, músculo esquelético, tecidos adiposos branco e castanho, e várias áreas neuroendócrinas do cérebro.



3. ESTUDOS

• Um extrato de lúpulo, o Lifenol®, melhora o excesso de peso pós-menopausa, a osteoporose e o afrontamento em ratas ovariectomizadas

Esse estudo teve por objetivo avaliar a eficácia do extrato de lúpulo (HE, **Lifenol**®) na osteoporose induzida por ovariectomia, hiperlipidemia, aumento do peso corporal e sensação de calor intenso (síntomas pós-menopausa) em ratas ovariectomizadas da espécie Sprague-Dawley de 11 semanas de idade e 240-250g de peso. Os animais foram alojados em condições laboratoriais normais e receberam uma dieta normal com comida e água disponíveis *ad libitum*. Para o estudo, os animais foram randomizados em cinco grupos (n=7): grupo Sham-operation (controle); OVX sozinho com treinamento físico programado (Ex); baixa dose de **Lifenol**® (30mg/kg, HE30); alta dose de **Lifenol**® (100mg/kg, HE100) e grupo de tratamento com 17 β -estradiol (E2, 100 μ g/kg). Os animais do grupo Ex foram submetidos a um exercício programado numa passadeira motorizada durante 15 min a 15 m/min todos os dias durante 12 semanas. Os ratos dos grupos HE30 e HE100 foram

administrados por via oral uma vez por dia com 30 e 100mg/kg de HE, respetivamente, e os animais do grupo E2 receberam valerato de 17 β -estradiol por via intraperitoneal, durante 12 semanas.

Foram analisados os pesos da gordura corporal e visceral, os perfis lipídicos séricos, os parâmetros osteoporóticos no soro e os ossos do fêmur. Separadamente, as temperaturas dérmicas e retal induzidas pela corrida forçada e a velocidade do fluxo sanguíneo foram medidas em ratas ovariectomizadas.

Os resultados mostraram que a ovariectomia nas ratas possuíram um aumento do perfil lipídico no sangue, incluindo os triglicérides, o colesterol total e as lipoproteínas de baixa densidade, levando à acumulação de gordura visceral e ao excesso de peso (Figura 1, Tabela 1). A depleção de estrogénios causou osteoporose, apresentando uma diminuição do peso do osso femoral, densidade e conteúdo mineral ósseo e do nível de fósforo no sangue. Contudo, o tratamento com **Lifenol**® suprimiu significativamente o ganho de peso corporal e o perfil lipídico a partir de 1 semana de tratamento e aumento da reabsorção óssea ($p < 0,05$) (Figura 2, Tabela 2).

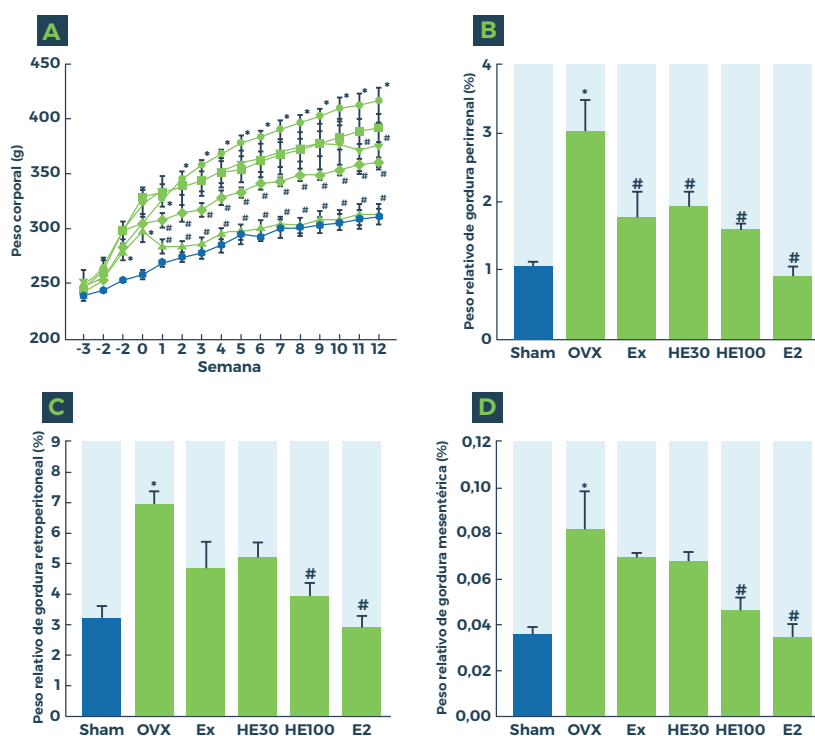


Figura 1: Efeitos do treinamento físico programado (Ex), do extrato de lúpulo (HE) e do 17 β -estradiol (E2) na alteração do peso corporal e no peso da gordura visceral em ratas ovariectomizadas (OVX). ◻: Controle (Sham-operation), *◻: OVX isolada; ◻: Ex, ◻: HE30 (30mg/kg), ◻: HE100 (100mg/kg), e ◻: E2 (100 μ g/kg). *Significativamente diferente do controle da operação Sham ($p < 0,05$). # Significativamente diferente de OVX sozinho ($p < 0,05$).

Tratamento	Sham	OVX	Ex	HE30	HE100	E2
TC (mg/dl)	65 ± 6,2	114 ± 2,9*	62 ± 2,5#	94 ± 7,1	66 ± 6,6#	102 ± 19,9
TC (mg/dl)	112 ± 10,3	155 ± 15,6*	124 ± 16,0	136 ± 2,4	123 ± 2,8#	90 ± 11,1#
LDL (mg/dl)	20 ± 4,6	35 ± 4,4*	28 ± 6,8	23,7 ± 0,8#	26 ± 2,0#	9,0 ± 3,61#
HDL (mg/dl)	92 ± 6,9	117 ± 11,0	98 ± 11,7	107 ± 3,4	101 ± 2,0	77 ± 7,9#
LDL/HDL (%)	20,6 ± 3,6	30,1 ± 1,6	27,5 ± 3,4	22,1 ± 0,6#	25,6 ± 1,6	10,3 ± 3,4#

Tabela 1: Efeitos do extrato de lúpulo (HE) e do 17β-estradiol (E2) sobre os lipídios sanguíneos em ratas ovariectomizadas.

OVX: ovariectomia, Ex: treinamento físico programado, HE30: extrato de lúpulo 30mg/kg, HE100: extrato de lúpulo 100mg/kg, TC: triglicerídeos, TC: colesterolis totais, LDL: lipoproteínas de baixa densidade e HDL: lipoproteínas de alta densidade. # Significativamente diferente do controle Sham ($p < 0,05$). # Significativamente diferente de OVX sozinho ($p < 0,05$).

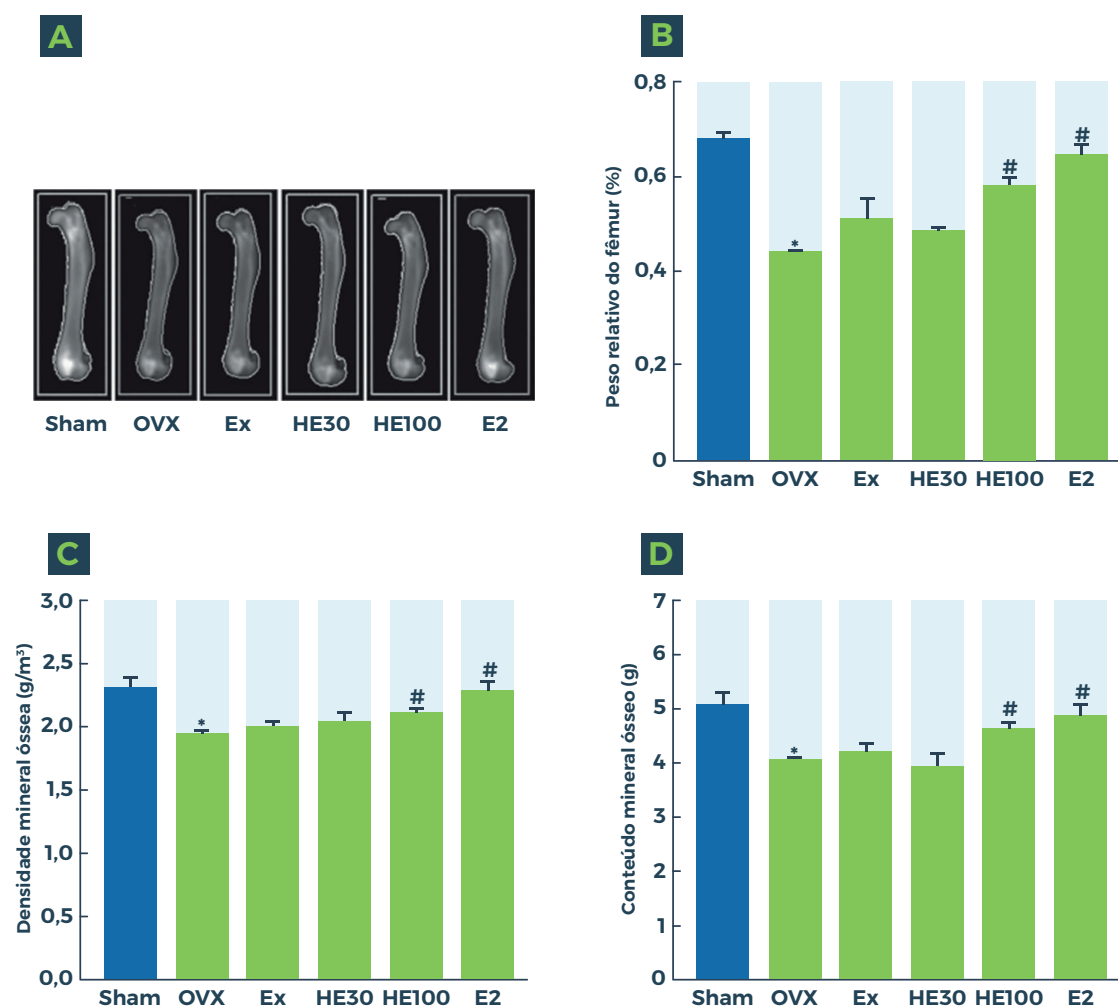


Figura 2: Efeitos do treinamento físico programado (Ex), do extrato de lúpulo (HE) e do 17β-estradiol (E2) na alteração do peso corporal. Efeitos do treino físico programado (Ex), do extrato de lúpulo (HE) e do 17β-estradiol (E2) no peso do fêmur e na densidade e conteúdo mineral ósseo analisados por absorciometria de raios X de dupla energia (a) em ratas ovariectomizadas (OVX). # Significativamente diferente do controle (Sham-operation) ($p < 0,05$). # Significativamente diferente de OVX sozinho ($p < 0,05$).

Tratamento	Sham	OVX	Ex	HE30	HE100	E2
17β-Estradiol (pg/ml)	2,9 ± 0,62	0,6 ± 0,44*	1,7 ± 0,40	1,8 ± 0,32	2,4 ± 0,74#	2,6 ± 0,17#
ALP (U/ml)	49 ± 8,4	99 ± 8,5*	63 ± 12,9	57 ± 13,9#	52 ± 1,8#	73 ± 5,4
Ca (mg/dl)	10,2 ± 0,34	10,0 ± 0,40*	9,5 ± 0,17	9,9 ± 0,11	9,8 ± 0,04	9,8 ± 0,05
p (mg/dl)	5,7 ± 0,71	3,9 ± 0,05*	3,9 ± 0,55	4,4 ± 0,37	4,6 ± 0,33	4,3 ± 0,54

Tabela 2: Efeitos do extrato de lúpulo (HE) e do 17β-estradiol (E2) sobre os fatores que afetam o metabolismo ósseo em ratas ovariectomizadas.

OVX: ovariectomia, Ex: treinamento físico programado, HE30: extrato de lúpulo 30mg/kg, HE100: extrato de lúpulo 100mg/kg, e ALP: fosfatase alcalina. # Significativamente diferente do controle Sham ($p < 0,05$). * Significativamente diferente de OVX sozinho ($p < 0,05$).

Em relação às temperaturas dérmicas, embora o pré-tratamento com HE não tenha afetado o aumento precoce da temperatura da pele induzido pelo exercício, ele induziu uma rápida recuperação em 50-60 min ($p < 0,05$). Além disso, o E2 tendeu a avançar a fase de recuperação da febre dérmica. A temperatura retal diminuiu significativamente em animais OVX após corrida forçada e durou mais de 2 horas ($p < 0,05$). Porém, os grupos de tratamentos com Lifenol® e E2 em dose elevada (100mg/kg) reverteu significativamente a diminuição da temperatura retal em 2 horas, reduzindo a velocidade do fluxo sanguíneo (Figura 3).

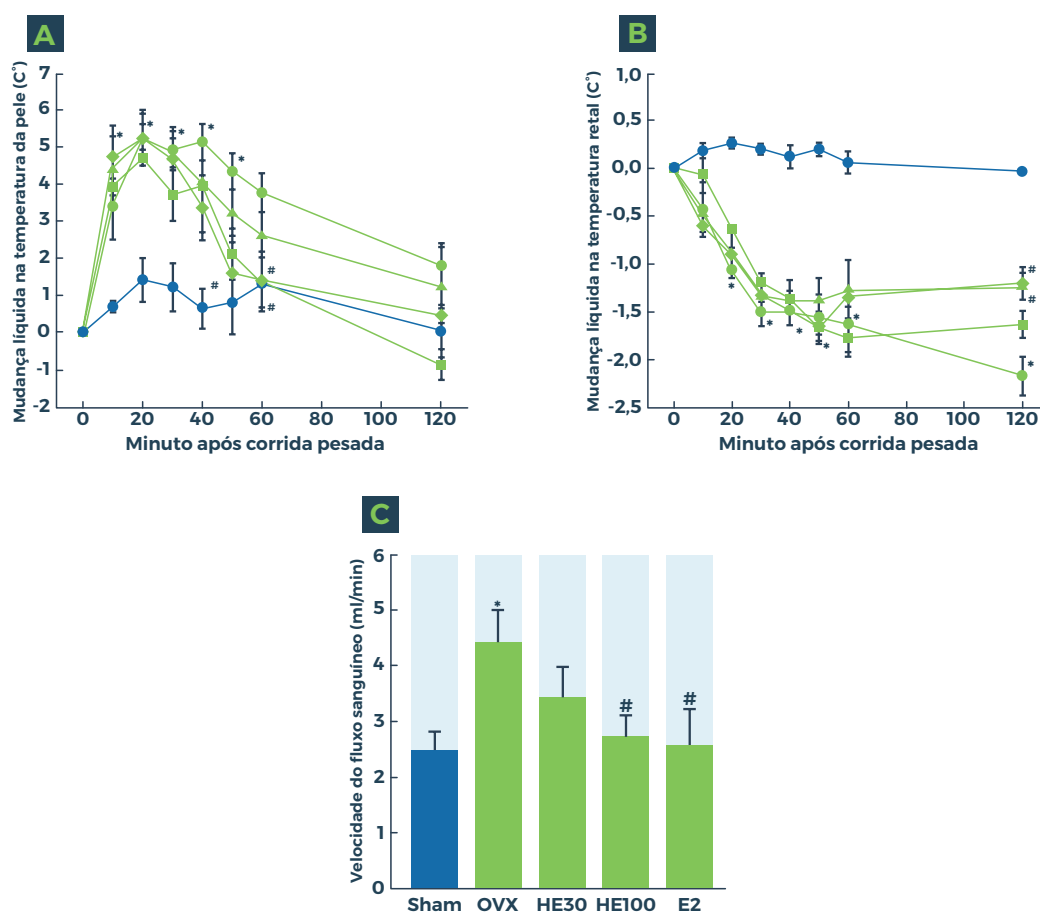


Figura 3: Efeitos do treino físico programado (Ex), do extrato de lúpulo (HE) e do 17β-estradiol (E2) na temperatura da pele da cauda (a), na temperatura retal (b) e na velocidade do fluxo sanguíneo (c) em ratas ovariectomizadas (OVX). ◻: Controle (Sham-operation), *: OVX isolada; ▽: Ex, ▣: HE30 (30mg/kg), ◆: HE100 (100mg/kg), e ▲: E2 (100 µg/kg). *Significativamente diferente do controle da operação Sham ($p < 0,05$). # Significativamente diferente de OVX sozinho ($p < 0,05$).

Os resultados indicam que **Lifenol®** atenuou o excesso de peso e regulando o perfil lipídico do sangue, a osteoporose (aumento da absorção óssea) e a sensação de calor intenso em animais deficientes em estrogênio.

• **Um primeiro estudo prospectivo, aleatório, duplo-cego e controlado por placebo sobre a utilização de um extrato normalizado de lúpulo para aliviar desconfortos da menopausa**

Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foi realizado em mulheres com idade entre 45 - 60 anos, com um útero intacto e sem menstruação há pelo menos 12 meses com objetivo de examinar a eficácia de um extrato de lúpulo enriquecido em 8-prenilnaringenina (8-PN), no alívio dos desconfortos da menopausa. Um total de 67 mulheres concluíram o estudo. As participantes foram randomizadas em três grupos, aos quais foram administrados placebo (n=26) ou doses diárias de extrato de lúpulo correspondentes a 100 µg (grupo 1, n=20) e 250 µg (grupo 2, n=21) de 8-PN, respectivamente, durante período de 12 semanas.

Os sintomas da menopausa e o desejo sexual das participantes foram avaliados utilizando o índice de Kupperman (KI). Os questionários foram preenchidos pelos participantes no início após 6 semanas e após 12 semanas do estudo.

Os resultados mostraram que todos os grupos, incluindo o placebo, apresentaram uma redução significativa do KI após 6 semanas e após 12 semanas. O extrato de lúpulo a 100 µg 8-PN foi significativamente superior ao placebo após 6 semanas ($p=0,023$), mas não após 12 semanas ($p=0,086$). Não foi possível estabelecer uma relação dose-resposta, pois a dose mais elevada (250 µg) foi menos ativa do que a dose mais baixa, tanto após 6 semanas como após 12 semanas. Ainda assim, observou-se uma tendência para uma diminuição mais rápida do KI em ambos os grupos ativos em comparação com o placebo. Contudo, a diminuição da pontuação das ondas de calor (isolada do KI) foi considerada significativa para ambos os grupos de tratamento após 6 semanas ($p<0,01$) em relação ao placebo (Figuras 4 e 5).

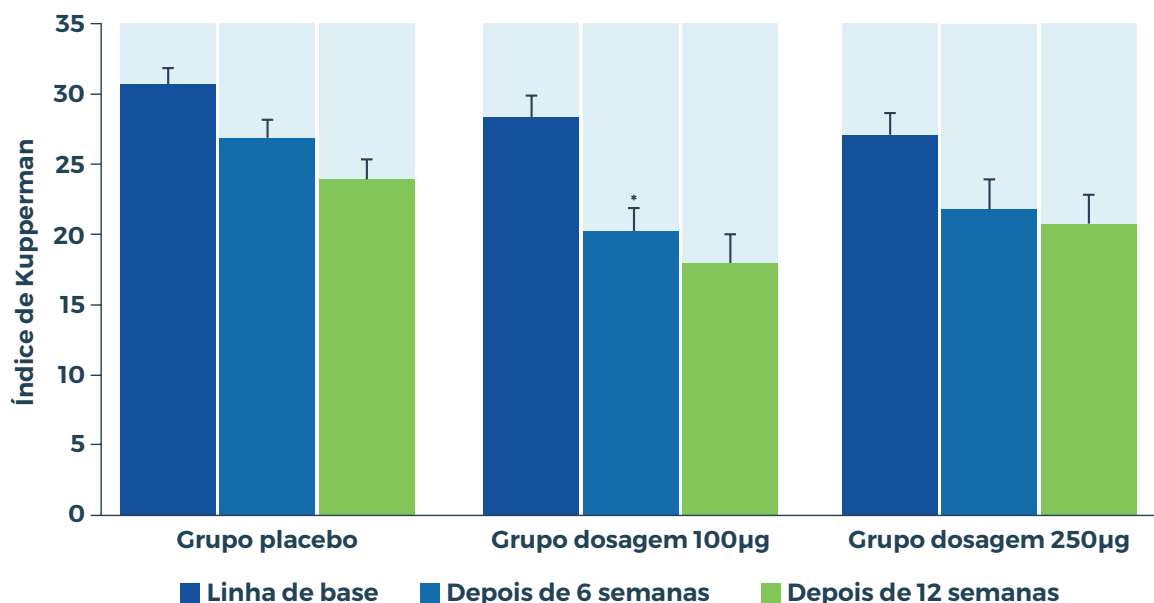


Figura 4: Índices médios de Kupperman para os três grupos de sujeitos na linha de base (início), após 6 semanas e após 12 semanas. As barras de erro representam o S.E.M. (erro padrão da média) (8-PN: 8-prenilnaringenina). * $p<0,05$ em relação ao placebo.

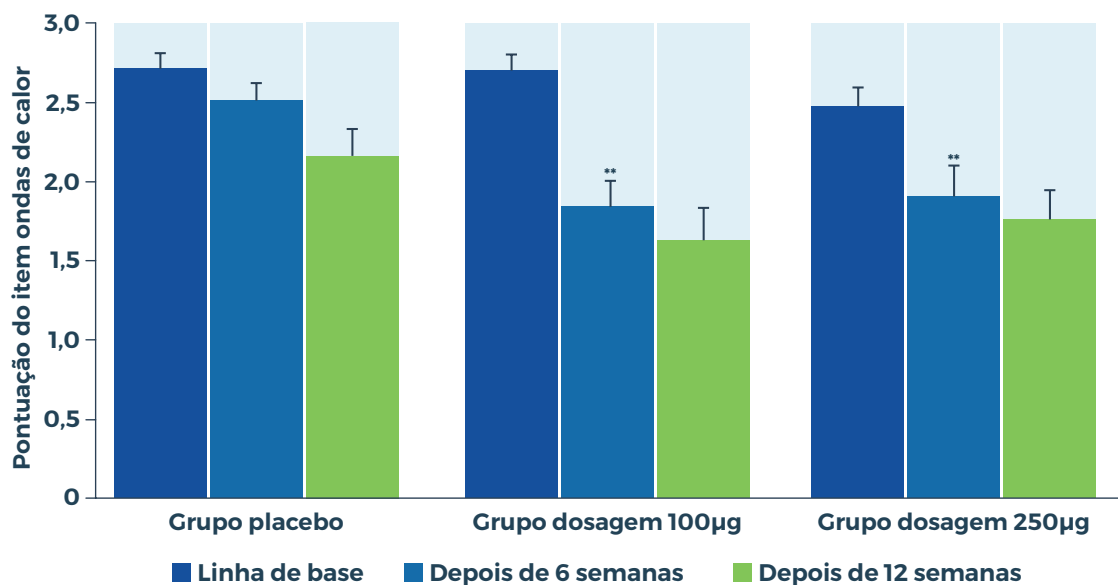


Figura 5: As pontuações médias do afrontamento para os três grupos de sujeitos na linha de base, após 6 semanas e após 12 semanas. As barras de erro representam o S.E.M. (8 PN: 8-prenilnaringenina). **p<0,01 em comparação com placebo.

Os resultados do questionário dos pacientes foram consistentes com os do KI, sendo os efeitos mais pronunciados observados no tratamento com 100 µg (Figura 6).

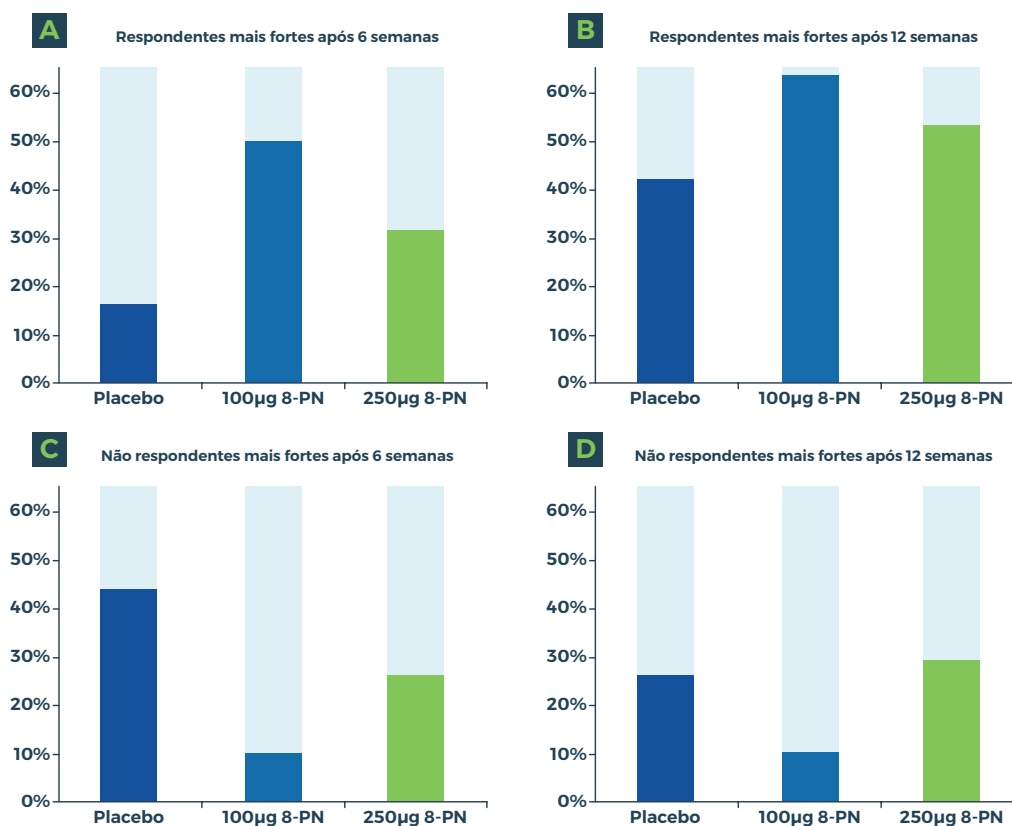


Figura 6: Distribuição dos resultados dos índices de Kupperman: percentagem de respondedores fortes (>25%) após 6 semanas (A) e após 12 semanas (B) nos três grupos, percentagem de não respondedores (<5%) após 6 semanas (C) e após 12 semanas (D). As respostas fracas não são apresentadas (8-PN: 8-prenilnaringenina).

Em todos os grupos, verificou-se uma melhoria significativa da qualidade de vida, tanto após 6 semanas como após 12 semanas. Para além disso, os TMDS (pontuação total dos incômodos da menopausa) foram também significativamente mais baixos ($p < 0,005$) tanto após 6 semanas como após 12 semanas em todos os grupos. De um modo geral, nota-se uma redução mais acentuada dos desconfortos da menopausa tanto no G1 como no G2, em comparação com o placebo (Figura 7).

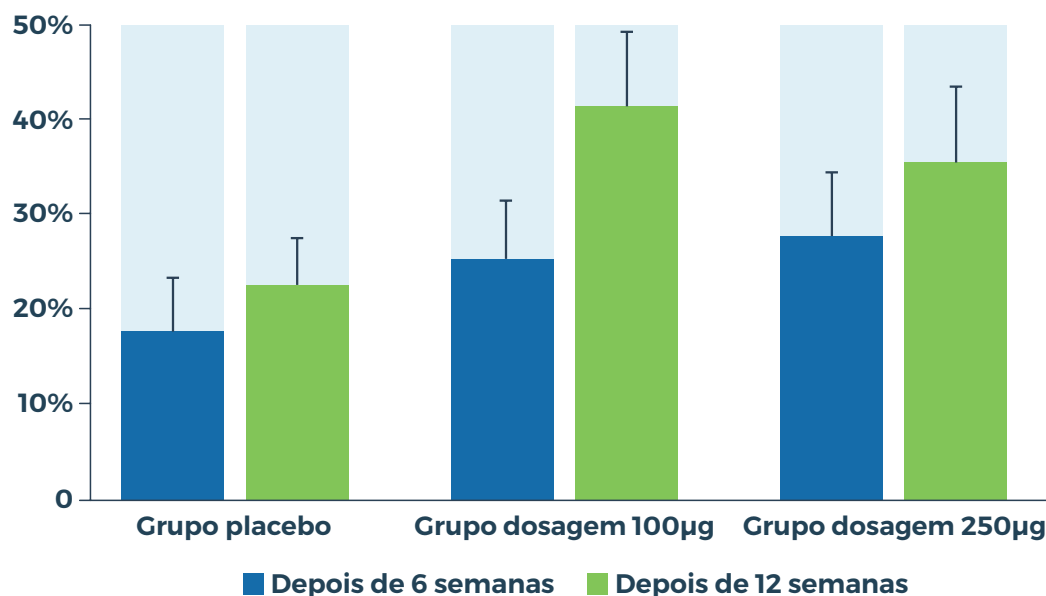


Figura 7: Melhoria da pontuação total dos desconfortos da menopausa (TMDS) (expressa em percentagem de redução em relação à linha de base) para os três grupos de sujeitos após 6 semanas e após 12 semanas. As barras de erro representam o S.E.M. (8-PN: 8-prenilnaringenina).

O estudo demonstrou que a ingestão diária de um extrato de lúpulo, padronizado em 8-PN como um potente fitoestrógeno, exerceu efeitos favoráveis sobre os sintomas vasomotores e outros desconfortos da menopausa, podendo constituir uma adição aos tratamentos alternativos disponíveis para o alívio das ondas de calor e outros desconfortos da menopausa.

• Um estudo piloto aleatório, duplo-cego, controlado por placebo e cruzado sobre a utilização de um extrato de lúpulo normalizado para aliviar os desconfortos da menopausa

Estudo cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi realizado em mulheres pós-menopáusicas com idade entre 45 – 60 anos, com objetivo de examinar a eficácia de um extrato de lúpulo (padronizado em 100 µg 8 de prenilnaringenina por dia) no alívio dos desconfortos da menopausa. Um total de 36 mulheres participaram do estudo, duran-

te um período de semanas. As participantes foram randomizadas e receberam 60 cápsulas de extrato de lúpulo normalizado (n=24) ou placebo (n=12), durante as primeiras 8 semanas de estudos. Após esse período, foi realizado o tratamento oposto entre as pacientes.

O Índice de Kupperman (KI), a Escala de Avaliação da Menopausa (MRS) e uma Escala Visual Analógica (VAS) multifatorial foram avaliados no início e após 8 e 16 semanas de estudo.

Os resultados mostraram que após 8 semanas, tanto o tratamento ativo como o placebo melhoraram significativamente todas as medidas de resultados em comparação com a linha de base (início do tratamento), com reduções médias ligeiramente superiores para o placebo do que para o tratamento ativo (Figura 8, Tabela 3).

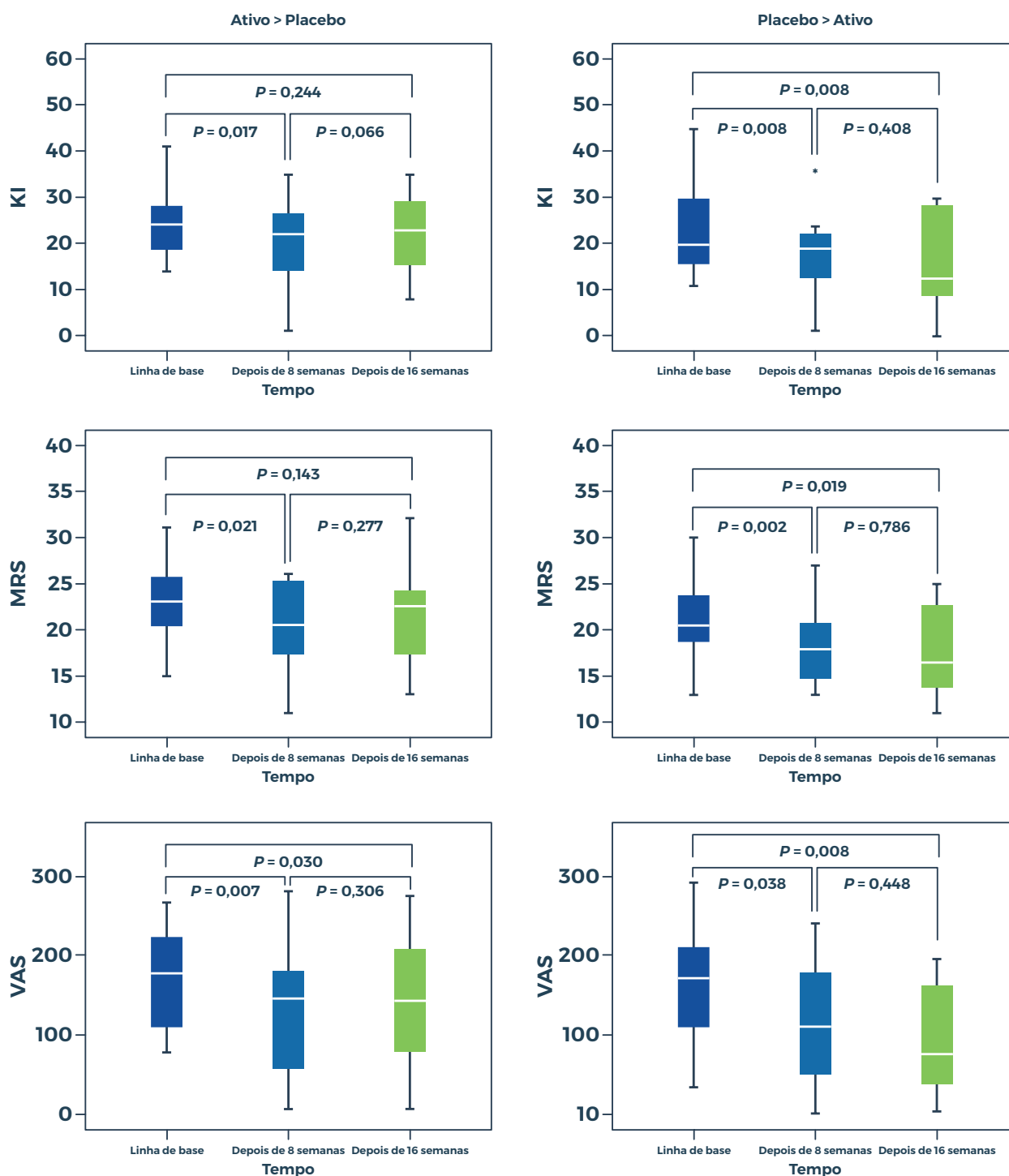


Figura 8: Diagramas de caixa para ambos os grupos de tratamento em cada momento e para cada resultado (índice de Kuiper (KI)), Escala de Avaliação da Menopausa (MRS), Escala Visual Analógica (VAS) com valores de P para comparações de testes t emparelhados entre diferentes momentos dentro do grupo de tratamento (n = outlier).

Medida de resultado	Placebo > Ativo		Placebo > Ativo	
	8 semanas	16 semanas	8 semanas	16 semanas
KI	19,9 ± 10,1	22,4 ± 7,5	18,2 ± 8,5	15,9 ± 10,3
MRS	20,6 ± 4,6	21,4 ± 4,9	18,3 ± 4,3	17,9 ± 4,9
VAS	135,1 ± 87,4	146,6 ± 76,0	115,8 ± 77,7	95,2 ± 68,9

Tabela 3: Medidas médias de resultados (7 DP) para ambos os grupos de tratamento. DP, desvio padrão; KI, índice de Kupperman; MRS, escala de avaliação da menopausa; VAS, escala visual analógica.

Após 16 semanas, apenas o tratamento ativo após o placebo reduziu ainda mais todas as medidas de resultado, enquanto o placebo após o tratamento ativo resultou num aumento de todas as medidas de resultado. Embora as estimativas globais da eficácia do tratamento (tratamento ativo-placebo), baseadas em modelos lineares mistos, não revelem um efeito significativo, as estimativas da eficácia do tratamen-

to específicas ao tempo indicam reduções significativas para o KI ($p=0,02$) e a EVA ($p=0,03$) e uma redução marginalmente significativa ($p=0,06$) para a MRS após 16 semanas. O tratamento ativo reduziu o KI em 5,9 (IC 95%: -10,8; -1,1) e VAS em 45,4 (95% CI -86,0; -4,7), em média, na semana 16 em comparação com o placebo (Tabela 4).

Medida de resultado	Semana	Efeito	95% CI	P
KI	8	1,1	-3,1 : 5,3	0,60
	16	-5,9	-10,8 : -1,1	0,02
MRS	8	1,3	-0,9 : 3,5	0,24
	16	-2,8	-5,6 : 0,1	0,06
VAS	8	13,3	-30,1 : 56,7	0,61
	16	-45,4	-86,0 : -4,7	0,03

Tabela 4: Estimativas de eficácia do tratamento (tratamento ativo - placebo) específicas para cada resultado, com base na análise de modelos mistos lineares. IC, intervalo de confiança; KI, índice de Kupperman; MRS, escala de avaliação da menopausa; VAS, escala visual analógica.

Os resultados do presente estudo indicaram que enquanto o primeiro período de tratamento resultou em reduções semelhantes nos desconfortos da menopausa em ambos os grupos de tratamento, os resultados do segundo período de tratamento sugerem superioridade do extrato padronizado de lúpulo em relação ao placebo.

• O efeito do lúpulo (*Humulus lupulus L.*) nos sintomas da menopausa precoce e nos afrontamentos: Um ensaio randomizado controlado por placebo

Ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo foi realizado em mulheres pós-menopáusicas (mínimo de 12 meses e máximo de 5 anos após a última menstruação) e pré-menopáusicas (com menos de 12 menstruações nos últimos 12 meses), com objetivo de avaliar a eficácia do lúpulo nos sintomas da menopausa precoce e nas “ondas

de calor”. Um total de 120 mulheres participaram do estudo.

As pacientes foram randomizadas em dois grupos e receberam capsulas contendo 100 µg do ativo (grupo Hop) e placebo, durante período de 12 semanas.

Os sintomas da menopausa precoce foram avaliados utilizando a escala de Greene e as “ondas de calor” foram registados num diário antes e 4, 8 e 12 semanas após a intervenção.

Os resultados mostraram que a pontuação média de Greene foi significativamente mais baixa no grupo Hop do que no grupo placebo no final das semanas 4 (diferença ajustada: -10,0, IC de 95%: -11,1 - -8,9), 8 (-18,6, -20,1 - -17,1) e 12 (-23,4, -25,1 - -21,6). O número de afrontamentos foi significativamente menor no grupo Hop do que no grupo de controlo durante as semanas 4 (-8,4, -9,8 - -7,1), 8 (-17,1, -14,9 - -19,3) e 12 (-23,8, -21,1 - -26,4), conforme mostra Tabela 5.

Resultados	Hop (n=60)		Placebo (n=60)		P	Comparação grupos Hop & placebo MD (95% CI) ^d
	Média (SD) ^a	Med (dia 25 - 75) ^b	Média (SD) ^a	Med (dia 25 - 75) ^b		
Pontuação total de Greene (0-63)						
Linha de base	29,3 (9,5)	31,0 (18,0 - 37,7)	26,3 (8,7)	25,0 (18,2 - 33,7)	0,158	-3,0 (-0,2 - 6,2)
Semana 4	18,3 (7,3)	19,0 (12,0 - 23,7)	26,0 (8,3)	25,0 (19,0 - 32,0)	<0,001	-10,0 (-11,1 - -8,9)
Semana 8	8,8 (4,3)	8,5 (5,2 - 11,0)	25,7 (8,4)	25,5 (18,0 - 32,0)	<0,001	-18,6 (-20,1 - -17,1)
Semana 12	3,0 (2,0)	3,0 (1,0 - 4,0)	25,2 (8,0)	24,0 (18,0 - 31,7)	<0,001	-23,4 (-25,1 - -21,6)
Sintomas psiquiátricos (ansiedade) (0-18)						
Linha de base	9,6 (3,6)	10,0 (6,0 - 12,0)	8,7 (3,1)	8,0 (6,0 - 11,0)	0,313	-0,8 (-2,0 - -3,0)
Semana 4	5,8 (2,6)	6,0 (4,0 - 8,0)	8,6 (3,0)	9,0 (6,0 - 11,0)	<0,001	-3,4 (-3,9 - -2,9)
Semana 8	2,8 (1,8)	3,0 (1,2 - 4,0)	10,0 (2,6)	8,5 (6,0 - 11,0)	<0,001	-6,1 (-6,7 - -5,5)
Semana 12 ^d	0,7 (1,2)	0,0 (0,0 - 1,0)	9,8 (2,4)	9,0 (6,0 - 10,0)	<0,001	-7,9 (-8,6 - -7,2)
Sintomas psiquiátricos (depressão) (0-15)						
Linha de base	5,7 (3,0)	5,0 (3,2 - 8,0)	5,2 (2,7)	5,0 (3,2 - 6,0)	0,129	-0,5 (-1,5 - 0,5)
Semana 4 ^d	3,7 (2,2)	4,0 (2,0 - 5,0)	4,9 (2,6)	5,0 (4,0 - 6,0)	<0,001	-1,6 (-2,0 - -1,2)
Semana 8	1,9 (1,3)	2,0 (1,0 - 3,0)	5,0 (2,6)	5,0 (4,0 - 6,0)	<0,001	-3,4 (-3,9 - -2,9)
Semana 12	0,8 (0,9)	1,0 (0,0 - 1,0)	4,9 (2,5)	5,0 (4,0 - 6,0)	<0,001	-4,3 (-4,8 - -3,7)
Sintomas físicos (0-21)						
Linha de base	7,0 (3,1)	6,0 (5,0 - 10,0)	5,8 (3,0)	6,0 (3,0 - 8,0)	0,431	1,2 (-0,8 - 2,3)
Semana 4	4,1 (2,3)	4,0 (3,0 - 5,0)	5,6 (3,0)	6,0 (3,0 - 8,0)	<0,001	-2,6 (-3,1 - -2,0)
Semana 8 ^d	1,3 (1,5)	1,0 (0,0 - 2,0)	5,4 (3,0)	5,0 (3,0 - 7,0)	<0,001	-5,0 (-5,6 - -4,4)
Semana 12 ^d	0,2 (0,9)	0,0 (0,0 - 0,0)	4,4 (2,9)	5,0 (3,0 - 7,0)	<0,001	-5,6 (-6,3 - -5,0)
Sintomas vasomotores (0-6)						
Linha de base ^d	4,6 (1,7)	6,0 (3,0 - 6,0)	4,4 (1,6)	5,0 (3,0 - 6,0)	0,753	-0,2 (-0,8 - 0,3)
Semana 4 ^d	2,6 (1,1)	2,0 (2,0 - 3,7)	4,3 (1,6)	5,0 (3,0 - 6,0)	<0,001	-1,9 (-2,2 - -1,6)
Semana 8 ^d	1,2 (0,8)	1,0 (1,0 - 2,0)	4,3 (1,6)	5,0 (3,0 - 6,0)	<0,001	-3,2 (-3,5 - -2,9)
Semana 12 ^d	0,1 (0,4)	0,0 (0,0 - 0,0)	4,3 (1,6)	5,0 (3,0 - 6,0)	<0,001	-4,3 (-4,6 - -3,9)
Perda de interesse em sexo (0-3)						
Linha de base ^d	2,3 (0,8)	3,0 (2,0 - 3,0)	2,1 (0,9)	2,0 (1,2 - 3,0)	0,995	-0,1 (-0,5 - 1,0)
Semana 4 ^d	2,0 (0,8)	2,0 (1,2 - 3,0)	2,1 (0,9)	2,0 (1,2 - 3,0)	<0,001	-0,4 (-0,6 - -0,1)
Semana 8 ^d	1,4 (0,7)	1,0 (1,0 - 2,0)	2,1 (0,8)	1,0 (1,0 - 2,0)	<0,001	-0,7 (-0,9 - -0,5)
Semana 12 ^d	1,1 (0,7)	1,0 (1,0 - 1,0)	2,2 (0,8)	1,0 (1,0 - 1,0)	<0,001	-1,2 (-1,4 - -0,9)
Número de ondas de calor						
Linha de base ^d	29,3 (20,5)	23,0 (14,0 - 36,0)	23,1 (12,3)	20,0 (14,0 - 28,0)	0,040	6,1 (0,0 - 12,2)
Semana 4 ^d	18,9 (12,7)	16,0 (10,0 - 23,0)	23,1 (12,0)	21,0 (14,0 - 27,7)	<0,001	-8,4 (-9,8 - -7,1)
Semana 8 ^d	8,8 (6,3)	8,0 (4,0 - 11,7)	23,2 (12,0)	21,0 (14,0 - 28,0)	<0,001	-17,1 (-19,3 - -14,9)
Semana 12 ^d	1,4 (3,8)	0,0 (0,0 - 2,0)	23,2 (12,1)	20,0 (14,0 - 28,0)	<0,001	-23,8 (-26,4 - -21,1)

Tabela 5: A pontuação total média de Greene e as suas dimensões nos grupos de tratamento (Hop) e de controlo (placebo). ^a Média (desvio padrão). ^b Mediana (percentil 25 e percentil 75). ^c Diferença média (intervalo de confiança de 95% da diferença). ^d Estas variáveis não têm distribuição normal.

• **Efeito de um extrato de lúpulo normalizado em 8-Prenilnaringenina na saúde óssea e no microbioma intestinal em mulheres pós-menopáusicas com Osteopenia: Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com a duração de um ano**

Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi realizado com objetivo de investigar se um extrato de lúpulo padronizado em 8-prenilnaringenina (8 PN), poderia melhorar o estado ósseo de mulheres osteopênicas e explorar o papel do microbioma intestinal neste efeito. Um total de 100 mulheres pós-menopáusicas e osteopênicas participaram do estudo.

As participantes foram randomizadas e receberam suplementos de cálcio e vitamina D3 (CaD) em comprimidos e um extrato de lúpulo (HE) normalizado em 8-PN (n=50) ou um placebo (n=50), via oral, durante um período de 48 semanas.

A densidade mineral óssea (DMO) e o metabolismo ósseo foram avaliados por medições DXA e biomarcadores ósseos plasmáticos, respetivamente. Amostras de plasma e urina foram coletadas para dosagem de prenilflavonóides (X, IX, 6-PN e 8-PN) nas suas formas não conjugada, glucuronida e sulfatada e analisadas por cromatógrafo UHPLC Thermo Vanquish (Thermo Scientific, Karlsruhe, Alemanha). Também foram avaliados parâmetros antropométricos (altura, peso, IMC, perímetro da cintura e perímetro quadril), sinais vitais (pressão arterial, frequência

cardíaca e temperatura), qualidade de vida avaliada por formulário de 36 itens (SF-36) e a atividade física avaliada pela Escala de Atividade Física para Idosos (PASE). As medições de DXA, amostras fecais (análise microbioma) e amostras de sangue (perfil lipídico) foram recolhidas na linha de base (início), às 24 semanas e às 48 semanas, enquanto as amostras de urina e a ingestão alimentar avaliada pelo questionário de frequência alimentar (QFA) foram recolhidas apenas na linha de base e às 48 semanas.

Os resultados mostraram que entre os outros parâmetros DXA, registou-se um aumento significativo na DMO do corpo total no grupo HE na semana 48 em comparação com a linha de base ($0,0180 \pm 0,0302$ g/cm², $p < 0,0001$), enquanto não se registou um aumento estatisticamente significativo no grupo placebo ($0,0079 \pm 0,0026$ g/cm²). A diferença entre os grupos tendeu a ser significativa, com um aumento maior no grupo HE em comparação com o placebo ($0,0106 \pm 0,0059$ g/cm², $p = 0,07$; $0,99 \pm 0,56$ % relativa, $p = 0,08$). Além disso, foi efetuada uma análise de subgrupo post hoc de acordo com o estado da vitamina D (suficiente se ≥ 75 nmol/L e insuficiente se < 75 nmol/L). Em mulheres com vitamina D suficiente, houve um aumento no grupo HE em comparação com o grupo placebo para a DMO na coluna lombar L2-L4 (diferença de alterações relativas ajustadas da linha de base \pm SE = $2,29 \pm 1,16\%$; $p = 0,051$) e a DMO do corpo total (diferença de alterações relativas ajustadas ajustada em relação à linha de base \pm SE = $1,44 \pm 0,78\%$, $p = 0,066$) (Figura 1).

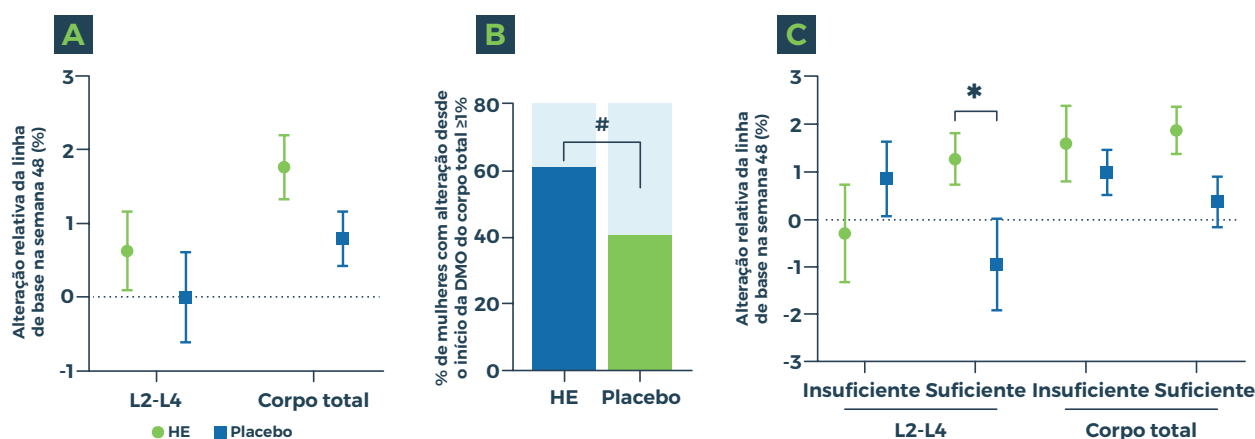


Figura 9: Alterações relativas da linha de base (início), na semana 48 da DMO na coluna lombar L2-L4 e no corpo total (A); percentagem de mulheres com uma alteração da DMO do corpo total da linha de base na semana 48 $\geq 1\%$ (B); análise de subgrupo com alterações relativas da linha de base na semana 48 da DMO na coluna lombar L2-L4 e no corpo total em mulheres com vitamina D suficiente vs. insuficiente na linha de base (C). Todos os dados estão representados como média \pm SEM. # Odds ratio para mudança relativa da linha de base (probabilidade modelada para classe $\geq 1\%$) (HE vs. Placebo) (IC 95%): 2,41 (1,01; 5,74), $p < 0,05$. * $p = 0,05$ versus placebo.

Os parâmetros de análise bioquímica, antropometria, atividade física, ingestão alimentar e qualidade de vida relacionada com a saúde, não demonstraram diferenças significativas entre os grupos HE e placebo. Contudo, a pontuação do funcionamento físico aumentou significativamente no grupo HE em comparação com o grupo placebo ($p < 0,05$), com 25 participantes (53%) a apresentarem pontuações aumentadas (>0) no grupo HE em comparação com 14 (30%) no grupo placebo (Tabela 6).

Pontuações SF-36	Estatísticas	HE (n=50)	Placebo (n=47)	p
Funcionamento físico	mediana (Q1;Q3)	5 (0; 10)	0 (0; 5)	0,049
Limitações de função devido à saúde física	mediana (Q1;Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,082
Limitações de papel devido a problemas emocionais	mediana (Q1;Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,589
Energia/fadiga	média (SD)	2,66 (11,7)	1,6 (12,69)	0,914
Bem-estar emocional	mediana (Q1;Q3)	0 (-4;8)	0 (-4; 4)	0,530
Funcionamento social	mediana (Q1;Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,555
Dor	média (SD)	1,01 (18,96)	1,06 (23,06)	0,969
Saúde geral	média (SD)	2,77 (10,67)	-0,43 (14,74)	0,407

Tabela 6: Qualidade de vida relacionada com a saúde.

A α -diversidade do microbioma intestinal e os níveis de SCFA não diferiram entre os grupos. No entanto, foi observada uma maior abundância dos gêneros *Turicibacter* e *Shigella* no grupo HE; ambos os gêneros foram previamente identificados como associados à DMO corporal total (Figura 10).

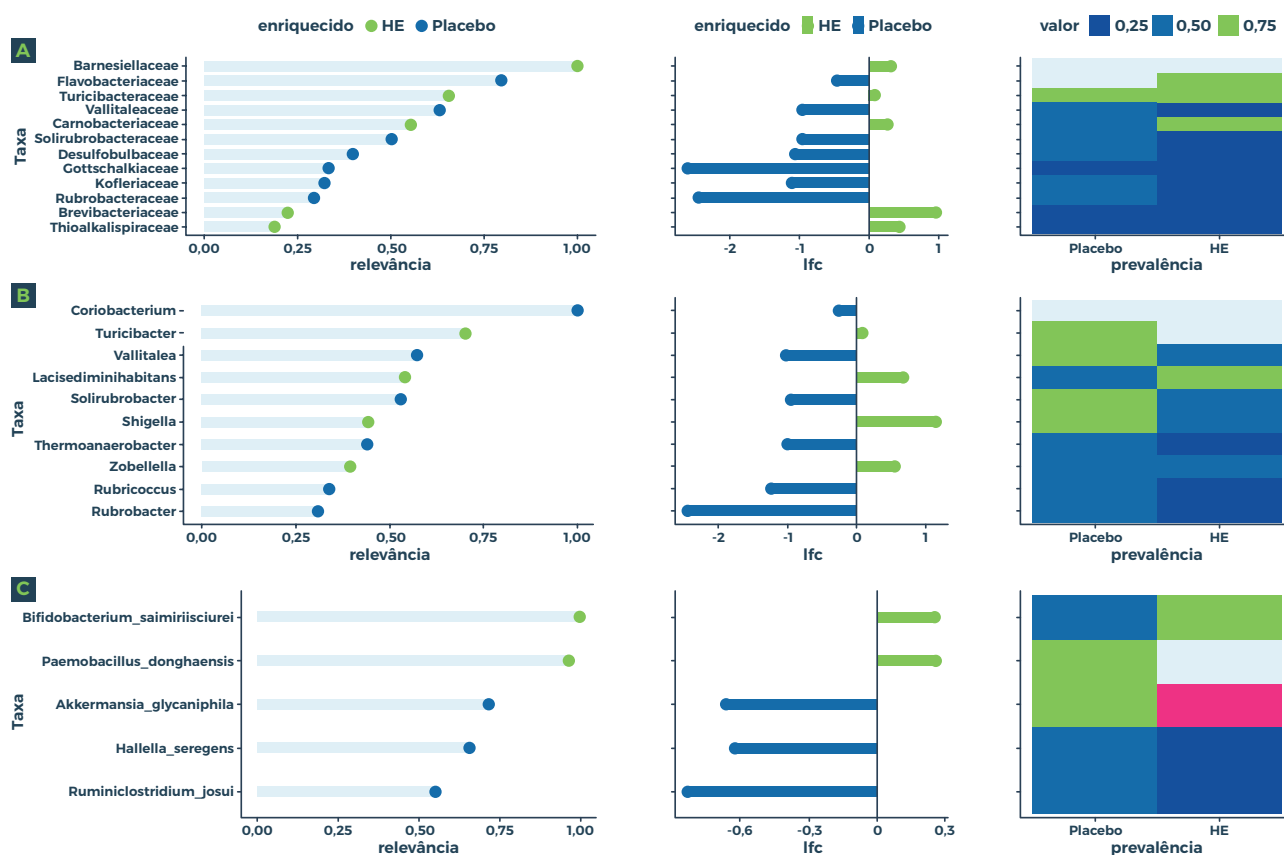


Figura 10: Componentes do microbioma que diferenciam entre HE e placebo na semana 48. Para cada nível específico ((A). Família, (B). Gênero e (C). Espécie), apresentámos no painel da esquerda a importância de cada táxon selecionado para diferenciar os dois grupos, no painel do meio o tamanho do efeito, indicando a diferença logarítmica entre a abundância média do táxon em cada grupo e, finalmente, no painel mais à direita a prevalência dos táxons selecionados em cada grupo comparado. Verde = HE; Preto = placebo.

Estes resultados sugerem que um extrato de lúpulo padronizado com 8-PN pode ter um impacto benéfico na saúde óssea de mulheres pós-menopáusicas com osteopenia.

Prescrição

Lifenol®	85mg
Excipiente qsp	1 cápsula
Tomar 1 cápsula ao dia	

Referências

1. Associação Brasileira de Climatério: https://sobrac.org.br/media/files/publicacoes/00001261_a12361_leigos_rev2m-cowfinal.pdf
2. Biblioteca Virtual em Saúde. Ministério da Saúde: <https://bvsmis.saude.gov.br/menopausa-e-climaterio/>
3. AGHAMIRI, Vida et al. The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: A randomized placebo-controlled trial. **Complementary therapies in clinical practice**, v. 23, p. 130-135, 2016
4. BAN, Young-Hwan et al. A hop extract lifenol® improves postmenopausal overweight, osteoporosis, and hot flash in ovariectomized rats. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, 2018
5. ERKKOLA, R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. **Phytomedicine**, v. 17, n. 6, p. 389-396, 2010.
6. 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**, v. 54, n. 2, p. 164-175, 2006
7. LECOMTE, Manon et al. Effect of a Hop Extract Standardized in 8-Prenylnaringenin on Bone Health and Gut Microbiome in Postmenopausal Women with Osteopenia: A One-Year Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Nutrients**, v. 15, n. 12, p. 2688-2707, 2023.
8. POHJANVIRTA, Raimo; NASRI, Atefeh. The potent phytoestrogen 8-prenylnaringenin: a friend or a foe?. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 6, p. 3168-3197, 2022.

digaSIM!KO
para o futuro



Rua João Batista de Queiroz Junior, 367 -
Jd. Myrian | Campinas - SP
CEP: 13098-415



simko.com.br



[@simkobrands](https://www.instagram.com/simkobrands)

SIM!KO[®]
BRANDS & CO