



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Efeitos biológicos do lúpulo: Resultados de ensaios clínicos em humanos

Biological effects of hops: Results of clinical trials in humans

Ana Beatriz Coelho de Almeida

Orientado por: Professor Doutor Duarte Torres

Tipo de documento: Revisão Temática

Ciclo de estudos: 1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Instituição académica: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da

Universidade do Porto

Porto, 2017

Resumo

As inflorescências femininas do lúpulo (*Humulus lupulus*) são reconhecidas pelo amargor e aroma característicos que acrescentam à cerveja durante a sua produção, mas o seu valor para a saúde humana há muito que foi descoberto pela medicina tradicional. A riqueza desta planta em substâncias ativas e os seus mecanismos de ação têm recebido muita atenção pela comunidade científica na tentativa de descobrir novas aplicações médicas, farmacêuticas e nutricionais. Para além das propriedades quimiopreventivas, anticancerígenas e anti-inflamatórias, observadas *in vitro*, o lúpulo contém fitoestrogénios ativos, compostos com poder sedativo nos óleos essenciais e resinas e alfa ácidos com efeitos que bloqueiam o desenvolvimento de síndrome metabólica.

Fizeram-se pesquisas estruturadas em bases de dados e recolheram-se 9 artigos científicos correspondentes a ensaios randomizados e controlados em humanos que foram separados em função dos efeitos biológicos do lúpulo avaliados: distúrbios endócrinos em mulheres, insónias e perturbações do sono, síndrome metabólica, danos oxidativos do ADN e crises alérgicas.

Os resultados indicam um efeito positivo do lúpulo em diversas condições clínicas como o alívio de desconfortos na menopausa, diminuição da latência do sono, redução da gordura visceral, proteção do ADN na presença de espécies reativas de oxigénio e melhoria de sintomas de rinite alérgica.

Esta monografia reúne os resultados de ensaios randomizados e controlados realizados em humanos, sumariza o conhecimento científico até hoje adquirido sobre os efeitos biológicos do lúpulo e discute a possibilidade de utilizar a sua diversidade química como ferramenta na prevenção ou tratamento das mais variadas situações clínicas de forma segura e eficaz.

Abstract

The female inflorescences of hops (*Humulus lupulus*) are recognized by the characteristic bitterness and aroma that they add to beer during its production, but their value for human health has long been discovered by folk medicine. The richness of this plant in active substances and its action mechanisms have received much attention by the scientific community in an attempt to discover new medical, pharmaceutical and nutritional applications. Besides their chemopreventive, anticarcinogenic and anti-inflammatory properties, observed *in vitro*, hops contains active phytoestrogens, compounds with sedative power in the essential oils and resins and alpha acids with effects that block the development of metabolic syndrome.

Structured surveys were conducted in databases and 9 scientific articles were collected corresponding to randomized and controlled trials in humans which were separated according to the evaluated biological effects of the hops: endocrine disorders in women, insomnia and sleep disorders, metabolic syndrome, oxidative DNA damage and allergic crises.

The results indicate a positive effect of hops in various clinical conditions such as the relief of menopause discomfort, decreased sleep latency, visceral fat reduction, DNA protection in the presence of reactive oxygen species and improved symptoms of allergic rhinitis.

This monograph gathers the results of randomized and controlled trials performed in humans, summarizes scientific knowledge acquired until today on the biological effects of hops and discusses the possibility of using its chemical diversity as a tool in preventing or treating the most varied clinical situations safely and effectively.

Palavras-Chave

Lúpulo; Efeitos Biológicos; Compostos Ativos; Estudo Randomizado Controlado;
Saúde;

Keywords

Hop; Biological Effects; Active Compounds; Randomized Controlled Trial; Health;

Abreviaturas

ERC – Estudo Randomizado Controlado

8-PN – 8-prenilnaringenina

IK – Índice de Kupperman

EAM – Escala de Avaliação da Menopausa

EAV – Escala Analógica Visual

EG – Escala de Greene

IMC – Índice de Massa Corporal

XN – Xanthohumol

PCJ – Polinose do Cedro Japonês

Índice

Resumo	i
Abstract	ii
Palavras-Chave	iii
Keywords.....	iii
Abreviaturas	iv
Introdução	1
Objetivos	4
Métodos	4
Resultados e Discussão.....	5
Distúrbios endócrinos em mulheres.....	5
Insónias e Perturbação do Sono.....	8
Síndrome Metabólico	9
Danos Oxidativos do ADN	10
Crises Alérgicas	11
Análise Crítica e Conclusão	12
Agradecimentos	16
Referências Bibliográficas	17

Introdução

Promover a saúde no quadro individual, organizacional ou político, implica a tomada de decisões que devem ser baseadas na melhor evidência disponível. A investigação clínica é o alicerce para o progresso nas diversas áreas da medicina.⁽¹⁾ Aos profissionais de saúde é exigida a procura de informação nova e a atualização constante, bem como uma capacidade de distinção e seleção de literatura com qualidade.

A base científica dos cuidados de saúde cresce quantitativamente a um ritmo acelerado, mas, com isso, surge a importância de reconhecer que nem toda a evidência é de igual qualidade e a sua validade varia, principalmente, em função dos métodos utilizados. Para resolver o problema de interpretação de resultados de pesquisas são desenvolvidas hierarquias de evidência que classificam o estudo de acordo com a sua validade interna, sendo o principal foco a eficácia das intervenções. Entenda-se por validade interna a medida em que as diferenças entre os grupos de comparação num estudo são atribuídas à intervenção.⁽²⁾ O propósito primário da avaliação dos desenhos experimentais num *ranking* de acordo com a validade interna, não é apenas classificar a força da evidência mas também dar indicação da confiança com que a evidência pode ser utilizada pelos profissionais de saúde que encontram nestas hierarquias uma maneira simplificada de interpretar a informação.⁽³⁾ Todavia, cada abordagem experimental, desde que válida, pode fornecer uma perspectiva diferente e única e, como tal, nem sempre há consenso no debate sobre as hierarquias de força de evidência da investigação científica em saúde.^(3, 4)

Há muito que é reconhecido que nem todas as metodologias têm o mesmo risco de

erro e viés nos resultados e, ao procurar responder a perguntas específicas, alguns métodos provam ser melhores. Considera-se que num estudo clínico randomizado controlado (ERC), com baixo risco de erro sistemático (ou viés), se obtém o mais alto nível de evidência, visto até como sendo o *gold standard* para aferir a eficácia e segurança de agentes terapêuticos. Por outro lado, os estudos observacionais tendem a ser os mais criticados por, alegadamente, sobrestimarem os efeitos dos tratamentos.⁽⁵⁾

O ERC é o melhor tipo de estudo para determinar a existência de uma relação causal entre a intervenção e os efeitos pois o seu desenho e operacionalização minimizam o risco de interferência de fatores confundidores.⁽³⁾ Na base de qualquer ERC está uma questão médico-científico em torno da qual se constrói um protocolo para avaliar a relação risco/benefício, que descreve o desenho e os métodos do estudo. A qualidade do estudo depende de todos os fatores envolvidos no planeamento, condução, análise e relato apropriados dos resultados. Os participantes devem ser homogéneos e obedecer a critérios de seleção relativos a características demográficas e de saúde, de modo a evitar a influência de confundidores, mas o mais importante é a aleatoriedade na distribuição dos participantes pelos grupos de estudo. A atribuição aleatória dos indivíduos aos diferentes grupos do estudo assegura que os grupos de comparação diferem apenas na exposição à intervenção, o que permite atribuir o eventual efeito à intervenção.^(1, 6, 7)

A realização de ensaios clínicos em amostras humanas é muitas vezes considerada a melhor opção metodológica porque, em muitos casos, a natureza e intensidade dos efeitos observados em estudos animais não se observam em estudos em humanos devido a diferenças biológicas entre as espécies e pela fraca qualidade

do desenho e metodologias dos estudos animais.^(8, 9)

Serve esta monografia para reunir informações, análises e interpretações científicas resultantes de ERC em humanos e oferecer uma perspectiva geral sobre as atividades biológicas do lúpulo, planta rica em substâncias nutricionalmente valiosas para a indústria cervejeira. Dessarte, pretende-se avaliar o potencial valor do lúpulo para a saúde e até para futuras aplicações médicas.

O lúpulo (espécie *Humulus lupulus L.*) é uma planta da família *Cannabaceae*. A espécie é cultivada quase exclusivamente para o fabrico de cerveja. Cerca de 97% da plantação mundial é utilizada com este propósito.⁽¹⁰⁾ Caracteriza-se por ser uma planta trepadeira, perene e dióica, o que significa que tem as flores femininas e masculinas em indivíduos diferentes. As inflorescências femininas formam os cones ou estróbilo da planta onde se desenvolvem glândulas secretoras de lupulina, capazes de sintetizar e armazenar resinas e óleos essenciais ricos em terpenos fenólicos e polifenóis. A composição química média típica de cones frescos e secos do lúpulo é partilhada na tabela 1.⁽¹¹⁻¹³⁾

Tabela 1 Composição química média de cones de lúpulo secos.⁽¹⁰⁾

Constituinte	Quantidade (%)
<i>Resina Total</i>	15-30
<i>Óleo essencial</i>	0.5-3
<i>Proteínas</i>	15
<i>Monossacarídeos</i>	2
<i>Polifenóis (Taninos)</i>	4
<i>Pectina</i>	2
<i>Aminoácidos</i>	0.1
<i>Ceras e esteróides</i>	Vestígios-25
<i>Cinza</i>	8
<i>Humidade</i>	10
<i>Celulose, outros</i>	43

O lúpulo tem uma longa história como planta medicinal utilizada para vários fins.⁽¹⁴⁾

A natureza e reatividade dos compostos do lúpulo contribui para o sabor amargo característico da cerveja mas também despertou interesse dentro da comunidade

científica e tem sido um assunto estudado extensivamente ao longo dos anos pelo seu potencial uso medicinal.⁽¹⁵⁾ Antecipa-se que poderá tornar-se numa novidade para o conceito de comida saudável.

Objetivos

Avaliar e rever o conjunto da evidência científica sobre os efeitos biológicos do lúpulo observados em ERCs em humanos, identificando o seu potencial como agente terapêutico.

Métodos

Fizeram-se pesquisas estruturadas em bases de dados de artigos científicos recorrendo à combinação das palavras ("*hops*" ou "*humulus lupulus*") e ("*randomized controlled trial*" ou "*human trial*" ou "*intervention study*") na plataforma PubMed (595 resultados), Scopus (434 resultados) e Web of Science (448 resultados). Não se aplicou qualquer filtro à data de publicação dos artigos.

Do número total de artigos obtido, excluíram-se, numa primeira fase, os artigos duplicados e aqueles cujos textos integrais não foi possível obter. Posteriormente, excluíram-se os artigos que não descreviam ERCs em humanos. No final, obteve-se um total de 9 artigos que cumpriam todos os critérios de inclusão na revisão.

Os artigos selecionados foram separados em função da condição clínica e dos efeitos biológicos avaliados: distúrbios endócrinos em mulheres, insónias e perturbações do sono, síndrome metabólica, danos oxidativos do ADN e crises alérgicas. Procedeu-se à leitura extensiva e análise de todos os artigos selecionados.

Resultados e Discussão

Distúrbios endócrinos em mulheres

A menopausa é o momento da vida de uma mulher em que a sua menstruação cessa permanentemente. São vários os sintomas que surgem com esta condição, mas os mais frequentes são os vasomotores, dos quais se destacam os comuns afrontamentos, descritos como ondas de calor de curta duração e forte intensidade. O lúpulo é uma fonte rica de flavonóides prenilados, entre os quais se insere a 8-prenilnaringenina (8-PN), um dos mais potentes fitoestrogénios quando comparado com outros estrogénios vegetais. ⁽¹⁶⁾

O interesse pelos fitoestrogénios para controlo dos desconfortos da menopausa tem crescido consideravelmente nos últimos anos e os estudos experimentais surgem para confirmar esta hipótese.

O potencial efeito endócrino do lúpulo foi abordado em 3 artigos que testaram a eficácia da planta na redução de desconfortos da menopausa. A resposta foi avaliada através de escalas de avaliação e questionários aplicados às participantes.

O primeiro ERC⁽¹⁷⁾ sobre o uso de extrato de lúpulo para atenuar desconfortos da menopausa realizou-se ao longo de 12 semanas com 67 mulheres na menopausa. Este estudo, controlado com um grupo placebo, demonstrou que o tratamento com um extrato de lúpulo padronizado em 8-PN (um grupo com doses diárias de 100 µg e outro com 250 µg) aliviou diversos sintomas e queixas, observando-se uma descida significativa do Índice de Kupperman (IK), uma escala de pontuação de 11 sintomas da menopausa, e melhorou a qualidade de vida reportada em questionários. No entanto, a comparação entre grupos demonstra que a extensão da redução do IK foi significativa para o grupo que ingeriu 100 µg de 8-PN após 6

semanas, mas não após as 12 semanas da intervenção, com descidas de 28.2% (P=0.031) e 37.6% (P=0.098), respetivamente. Por outro lado, no grupo que ingeriu 250 µg não se provou significativa uma redução do IK em 21.8% (P=0.368) nas 6 semanas ou em 24.4% (P=1.000) nas 12 semanas, quando comparado com o grupo placebo com descidas de 12.2% (P=0.018) e 21.0% (P=0.0783) nos mesmos períodos de tempo. A relação dose-resposta tornou-se, então, pouco clara. A limitação do estudo poderá estar na pequena amostra utilizada e nas diferenças interindividuais dos participantes. Ainda assim, verificou-se a tendência para uma diminuição mais rápida do IK nas primeiras 6 semanas para ambos os grupos ativos (80% do efeito total) em relação ao placebo.

Num outro estudo,⁽¹⁸⁾ construído para testar a eficácia de um extrato de lúpulo estandardizado com 100 µg de 8-PN no alívio de desconfortos na menopausa, utilizou-se uma amostra ainda mais pequena (n=36 mulheres na menopausa). Contudo, para ultrapassar as limitações do tamanho amostral, desenhou-se um estudo cruzado ao longo de 16 semanas, ou seja, as participantes foram distribuídas aleatoriamente pelo grupo placebo ou tratamento por um período de 8 semanas após o qual trocaram de grupo por mais 8 semanas. O IK, a Escala de Avaliação da Menopausa (EAM) e uma Escala Analógica Visual multifatorial (EAV) foram os métodos escolhidos para recolha dos resultados, antes do tratamento e após 8 e 16 semanas. Ao fim de 8 semanas, observaram-se melhorias significativas em todas as escalas avaliadas em relação à linha de base, tanto no grupo de intervenção como no grupo placebo, com o grupo placebo a demonstrar uma redução média da pontuação mais elevada do que o grupo de intervenção. Contudo, depois das 16 semanas de estudo, só se observaram melhorias significativas no grupo de intervenção com reduções médias de 5.9 pontos no KI

($P=0.02$) e de 45.4 pontos no VAS ($P=0.03$), enquanto no grupo placebo, que até às 8 semanas era o grupo de intervenção, se observou um agravamento dos parâmetros avaliados. Apesar da eficácia da intervenção não ficar demonstrada no primeiro período de tempo, o segundo período sugere a superioridade do extrato de lúpulo com dose fixa de 8-PN na diminuição dos desconfortos, pelo que se conclui que preparações de fitoestrogénios do lúpulo poderão representar uma alternativa interessante para o alívio dos sintomas vasomotores em mulheres na menopausa.

O terceiro e mais recente estudo⁽¹⁹⁾ neste campo de intervenção visou avaliar a eficácia do lúpulo nos sintomas iniciais da menopausa e afrontamentos. Para este fim, distribuíram-se aleatoriamente 120 mulheres na menopausa pelos grupos de intervenção e placebo. Os intervenientes receberam comprimidos em doses diárias durante 12 semanas, sendo que cada comprimido de lúpulo continha 100 μg do ingrediente ativo, um fitoestrogénio. A sintomatologia climatérica da menopausa foi avaliada pela Escala de Greene (EG) e os afrontamentos registados em diários antes e 4, 8 e 12 semanas após o início do tratamento. Os resultados mostraram não só uma redução drástica e significativa na média da pontuação da EG e número de afrontamentos relatados do grupo de intervenção em comparação ao placebo mas também uma evolução progressiva dos efeitos até à conclusão das 12 semanas. A pontuação média de Greene foi significativamente inferior no grupo do lúpulo do que no grupo placebo ao fim de 4 semanas (-10.0, $P<0.001$), 8 (-18.6, $P<0.001$) e 12 (-23.4, $P<0.001$). Deste modo, infere-se que uma utilização equilibrada desta planta medicinal pode ser recomendada como possível alternativa nesta população a fim de melhorar a qualidade de vida e conforto das mulheres nesta fase.

Insónias e Perturbação do Sono

Distúrbios de sono são um problema comum que afeta a população e estão associados a diminuição de rentabilidade, transtornos psicológicos e sociais e bem-estar reduzido. Entenda-se por distúrbio de sono qualquer perturbação do padrão normal de sono capaz de interferir com o funcionamento de um indivíduo.

Historicamente, as propriedades sedativas do lúpulo foram descobertas quando se observou que os trabalhadores experienciavam sonolência durante a sua colheita. O princípio subjacente a estes efeitos é a modulação alostérica de recetores de neurotransmissores, por componentes do lúpulo, presentes nos óleos essenciais ou resinas, com principal atenção na interação com os recetores do GABA.^(20, 21)

A eficácia do lúpulo na melhoria de perturbações do sono foi testada em 3 artigos, ainda que nunca de forma isolada. Em 2 artigos conjugou-se extrato de lúpulo com o da planta valeriana, também esta com uma longa história de tradição como sedativo. No terceiro artigo sob este tema, foi combinado extrato de lúpulo com um suplemento dietético de ácidos gordos polinsaturados. A resposta foi avaliada recorrendo a sistemas de monitorização do sono e inquéritos à qualidade de sono. Um ERC⁽²²⁾ construído para testar a eficácia e segurança de uma combinação de valeriana e lúpulo no tratamento de insónias leves avaliou 184 adultos com este diagnóstico. Os participantes foram aleatoriamente divididos pelo grupo placebo, um grupo de intervenção com o anti-histamínico difenidramina com poder sedativo e o grupo de intervenção com 2 comprimidos noturnos de extratos padronizados de valeriana e lúpulo, administrados ao longo de 28 dias. Os parâmetros de sono foram medidos por polissonografias, avaliações médicas e relatos dos participantes. Os resultados demonstram um efeito hipnótico modesto da combinação entre valeriana

e lúpulo em relação ao placebo ao fim de 14 dias mas mais acentuado ao fim de 28 dias, com redução do período de latência do sono em 9.5 minutos ($P=0.795$).

Um estudo piloto⁽²³⁾ que utilizou uma preparação de 500 mg de extrato de valeriana combinado com 120 mg de extrato de lúpulo consumidos à hora de deitar por 30 pacientes com insónias não-orgânicas leves a moderadas resultou num declínio na latência de sono estimada em 44.5 minutos e na duração do tempo de vigília. O efeito positivo observado foi baseado em quatro semanas de tratamento com consequente reexaminação polissonográfica.

Contrariamente, resultados de uma investigação⁽²⁴⁾ com 101 voluntários com um suplemento dietético sob a forma de cápsulas contendo ácidos gordos polinsaturados em associação com extrato de lúpulo ingerido duas vezes por dia durante um mês concluem que este não tem qualquer efeito significativo no ciclo ou percepção de qualidade de sono em relação a um placebo de azeite. A recolha dos dados foi feita com base em questionários de avaliação do sono e os resultados apresentavam médias da pontuação de Leeds semelhantes para ambos os grupos ($P=0.95$). Uma melhoria acentuada ($P=0.52$) na qualidade de sono foi registada no grupo placebo (62%) e grupo ativo (65%).

Síndrome Metabólico

Excesso de peso e obesidade são fatores de risco para distúrbios metabólicos e desenvolvimento de outras doenças. Com o rápido aumento da prevalência desta condição um pouco por todo o mundo, tem sido intensa a pesquisa por soluções capazes de a prevenir, inclusive produtos naturais que alegadamente reduzem a gordura corporal em humanos. Os α -ácidos isomerizados têm capacidade potencial para melhorar o estado de saúde por influência do metabolismo lipídico, tolerância

à glicose e peso corporal, mas o amargor induzido por doses eficazes dificultam a sua aceitação no consumo. Recentemente, foram encontrados óxidos derivados de α -ácidos, estruturalmente semelhantes aos iso- α -ácidos e com um sabor amargo mais agradável.⁽²¹⁾

Um único estudo sobre esta matéria cumpriu todos os requisitos de seleção. Extrato de lúpulo maturado foi ingerido na forma de bebida para investigar os seus efeitos fisiológicos na gordura abdominal em pessoas com excesso de peso. Os resultados foram avaliados recorrendo à tomografia axial computadorizada.

Investigou-se o efeito de extrato de lúpulo amadurecido, contendo α -ácidos oxidados em 200 indivíduos com Índice de Massa Corporal (IMC) compreendido entre 25 e 30 kg/m². O grupo de intervenção ingeriu diariamente, durante 12 semanas 350 mL de uma bebida contendo 35 mg dos componentes ácidos em estudo. Os resultados das tomografias revelavam uma redução significativa ($P < 0.01$) de gordura visceral relativamente ao grupo placebo, ao fim de 8 e 12 semanas de tratamento.⁽²⁵⁾

Danos Oxidativos do ADN

O xanthohumol (XN) é um flavonóide prenilado isolado das inflorescências femininas do lúpulo. Vários autores testaram este composto bioativo em ensaios *in vitro* e em experiências animais, tendo descoberto que o XN tem propriedades altamente promissoras no campo da quimioprevenção, isto é, pode inibir a carcinogénese e formação e progressão de tumores. A capacidade de impedimento de divisão de células cancerígenas, as propriedades anti-inflamatórias, a atividade fitoestrogénica, a ação como potente antioxidante e proteção do ADN contra danos quimicamente induzidos estão bem documentadas.⁽²⁶⁾

Num estudo⁽²⁷⁾ inovador, avaliou-se a capacidade do XN aumentar a estabilidade do ADN numa amostra de 22 indivíduos, onde o grupo de intervenção consumiu diariamente uma bebida com 12 mg de XN. As alterações da estabilidade do ADN foram monitorizadas em análises de Eletroforese em Gel em linfócitos e outros biomarcadores relativos à saúde. A extensão da migração de ADN no gel de agarose foi significativamente reduzida em 33% ($P < 0.001$). Foi também detetada uma diminuição de purinas danificadas por oxidação e um efeito de proteção contra estragos no ADN causados por espécies reativas de oxigénio depois do consumo da bebida, confirmando as alegações iniciais do estudo.

Crises Alérgicas

Os efeitos clínicos da administração de extrato aquoso de lúpulo na melhoria dos sintomas de alergia ao pólen do Cedro Japonês (espécie *Cryptomeria japonica*) foram investigados e os resultados foram recolhidos pelos relatos dos indivíduos participantes, bem como de exames médicos e amostras de sangue.

As doenças alérgicas como a asma, a rinite, a dermatite e as alergias aos alimentos são um problema em crescimento por todo o mundo. A polinose do Cedro Japonês (PCJ) é um tipo de rinite alérgica sazonal, provocada pelos antigénios do pólen desta árvore, que tem aumentado substancialmente nos últimos anos no Japão e está associada a redução de qualidade de vida e produtividade.⁽²⁸⁾ Um estudo prévio⁽²⁹⁾ demonstrou uma inibição significativa da libertação de histamina de células basófilas humanas *in vitro* por efeito de um extrato aquoso de lúpulo contendo glicosídeos flavonóides.

Num ERC⁽³⁰⁾ em humanos (n=39), desenhado para investigar os efeitos de uma bebida com 100 mg de extrato aquoso de lúpulo, ingerida ao longo de 12 semanas

durante a época da polinização, nos sintomas da PCJ. Os dados recolhidos a partir de amostras de sangue, exames clínicos e diários sobre os sintomas nasais, como ataques de espirros ou corrimento nasal, demonstraram diferenças significativas na classificação dos sintomas no grupo de intervenção. Após tratamento, registaram-se melhorias no inchaço ($P < 0.01$) e cor nasal ($P < 0.05$), e na quantidade ($P < 0.05$) e características ($P < 0.01$) da descarga nasal em relação ao grupo placebo, onde estes sintomas até tinham piorado, mas não se detetaram efeitos significativos na infiltração de eosinófilos, células sanguíneas responsáveis pela imunidade do organismo cuja presença marca as crises alérgicas. Há, então, indicação que uma administração oral de extrato de lúpulo aquoso pode ser eficaz no alívio dos sintomas alérgicos associados a PCJ.

Análise Crítica e Conclusão

A história da utilização do lúpulo como planta medicinal tem mais de 2000 anos de história. Os curandeiros tradicionais usavam lúpulo contra a lepra, para tratar obstipações e até para purificar o sangue. A partir do século XIII, a maioria das menções de lúpulo escritas são dirigidas às suas aplicações no fabrico de cerveja. Para além dos elementos hidrofóbicos responsáveis pelo amargor característico da cerveja (α - e β -ácidos) e riqueza de aroma, os cones de lúpulo contêm numerosos compostos fenólicos ativos e outros constituintes que têm atraída a atenção da biomedicina, nutrição e indústria farmacêutica.⁽²¹⁾ Com vista a aumentar a compreensão sobre a natureza do lúpulo, a pesquisa tem sido sistemática e concentrada na sua composição química de modo a identificar estruturas de compostos específicos e os seus mecanismos de ação. Extensa investigação internacional continua a ser produzida por cientistas respeitados e instituições

espalhadas por países de todo o mundo e, apesar de tudo o que já foi alcançado até à data de hoje, muito mais continua por fazer.⁽¹⁰⁾

Atendendo ao objetivo inicial proposto, esta dissertação revê alguns dos alegados benefícios da utilização do lúpulo para a saúde humana. Não obstante o número reduzido de artigos mencionados, acaba por refletir a situação atual da pesquisa científica nesta área e, em específico, nas experiências com seres humanos. A abundância de argumentos a favor do lúpulo tem crescido e as supostas utilidades têm sido confirmadas em estudos *in vitro* e ensaios com animais. É denunciada uma escassez de artigos que atestem a evidência das alegações para a população humana, principalmente sobre as suas propriedades anticancerígenas e anti-inflamatórias. Será este o próximo passo na investigação.

Os efeitos endócrinos do lúpulo são eficazes no alívio dos sintomas da menopausa. Em particular, o fitoestrogénio 8-PN demonstra ter um papel relevante na diminuição da frequência com que surgem os afrontamentos e apresenta capacidade para melhorar o conforto das mulheres que atravessam este período. O poder sedativo do lúpulo encontra-se nos seus óleos essenciais e resinas que operam como modulares alostéricos dos recetores de neurotransmissores. A combinação de extrato de lúpulo com valeriana parece ser uma opção eficaz no tratamento de insónias enquanto a combinação com ácidos gordos polinsaturados se revelou uma terapia pouco eficiente para distúrbios do padrão e qualidade do sono. Uma bebida contendo óxidos de α -ácidos extraídos de lúpulo amadurecido provaram a sua eficácia na redução da gordura visceral em indivíduos com excesso de peso, um resultado importante num momento em que a obesidade é uma epidemia em crescendo na população mundial. O XN aparenta ser o composto ativo mais promissor pela sua ação comprovada sobre mecanismos de proteção de

danos no ADN. Por ele pode passar alguma resposta para impedir a formação ou progressão de tumores. Os glicosídeos flavonóides dum extrato aquoso amenizaram os sintomas nasais de PCJ, um efeito interessante do lúpulo no tratamento de rinite alérgica. Em nenhum dos estudos revistos foram relatados efeitos tóxicos adversos, uma boa indicação da segurança desta planta.

Ainda que a metodologia só tenha permitido a recolha de 9 artigos, é de realçar que esta monografia constitui uma primeira revisão de estudos de intervenção randomizados e controlados exclusivamente e dirigidos a seres humanos. Daqui perfazem-se algumas considerações. Se, por um lado, é necessário apostar mais neste tipo de investigação para estudar possíveis vantagens da planta na saúde humana, por outro, no geral, parece que as suspeitas de efeitos benéficos se vão confirmando.

Com o avanço na investigação e as propriedades do lúpulo a serem elucidadas gradualmente, o seu uso começa a ser estendido para além da cerveja e há a possibilidade de, no futuro, tanto a medicina como a nutrição tirarem proveito das suas características e processamento de componentes individuais na sua forma pura para desenvolvimento de novos alimentos ou medicamentos. O lúpulo pode ser consumido nas mais variadas formas, desde comprimidos, cápsulas e suplementos, ou até seco para chá de plantas. Em contrapartida e conforme impõe o nº3 do artigo 4º do Regulamento (CE) nº1924/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho⁽³¹⁾, o qual refere que “As bebidas com um título alcoométrico superior a 1,2% não devem ostentar alegações de saúde”, a cerveja com álcool não poderá alegar qualquer benefício para a saúde dos consumidores.

Têm também de ser pensados os obstáculos que as aplicações medicinais ou nutricionais do lúpulo terão de enfrentar. Os componentes ativos de maior interesse

não estão presentes em concentração suficiente na planta. Por esta razão, é desejável o aperfeiçoar as técnicas de agricultura e tempo de cultivo para maximizar o armazenamento de substâncias ativas durante o desenvolvimento dos cones. A manipulação genética e seleção de linhas com os atributos pretendidos poderá ser outro meio para rentabilizar o processo.^(12, 32)

Em suma, na generalidade dos casos, confirmaram-se os efeitos biológicos do lúpulo em humanos através de ERCs. A planta poderá ter um papel relevante no futuro da biomedicina mas, até lá, novos estudos de intervenção são indispensáveis antes de se introduzirem produtos de lúpulo no mercado com alegações de saúde a ele associadas.

Agradecimentos

Ao professor Duarte, pela ajuda disponibilizada a todos os momentos e partilha de ideias e conhecimento.

À Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto e todos os seus professores, pelos conhecimentos transmitidos ao longo de 4 anos que me prepararam para a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, pela paciência, apoio incondicional e sacrifício para que eu perseguisse os meus estudos.

Às minhas irmãs, por serem as melhores amigas que tenho e algum dia terei.

Referências Bibliográficas

1. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011; 108(39):663-8.
2. Elwood M. *Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials*. Oxford University Press; 2017.
3. Evans D. Hierarchy of evidence: a framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. *Journal of clinical nursing*. 2003; 12(1):77-84.
4. Rosen L, Manor O, Engelhard D, Zucker D. In defense of the randomized controlled trial for health promotion research. *American journal of public health*. 2006; 96(7):1181-6.
5. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *The New England journal of medicine*. 2000; 342(25):1887-92.
6. Bothwell LE, Podolsky SH. The Emergence of the Randomized, Controlled Trial. *The New England journal of medicine*. 2016; 375(6):501-4.
7. McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Methods in health services research. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999; 319(7205):312-5.
8. Perel P, Roberts I, Sena E, Wheble P, Briscoe C, Sandercock P, et al. Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007; 334(7586):197.
9. Bracken MB. Why animal studies are often poor predictors of human reactions to exposure. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2009; 102(3):120-2.

10. Almaguer C, Schönberger C, Gastl M, Arendt EK, Becker T. Humulus lupulus—a story that begs to be told. A review. *Journal of the Institute of Brewing*. 2014; 120(4):289-314.
11. Clark SM, Vaitheeswaran V, Ambrose SJ, Purves RW, Page JE. Transcriptome analysis of bitter acid biosynthesis and precursor pathways in hop (*Humulus lupulus*). *BMC plant biology*. 2013; 13:12.
12. Kavalier AR, Litt A, Ma C, Pitra NJ, Coles MC, Kennelly EJ, et al. Phytochemical and morphological characterization of hop (*Humulus lupulus* L.) cones over five developmental stages using high performance liquid chromatography coupled to time-of-flight mass spectrometry, ultrahigh performance liquid chromatography photodiode array detection, and light microscopy techniques. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2011; 59(9):4783-93.
13. APCV. Associação Portuguesa dos Produtores de Cerveja. Disponível em: www.apcv.pt.
14. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal medicines. A guide for health-care professionals. The pharmaceutical press; 1996.
15. Taniguchi Y, Yamada M, Taniguchi H, Matsukura Y, Shindo K. Chemical Characterization of Beer Aging Products Derived from Hard Resin Components in Hops (*Humulus lupulus* L.). *Journal of agricultural and food chemistry*. 2015; 63(46):10181-91.
16. Milligan SR, Kalita JC, Heyerick A, Rong H, De Cooman L, De Keukeleire D. Identification of a potent phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus* L.) and beer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999; 84(6):2249-52.
17. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, De Keukeleire D. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas*. 2006; 54(2):164-75.
18. Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S, Rompotti P, De Keukeleire D, Heyerick A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study

on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2010; 17(6):389-96.

19. Aghamiri V, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Nazemiyeh H. The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: A randomized placebo-controlled trial. *Complementary therapies in clinical practice*. 2016; 23:130-5.

20. Ross SM. Sleep disorders: a single dose administration of valerian/hops fluid extract (dormeslan) is found to be effective in improving sleep. *Holistic nursing practice*. 2009; 23(4):253-6.

21. Karabin M, Hudcova T, Jelinek L, Dostalek P. Biotransformations and biological activities of hop flavonoids. *Biotechnology advances*. 2015; 33(6 Pt 2):1063-90.

22. Morin CM, Koetter U, Bastien C, Ware JC, Wooten V. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep*. 2005; 28(11):1465-71.

23. Koetter U, Schrader E, Kaufeler R, Brattstrom A. A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. *Phytotherapy research : PTR*. 2007; 21(9):847-51.

24. Cornu C, Remontet L, Noel-Baron F, Nicolas A, Feugier-Favier N, Roy P, et al. A dietary supplement to improve the quality of sleep: a randomized placebo controlled trial. *BMC complementary and alternative medicine*. 2010; 10:29.

25. Morimoto-Kobayashi Y, Ohara K, Ashigai H, Kanaya T, Koizumi K, Manabe F, et al. Matured hop extract reduces body fat in healthy overweight humans: a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study. *Nutrition journal*. 2016; 15:25.

26. Stevens JF, Page JE. Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: to your good health! *Phytochemistry*. 2004; 65(10):1317-30.
27. Ferk F, Misik M, Nersesyan A, Pichler C, Jager W, Szekeres T, et al. Impact of xanthohumol (a prenylated flavonoid from hops) on DNA stability and other health-related biochemical parameters: Results of human intervention trials. *Molecular nutrition & food research*. 2016; 60(4):773-86.
28. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, Enomoto T, Okamoto Y, Kawauchi H, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2017; 66(2):205-19.
29. Segawa S, Yasui K, Takata Y, Kurihara T, Kaneda H, Watari J. Flavonoid glycosides extracted from hop (*Humulus lupulus* L.) as inhibitors of chemical mediator release from human basophilic KU812 cells. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2006; 70(12):2990-7.
30. Segawa S, Takata Y, Wakita Y, Kaneko T, Kaneda H, Watari J, et al. Clinical effects of a hop water extract on Japanese cedar pollinosis during the pollen season: a double-blind, placebo-controlled trial. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2007; 71(8):1955-62.
31. Europeia PEECdU. Regulamento (CE) N.º 1924/2006 relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos.
32. Karabín M, Hudcová T, Jelínek L, Dostálek P. Biologically active compounds from hops and prospects for their use. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2016; 15(3):542-67.