

FITOESTROGÉNIOS

ALIMENTARES:

SAÚDE

E

PREVENÇÃO DA DOENÇA

Dulce Maria Boleta Esteves

Ano lectivo 2003/2004

Porto, Setembro 2004

Agradecimentos

Não posso, nesta etapa da minha vida, deixar de recordar todos aqueles que contribuíram com o seu saber, incentivo e amizade. Para todos, que foram muitos, a minha gratidão!

Gostaria de deixar um especial obrigado ao Professor Doutor Pedro Moreira e à Dr^a Cristina Teixeira pelo apoio que deles recebi.

Ao Dr Nuno Nunes, gostaria de agradecer, por ter orientado o meu estágio, pelo exemplo, encorajamento e apoio que dele recebi.

À Dr^a Margarida Runa e à Dr^a Maria José Rodrigues o meu reconhecimento pela sua amizade.

Para a Rute e Ema um grande abraço de amizade.

É contudo aos meus pais, que dirijo o meu reconhecimento mais profundo, pelo seu amor incondicional e por estarem sempre presentes nos momentos mais difíceis da minha formação pessoal e académica.



ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

2

1- INTRODUÇÃO

4

2- FITOESTROGÉNIOS

6

2.1- ESTRUTURA BIOQUÍMICA

7

2.2- CLASSIFICAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DOS FITOESTROGÉNIOS

7

a) ISOFLAVONAS

8

b) CUMESTANOS

11

c) LINHANOS

11

2.3- BIODISPONIBILIDADE

12

2.4- METABOLITO EQUOL

17

2.5- FARMACOCINÉTICA

18

2.6- MECANISMOS DE ACÇÃO

19

3- DADOS SOBRE INGESTÃO DE FITOESTROGÉNIOS

21

4- FITOESTROGÉNIOS: SAÚDE E PREVENÇÃO DA DOENÇA

22

4.1- EM MULHERES PRÉ-MENOPÁUSICAS

22

4.2- NA MENOPAUSA

23

4.2.1- TERAPIA HORMONAL DE SUBSTITUIÇÃO

23

4.2.2- SINTOMAS MENOPÁUSICOS

24

4.3- DOENÇA CARDIOVASCULAR

25

4.4- OSTEOPOROSE

29

4.5- CANCRO

31

4.5.1- CANCRO DA MAMA

33

4.5.2- CANCRO DA PRÓSTATA

37

4.5.3- OUTROS TIPOS DE CANCRO	39
4.6- NEURODEGENERAÇÃO	40
4.7- DESENVOLVIMENTO INFANTIL	41
4.8- OBESIDADE E DIABETES	44
4.9- INFLAMAÇÃO E IMUNIDADE	45
5- RISCOS POTENCIAIS DOS FITOESTROGÉNIOS	45
6- INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS	46
7- DOSE	47
8- ANÁLISE CRÍTICA	47
9- CONCLUSÃO	49
BIBLIOGRAFIA	
ANEXOS	

LISTA DE ABREVIATURAS

- Doença CardioVascular	DCV
- 17 β -estradiol	E2
- Receptor Estrogénico	RE
- Desmetilangolensina	DMA
- Terapia Hormonal de Substituição	THS
- "Low Density Lipoprotein"	LDH
- "High Density Lipoprotein"	HDL
- Densidade Mineral Óssea	DMO
- Hdroxi-metil-glutaril coenzima A	HMG Co A

RESUMO

Os legumes são tradicionalmente consumidos pelas populações dos países Asiáticos. Nos países Ocidentais, os legumes são consumidos com menos frequência.

Os legumes são excelentes fontes de macro e micronutrientes, e de não-nutrientes bioactivos, chamados fitoquímicos, presentes naturalmente em algumas espécies do Reino Vegetal.

Os fitoestrogénios são um grupo de fitoquímicos com uma estrutura semelhante à dos estrogénios humanos. Os fitoestrogénios subdividem-se em 3 classes de maior interesse nutricional e biológico, a saber: isoflavonas, linhanos e cumestanos.

Dada a semelhança na estrutura química entre os fitoestrogénios e os estrogénios, não é surpreendente que os fitoestrogénios tenham a capacidade de se ligarem aos receptores estrogénicos, exercendo assim, acções agonistas ou antagonistas, com consequentes acções biológicas no organismo humano.

A menor incidência de doenças, como neoplasias hormono-dependentes, doença cardiovascular (DCV), osteoporose, sintomas menopáusicos em países Asiáticos, foi associada à alimentação tradicionalmente consumida pelas populações destes países, ou seja, rica em frutos, legumes, leguminosas (soja) e cereais, uma alimentação rica em fitoestrogénios.

Com o intuito de descobrir os mecanismos de acção dos fitoestrogénios, efeitos fisiológicos e suas implicações na saúde e na doença, têm sido efectuados inúmeros estudos neste campo. Estes estudos têm demonstrado um efeito fisiológico benéfico no organismo humano.

Pretende-se com esta monografia fazer uma revisão bibliográfica subordinada aos fitoestrogénios.

1 - INTRODUÇÃO

Os legumes têm desempenhado um importante papel na alimentação tradicional dos países Asiáticos. Em contraste, em muitos países da Europa e da América do Norte os legumes têm um papel de menor importância na alimentação, apesar de, serem excelentes fontes de vários nutrientes e também de não-nutrientes. ⁽¹⁾

Os alimentos de origem vegetal consumidos pelos humanos fornecem macro e micro nutrientes essenciais à nutrição humana, mas também compostos não-nutritivos bioactivos de origem natural chamados fitoquímicos, que uma vez incorporados na alimentação, como parte integral dos alimentos, podem conferir efeitos benéficos a longo prazo na saúde humana. Este conceito, permitiu o desenvolvimento recente dos alimentos funcionais, os quais têm vindo a ter uma aceitação crescente no que respeita à saúde humana e ao bem-estar. Estes alimentos podem prevenir, retardar ou ajudar no tratamento de doenças crónicas e agudas. Os componentes bioactivos destes alimentos, a sua forma e concentração plasmática após a ingestão, determinam a actividade farmacológica dos alimentos funcionais. ^(2, 3)

Os fitoestrogénios são uma classe de fitoquímicos que ocorrem naturalmente em muitas plantas, e que apresentam semelhanças funcionais e estruturais com o estrogénio humano, 17β -estradiol (E2). ⁽⁴⁾

Os estudos epidemiológicos revelam uma diferença significativa na incidência de algumas doenças hormono-dependentes entre os diferentes países. Dados epidemiológicos revelam uma forte associação entre a incidência destas doenças e a alimentação. Nos países Orientais, cuja alimentação se caracteriza por um elevado consumo de soja e seus derivados, bem como de cereais,

legumes e frutos (ou seja, uma alimentação rica em fitoestrogénios), a incidência destas doenças é menor em relação aos países Ocidentais. (2, 7, 8)

Dados de estudos epidemiológicos e de estudos de intervenção nutricional em humanos sugerem que, os fitoestrogénios alimentares têm efeitos protectores em relação aos sintomas menopáusicos e a uma variedade de doenças como a DCV, cancro e osteoporose. Com base na sua origem natural e nos seus potenciais efeitos benéficos, os fitoestrogénios têm despertado o interesse do público e dos cientistas em geral. (5, 8)

Como os mecanismos de acção dos fitoestrogénios, não estão ainda, totalmente esclarecidos existe alguma preocupação em relação aos potenciais efeitos adversos dos fitoestrogénios, pois não se conhecem ainda, todos os efeitos dos fitoestrogénios na saúde humana. (3, 9)

É objectivo desta monografia, obter dados relativos ao estado actual do conhecimento sobre fitoestrogénios, de modo a fornecer informação actualizada e credível relativa às fontes alimentares de fitoestrogénios, mecanismos de acção e efeitos fisiológicos no organismo humano.

2 – FITOESTROGÉNIOS

Fitoestrogénio é uma definição geral que tem sido aplicada a "... qualquer substância ou metabolito vegetal que induz respostas biológicas em vertebrados e que pode mimetizar ou modular a acção de estrogénios endógenos geralmente pela ligação a receptores estrogénicos".⁽⁸⁾

Do ponto de vista funcional, os fitoestrogénios são substâncias que promovem acções estrogénicas nos mamíferos. Estruturalmente são similares ao estrogénio humano 17 β -estradiol.⁽¹⁰⁾

Como resultado da sua semelhança estrutural com o E2, a actividade biológica dos fitoestrogénios deve-se em parte à sua capacidade para actuar estrogénicamente como agonistas (mimetizam a acção dos estrogénios endógenos) ou anti-estrogénicamente como antagonistas (bloqueiam ou alteram os receptores estrogénicos não permitindo a actividade estrogénica).⁽¹⁰⁾

Como agonistas e antagonistas dos estrogénios, os fitoestrogénios podem também ser classificados como Moduladores Selectivos dos Receptores dos Estrogénios. Sendo estes, químicos não-esteróides com uma estrutura similar ao E2 e com uma afinidade para os receptores dos estrogénios.⁽¹⁰⁾

Do ponto de vista mecânico, os fitoestrogénios podem ligar-se a dois tipos de receptores dos estrogénios: receptor de estrogénio α e receptor de estrogénio β . Estes dois receptores diferem na sua distribuição tecidual, na afinidade pelos ligandos e na actividade de transactivação. O RE β revelou uma especificidade de ligando em relação aos fitoestrogénios. Nos humanos, distribui-se pelos ovários, baço, testículos, timo, osso e cérebro. O RE α distribui-se predominantemente pelos tecidos do sistema reproductivo (mama, útero e ovários).^(8, 10)

Os estrogénios alimentares são estrogénicamente fracos quando comparados com o E2. Eles revelam uma menor afinidade de ligação aos receptores em relação ao E2. Sendo que, alguns fitoestrogénios, revelam uma maior afinidade de ligação ao RE β do que ao RE α . Esta ligação preferencial sugere que os fitoestrogénios podem exercer as suas acções por caminhos distintos e explica a variabilidade em relação à acção em tecidos específicos. ^(2, 10)

Os fitoestrogénios podem actuar como agonistas ou antagonistas dependendo do tipo de tecido, tipo de receptor e concentração do estrogénio endógeno circulante. ⁽¹⁰⁾

2.1 - ESTRUTURA BIOQUÍMICA

Os fitoestrogénios são uma classe de compostos que se caracterizam por possuir uma estrutura difenólica heterocíclica (anel fenólico). Este anel é, em muitos casos, um pré-requisito para a ligação aos receptores estrogénicos em humanos. ^(2, 6)

2.2 - CLASSIFICAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DOS FITOESTROGÉNIOS

Os principais fitoestrogénios com importância nutricional e que podem ter relevância na saúde humana são as isoflavonas, os linhanos e os cumestanos. Uma quarta classe, lactonas do ácido resorcílico, melhor classificada como fungo- ou mico-estrogénios devido à sua produção por bolores encontrados em colheitas de cereais, foi identificada recentemente, não sendo relevante na nutrição humana. O principal composto é a zearalenona que é sintetizada por bolores do género *Fusarium* que se desenvolvem durante um longo período de

armazenamento do milho, sendo um contaminante, não faz parte dos componentes intrínsecos de plantas comestíveis. (anexo 1) ^(8, 10, 12, 13)

Outras classes de fitoestrogénios com actividade estrogénica mas menos frequentes na alimentação incluem: antraquinonas, calconas, flavonas, prenilflavonóides, saponinas e terpanóides. ⁽¹⁰⁾

O fitoestrogénios estão presentes nos alimentos quer sob a forma de agliconas quer sob a forma de glicosídeos. (anexo 2) ⁽⁸⁾

Os fitoestrogénios melhor estudados são as isoflavonas e os linhanos. ⁽⁴⁾

a) Isoflavonas

As isoflavonas são uma subclasse de compostos flavonóides. A estrutura básica dos flavonóides caracteriza-se pela presença de um núcleo flavona, o qual é composto por dois anéis benzénicos (A e B) ligados por um anel pirano heterocíclico (anel C). (anexo 3) ⁽¹⁴⁾

As isoflavonas de ocorrência natural que demonstraram actividade estrogénica são as agliconas, daidzeína (4',7 - di-hidroxi-isoflavona) e genisteína (4',5,7- tri-hidroxi-isoflavona) e os respectivos glicosídeos, daidzina e genistina; os precursores biocanina A e formononetina, éteres 4-metil da genisteína e daidzeína, após a acção das glicosídases intestinais originam a genisteína e a daidzeína, respectivamente. A gliciteína (7,4'-di-hidroxi-6-metoxi-isoflavona) e o respectivo glicosídeo glicitina é também uma isoflavona . A actividade estrogénica das diversas isoflavonas é variável. ^(10, 15)

Os glicosídeos podem também encontrar-se esterificados com o grupo malonil ou com o ácido acético. Havendo no total 12 isómeros diferentes de isoflavonas. ⁽⁷⁾

A soja é a fonte mais abundante de isoflavonas, como consequência, os alimentos à base de soja são também, na sua maioria fontes significativas destes compostos não-nutritivos bioactivos, no entanto, como os alimentos à base de soja, resultam da adição de ingredientes de soja a alimentos, o seu conteúdo em isoflavonas é menor. As isoflavonas variam, na soja, entre 1 a 4 mg/g; nos alimentos tradicionais de soja, como o tofú, variam entre os 0.5 a 2.6 mg/g. ^(3, 15, 16)

Outras fontes incluem: o girassol, nozes, grão de bico, lentilhas, ervilhas e legumes. ^(8, 10)

A quantidade de isoflavonas na soja varia de acordo com o tipo de soja, área geográfica de cultivo, condições ambientais no crescimento, época da colheita e tipo de processamento a que é submetido, tanto a nível de preparação caseira como a nível industrial. ⁽¹⁰⁾

Os tratamentos com calor alteram as proporções relativas dos diferentes glicosídeos, maioritariamente pela conversão dos glicosídeos malonil e acetil à forma mais estável, β -glicosídeos não acilados. Deste modo, a concentração total de isoflavonas é minimamente alterada. O conteúdo total em isoflavonas é pouco alterado pelo tratamento culinário, pois são estáveis a estas temperaturas. ⁽¹⁷⁾

Os procedimentos que utilizam extracção com álcool para a produção de alimentos à base de soja reduzem significativamente o conteúdo em isoflavonas do produto final, pois a maioria das isoflavonas são solúveis no álcool. As proteínas de soja resultam da extracção com álcool. Já a extracção com água tem um menor impacto no conteúdo final de isoflavonas. ⁽¹⁷⁾

As técnicas de processamento utilizadas na produção de ingredientes de soja e produtos comerciais são extremamente variadas. Esta variedade tem um profundo impacto na quantidade final de isoflavonas no produto, o que dificulta o

controlo da quantidade de isoflavonas. Deste modo, apenas um pequeno número de fabricantes declaram o conteúdo em isoflavonas no rótulo dos seus alimentos.

(17)

O tofú, o miso e o tempeh são exemplos de alimentos de soja tradicionais. O tofú, vulgarmente chamado queijo de soja, resulta da coagulação do leite de soja; o miso é uma pasta muito utilizada em sopas e em molhos, e resulta da fermentação dos feijões de soja por uma variedade de bolores, leveduras e bactérias, por um período de 1 a 3 anos; o tempeh é um bolo que resulta, igualmente, da fermentação dos feijões de soja. ⁽⁷⁾

Nos alimentos de soja não fermentados, as formas glicosídicas das isoflavonas dominam (> 95%) relativamente às respectivas agliconas; o inverso ocorre nos alimentos de soja fermentados (tempeh e miso), sendo as agliconas as formas predominantes, devido à hidrólise dos glicosídeos pelos respectivos microrganismos utilizados na fermentação ou devido às próprias glicosídases do feijão de soja. Estas diferenças influenciam a absorção, metabolismo e efeitos fisiológicos no organismo humano. ^(3, 17)

Será importante salientar que uma grande proporção de alimentos contém derivados da soja, nomeadamente o óleo de soja e a lecitina de soja, cujo conteúdo em isoflavonas é mínimo ou até mesmo isento. O óleo de soja, é produzido pela extracção dos grãos de soja, utilizando hexano ou pela pressão. Dado que as isoflavonas não são solúveis no hexano nem nos lípidos, este ingrediente é isento de isoflavonas. ^(16, 17)

b) Cumestanos

São outro grupo de fenóis vegetais que exibem actividade estrogénica. O cumestrol e o 4'-metoxicumestrol são os principais cumestanos. Sendo o primeiro a forma mais importante consumida pelos humanos. ^(5, 10)

Os cumestanos têm recebido pouca atenção por parte dos cientistas, não sendo conhecido a sua absorção, metabolismo e efeitos no organismo humano.

⁽¹²⁾

Os cumestanos são menos comuns na alimentação humana. No entanto, encontram-se em alguns legumes como rebentos de alfafa. ⁽¹⁰⁾

Os cumestanos ocorrem predominantemente com a germinação, por exemplo, nos feijões em crescimento, rebentos de trevo (*Trifolium* spp.), couves de bruxelas e rebentos de soja. ^(8, 15)

O conteúdo em cumestrol das plantas varia de acordo com a variedade de planta, estágio de crescimento, presença de doença, localização e ataque fungicida e insecticida. ⁽¹⁰⁾

c) Linhanos

Estes componentes são constituintes de muitas plantas, porque contribuem para a formação de linhina das paredes celulares, como tal, são mais prevalentes no Reino Vegetal do que as isoflavonas. ^(5, 10)

Os linhanos vegetais incluem o metaresinol e secoisolariciresinol. Estes compostos servem como precursores dos linhanos dos mamíferos, enterodiol e enterolactona, que são formados a partir dos precursores mencionados, por acção de bactérias do tracto intestinal. ⁽¹⁰⁾

Recentemente, outros precursores da enterolactona foram identificados. No entanto, são necessários mais estudos para avaliar a actividade estrogénica destes compostos. ⁽¹⁰⁾

Os linhanos dos mamíferos têm um peso molecular baixo e são considerados moléculas química, bioquímica e biologicamente únicas e estáveis, pois possuem grupos fenólicos na meta posição do anel aromático. ⁽¹⁰⁾

Apesar de, a sua importância clínica, ser menos estudada em relação às isoflavonas, os linhanos vegetais são mais prevalentes na alimentação dos países Europeus e dos Estados Unidos, pelo uso de alimentos ricos em fibra. ⁽¹⁹⁾

Os linhanos estão presentes em maior quantidade na linhaça e em menores quantidades nos grãos completos de cereais (principalmente arroz), farelo de cereais, vegetais, legumes, frutos (amoras silvestres). Outras fontes incluem, o pão de centeio, chá preto e o café. ^(5, 10, 15)

As técnicas modernas de processamento tendem a diminuir os grãos do seu conteúdo em linhanos, pois removem a camada externa de fibra que contém a maior quantidade de precursores de linhanos. ⁽⁵⁾

A linhaça geralmente contém 0.96 a 3.15 μmol linhanos/g, dependendo a quantidade precisa de factores como a variedade, local de crescimento e ano de colheita. ⁽¹²⁾

2.3 - BIODISPONIBILIDADE

O conceito de biodisponibilidade, quando aplicado a não-nutrientes como os fitoestrogénios, refere-se à eficiência destes químicos na indução de uma resposta num tecido alvo. Para se efectuar uma medição rigorosa da biodisponibilidade de um composto, é necessário um marcador funcional e

sensível. No caso dos fitoestrogénios não existe nenhum marcador com estas características. Assim, a medição da biodisponibilidade destes compostos tem de ser baseada em dados obtidos da absorção, metabolismo, distribuição e excreção de estudos realizados em humanos. ⁽²⁰⁾

Se os compostos bioactivos presentes nos alimentos não ficam biodisponíveis, a funcionalidade do alimento estará comprometida. ⁽³⁾

A maioria das isoflavonas encontram-se nas plantas, sob a forma de conjugados glicosilados (formas inactivas) e geralmente localizam-se nos vacúolos centrais das células. ⁽⁴⁾

Após a ingestão oral dos β -glicosídeos, como estes não são absorvidos ou são-no fracamente, têm de ser hidrolizados para que possam ser subsequentemente metabolizados. A hidrólise é extremamente eficiente e ocorre ao longo do tracto intestinal por acção de enzimas β -glicosídases produzidas por bactérias da microflora intestinal, ou por enzimas da parede intestinal (contribuição mínima em comparação com a actividade das enzimas da microflora intestinal). As isoflavonas glicosiladas (genistina, daidzina) devido à reacção de hidrólise (que remove o açúcar) são metabolizadas nas suas respectivas agliconas (genisteína e daidzeína). ^(4, 7, 21)

A genisteína surge no plasma quando é consumida sob a forma glicosilada (genistina) e quando é consumida como aglicona (genisteína). No entanto, as agliconas (formas livres) atingem os picos plasmáticos antes das correspondentes formas glicosiladas. Este facto leva a deduzir que a porção glicosídea atrasa mais do que inibe o consequente metabolismo e como tal a biodisponibilidade. ⁽³⁾

Antes de ocorrer a absorção, as bactérias intestinais podem ainda metabolizar as agliconas a metabolitos. Assim, a daidzeína pode ser

metabolizada a equol (com actividade estrogénica) e/ou orto-desmetilangolensina (O-DMA), sem actividade estrogénica; a genisteína, por sua vez, pode ser metabolizada a 6'-hidroxi-O-DMA e posteriormente a para-etil-fenol. Os produtos metabólicos podem ser mais ou menos bioactivos do que os seus respectivos precursores. (3, 12, 13)

As agliconas e seus metabolitos são depois absorvidas pela parede intestinal por difusão passiva (mecanismo proposto por Setchell e seus colaboradores) (8) e transportadas pela veia porta até ao fígado. Neste, sofrem uma extensiva fase II do metabolismo, com ocorrência de reacções de glicoronização (principal via de biotransformação das isoflavonas) e de sulfatação, por acção de enzimas glicoroniltransferases e sulfotransferases, respectivamente. Através destas reacções formam-se conjugados respectivamente com o ácido glicurónico e com sulfatos. Estes conjugados podem ser medidos nos fluidos biológicos. A fracção glicoronídea, conjugado predominante, representa mais de 90% das isoflavonas circulantes, sendo considerada biologicamente inactiva. As fracções livres e sulfatadas, presentes em menores concentrações, são consideradas biologicamente activas. Tal como os esteróides endógenos, os conjugados circulam entero-hepaticamente podendo ser desconjugados e reabsorvidos no intestino. (3, 7, 8, 12, 13)

A principal via de excreção são os rins. Atente-se que, no entanto, apenas uma pequena proporção (1-25%) da dose ingerida é excretada pela urina, havendo uma grande variabilidade inter-individual. A excreção pode ocorrer pelas fezes quando eles são excretados na bile, apesar de ser mínima. As isoflavonas que não são absorvidas são excretadas sob a forma não conjugada nas fezes. (20)

A microflora intestinal tem um papel de extrema importância na absorção e metabolismo das isoflavonas e linhanos (ambas com um padrão similar de metabolismo). Como já foi referido anteriormente, são as bactérias da microflora intestinal que produzem enzimas glicosídases que hidrolizam as formas glicosiladas originando as respectivas agliconas. ^(3, 12)

A importância da microflora é realçada quando a administração de antibióticos a humanos revela uma diminuição da excreção de metabolitos dos fitoestrogénios produzidos por bactérias. Lactentes alimentados com fórmulas de soja durante os primeiros 4 meses de vida (quando a actividade da microflora intestinal é mínima) formam pequenas quantidades de equol. ⁽³⁾

O local onde ocorre a hidrólise é ainda controverso. No entanto, um local plausível é o intestino delgado. Existe evidência de que há actividade das β -glicosídases na bordadura em escova da mucosa intestinal, com capacidade de hidrolizar alguns, mas não todos, os compostos isoflavonóides dos alimentos. Até à bem pouco tempo, a actividade das enzimas da microflora intestinal era considerada como sendo a única responsável pela hidrólise, no entanto foram identificadas recentemente enzimas β -glicosídases ligadas à membrana do intestino delgado. ⁽²⁰⁾

O local preciso do intestino onde ocorre a absorção dos fitoestrogénios e seus metabolitos é ainda desconhecido. Alguns investigadores defendem que o cólon será o local principal, enquanto outros refutam esta ideia, defendendo que, tendo em conta a fisiologia do tracto digestivo humano, o duodeno e o jejuno serão a área principal de absorção. ⁽³⁾

Tal como as isoflavonas, após a ingestão, os linhanos sofrem reacções de hidrólise por enzimas β -glicosídases. Os glicosídeos, metaresinol e

secoisolariciresinol são convertidos nos seus correspondentes metabolitos, enterolactona e enterodiol. Este pode ser absorvido ou ser irreversivelmente oxidado a enterolactona, que é posteriormente absorvida. Os linhanos dos mamíferos são depois absorvidos no colón e conjugados com o ácido glicurónico e com o sulfato no figado (alguns metabolitos podem fazer o círculo entero-hepático). Os linhanos são excretados na urina e na bile sob a forma conjugada e nas fezes sob a forma não conjugada. A enterolactona e o enterodiol são excretados na urina. ^(5, 12)

Os indivíduos apresentam variações entre si no metabolismo dos fitoestrogénios. Foram propostos vários factores que influenciam a biodisponibilidade, nomeadamente:

a) variações na composição da microflora intestinal, diferentes substratos dietéticos alteram o ambiente da microflora (por exemplo, pH, disponibilidade do substrato e potencial redox);

b) sexo (os dados não são conclusivos, no entanto, julga-se existir diferenças no metabolismo nos dois sexos);

c) idade (durante os primeiros meses de vida foi demonstrada a incapacidade de conversão da daidzeína a equol, o que foi atribuído a uma microflora intestinal imatura);

d) composição química dos fitoestrogénios;

e) matriz alimentar (os fitoestrogénios sob a forma de suplemento são mais rapidamente absorvidos em relação aos fitoestrogénios que se encontram na matriz alimentar, no entanto, a razão deste efeito não foi ainda investigada);

f) tipo de alimentação (uma alimentação rica em hidratos de carbono promove uma fermentação intestinal aumentada o que resulta numa biotransformação mais intensa dos fitoestrogénios);

g) exposição crónica (alguns dados indicam que, em mulheres, uma ingestão crónica de isoflavonas pode alterar o metabolismo das mesmas, no entanto os dados não permitem retirar conclusões definitivas);

h) exposição precoce (evidência recente demonstrou que os fitoestrogénios atravessam a placenta, podendo atingir elevadas concentrações plasmáticas de isoflavonas em bebés, pois estes, possuem uma microflora intestinal imatura sem capacidade para biotransformar estes compostos).⁽²⁰⁾

As diferenças inter-individuais no metabolismo dos fitoestrogénios têm como consequência o facto de um alimento poder ser considerado funcional para uma pessoa, mas não exercer a mesma extensão de funcionalidade noutra pessoa.⁽³⁾

2.4 – METABOLITO EQUOL

A descoberta de equol na urina humana, foi um dos factores que despertou o interesse clínico e nutricional pelos fitoestrogénios.⁽²²⁾

O equol não é um fitoestrogénio, pois não é um constituinte natural das plantas; é um produto final da biotransformação da daidzeína pelas bactérias intestinais, sendo formado unicamente quando a microflora intestinal se encontra activa. Uma vez formado, o equol é relativamente estável, não sofrendo mais biotransformação, excepto reacções de metabolismo da fase II (Conjugação). O equol liga-se aos receptores estrogénicos humanos, sendo significativamente

mais estrogénico do que as isoflavonas, podendo ser o principal responsável pelos efeitos fisiológicos resultantes da ingestão de isoflavonas. ^(4, 21)

Cerca de 30 a 50% da população adulta saudável não excreta equol na urina em resposta a uma alteração alimentar que introduz o consumo diário de alimentos de soja. Este fenómeno permitiu distinguir duas subpopulações diferentes, utilizando a terminologia: “produtores de equol” e “não-produtores de equol”. ⁽²¹⁾

Foi sugerido que apenas os “produtores de equol” beneficiariam do consumo de isoflavonas. Assim, os efeitos fisiológicos observados nos humanos seriam resultado da capacidade de biotransformação das isoflavonas a equol, um metabolito com maior potência estrogénica do que a daidzeína. ^(21, 23)

2.5 - FARMACOCINÉTICA

O conhecimento da farmacocinética das isoflavonas nos alimentos com soja é essencial para efectuar recomendações. No entanto, repare-se que, a forma farmacêutica de uma preparação de fitoestrogénios pode ter importantes efeitos na sua farmacocinética. Assim, as formulações de fitoestrogénios em comprimidos ou nos alimentos podem comportar-se de modos distintos. ⁽¹⁶⁾

Note-se que, grande parte dos dados farmacocinéticos dos fitoestrogénios se referem a níveis obtidos no plasma e na urina de isoflavonas e seus metabolitos. ⁽²⁰⁾

Os estudos farmacocinéticos e de biodisponibilidade mostram que se obtém níveis plasmáticos elevados e constantes com uma ingestão regular, especialmente se a ingestão de fitoestrogénios ocorrer ao longo do dia. Estes estudos revelam também que, o excesso de isoflavonas conduz a uma diminuição

da absorção, o que indica que a absorção de isoflavonas dos alimentos pode ser saturável, o que torna mais difícil obter níveis suprafisiológicos de isoflavonas provenientes dos alimentos. Este achado é relevante na determinação da segurança dos fitoestrogénios. ^(13, 22)

As isoflavonas entram na circulação sanguínea 15-30 minutos após ingestão. ⁽²⁰⁾

Concentrações plasmáticas entre os 50-800 ng/mL são medidas para a daidzeína, genisteína e equol em adultos consumindo alimentos de soja com um total de isoflavonas que ronda os 50 mg/dia. Estes valores são semelhantes aos níveis plasmáticos de populações asiáticas consumindo a sua alimentação tradicional. ^(13, 16)

Os estudos farmacocinéticos com ingestão de agliconas purificadas, revelam que a concentração plasmática máxima se alcança ao fim de 5 a 6 horas após a ingestão. Sendo o tempo de vida média de 6 a 8 horas. ⁽¹³⁾

Os estudos humanos indicam, uma rápida absorção dos fitoestrogénios com picos de concentração máxima ocorrendo entre as 2 e 12 horas após a ingestão. ⁽²⁰⁾

Os metabolitos das isoflavonas, como o equol, são excretados na urina 24 horas após a ingestão. ⁽²⁰⁾

2.6 - MECANISMOS DE ACÇÃO

Dada a afinidade das isoflavonas pelos REs (o efeito estrogénico das isoflavonas é 10^{-4} a 10^{-3} menor do que o do E2) a participação destes compostos em processos fisiológicos poder-se-ia considerar sem significado, no entanto, as suas acções são significativas, considerando que as suas concentrações

plasmáticas podem ser 10000 a 20000 vezes a concentração de E2 circulante.

(13, 18)

Mecanismos genómicos (que incluem efeitos estrogénicos e não estrogénicos nos REs) e não-genómicos (não dependem da interacção directa com os REs) têm sido propostos para explicar os efeitos dos fitoestrogénios na saúde dos humanos. ⁽¹⁰⁾

Os mecanismos que não envolvem os REs são: inibição de enzimas que participam no metabolismo dos esteróides como a estrogénio sintetase (aromatase), tirosina cínase, 5 α -reductase, sulfatase, sulfotransferase, 17 β -hidroxi-esteróide desidrogenase e 3 β -hidroxi-esteróide desidrogenase; inibição da actividade da DNA topoisomerase; estímulo da síntese da globulina ligante da hormona sexual (SHBG); indução da diferenciação de células cancerígenas; supressão da angiogénese; modulação da activação e proliferação de linfócitos; efeitos antioxidantes (as isoflavonas actuam directamente ou indirectamente aumentando as actividades das enzimas catalase, dismutase superóxido, glutathione peroxidase e glutathione reductase). Os efeitos anti-oxidantes são importantes em doenças que envolvem stress oxidativo, por exemplo na redução da oxidação das LDL na aterosclerose. A inibição de enzimas necessárias à conversão de hormonas pode reduzir cancros pela diminuição da actividade biológica das hormonas sexuais nos órgãos alvo. ^(10, 11, 13)

Outros efeitos podem ocorrer ao nível celular e molecular, influenciando a biosíntese e metabolismo dos ácidos gordos, das proteínas séricas transportadoras dos esteróides (proteínas ligantes dos esteróides sexuais e α -fetoproteína), e a transferência intracelular e transmembranar de hormonas para receptores membranares e nucleares. ⁽¹⁰⁾

Outras importantes acções incluem a apoptose e a adesão celular, apesar de, requererem concentrações acima dos 20 μM (concentração muito superior à dos níveis de fitoestrogénios livres em sujeitos que consomem uma dieta rica em fitoestrogénios).⁽¹¹⁾

Os diferentes efeitos dos fitoestrogénios dependem da concentração do ligando, número e tipo de RE, do tecido alvo, dos níveis de estrogénios endógenos e outros esteróides.^(2, 10, 13)

3 - DADOS SOBRE A INGESTÃO DE FITOESTROGÉNIOS

O consumo de soja e seus derivados tem decaído no Japão devido à ocidentalização da sua cultura, em especial na geração mais nova. A rápida alteração dos hábitos alimentares na China e no Japão dificulta actualmente uma estimativa da ingestão de isoflavonas nestes países. Estimativas recentes indicam ingestões de 20 a 50 mg/dia, no entanto estes valores podem variar entre as áreas urbanas e rurais, e com diferentes estilos de vida. Uma alimentação rica em soja e seus derivados contém aproximadamente 30 a 100 mg de isoflavonas por dia.^(11, 16)

A ingestão diária de fitoestrogénios alimentares em mulheres caucasianas dos Estados Unidos foi estimada como sendo < 1mg, sendo 80% proveniente dos linhanos, 20% das isoflavonas e menos de 0.1% dos cumestanos. Nas populações ocidentais, o consumo de soja é pouco frequente. As fontes de isoflavonas provêm de outros alimentos.^(19, 23)

Os alimentos que contribuem para a ingestão significativa de fitoestrogénios nas populações Ocidentais são: os cereais, frutos, frutos secos e bebidas alcoólicas (cerveja, vinho branco e tinto).⁽²³⁾

Na Europa, a ingestão média de soja e seus derivados é muito baixa, apesar de, existirem subgrupos cuja ingestão é muito frequente como é o caso dos macrobióticos e outros vegetarianos como os Adventistas do Sétimo Dia.^(15, 17)

4 – FITOESTROGÉNIOS: SAÚDE E PREVENÇÃO DA DOENÇA

Os estudos que procuram relacionar os fitoestrogénios com a menor incidência de algumas doenças tem crescido nos últimos anos, simultâneamente com o objectivo de determinar a eficácia, segurança e mecanismos envolvidos.⁽¹²⁾

A dose e a duração da ingestão são os principais factores que influenciarão os efeitos clínicos e biológicos de uma alimentação rica em fitoestrogénios.⁽¹⁶⁾

4.1 – EM MULHERES PRÉ-MENOPÁUSICAS

Uma alimentação que inclua o consumo regular de alimentos de soja, conduz a uma alteração significativa das características hormonais do ciclo menstrual, em mulheres pré-menopausa. Estas características incluem o prolongamento da duração do ciclo menstrual, particularmente a duração da fase folicular; uma marcada supressão dos picos das hormonas gonadotrofina luteinizante (LH) e hormona foliculo-estimulante (FSH). Este efeito não se observa com proteína de soja isenta de isoflavonas, o que evidencia que, a proteína de soja alimentar contendo fitoestrogénios tem um efeito endócrino.^(2, 16)

Os efeitos na concentração plasmática de estrogénios são inconsistentes entre os estudos efectuados, no entanto, especula-se que ocorra uma certa tendência para a diminuição das suas concentrações com o consumo de soja. ⁽²⁴⁾

4.2 – NA MENOPAUSA

A menopausa geralmente ocorre por volta dos 45-50 anos de idade e é causada pela diminuição gradual da actividade dos ovários na produção de estrogénios e progesterona. É consensualmente aceite que, a redução da produção de estrogénios é responsável pelo aparecimento de vários sintomas na menopausa, como afrontamentos, ansiedade, irritabilidade e insónia, pode ainda contribuir para o aumento do risco de desenvolvimento de osteoporose e DCV, pois é responsável por alterações adversas nos níveis plasmáticos de lipoproteínas e na distribuição da massa gorda. ^(25, 26)

4.2.1 - TERAPIA HORMONAL DE SUSTITUIÇÃO

A terapia hormonal de substituição (tratamento com estrogénios) é o tratamento tradicionalmente utilizado na menopausa. Estudos observacionais e clínicos da THS em mulheres pós-menopausa revelaram um efeito benéfico no risco de DCV, melhoria da densidade óssea, redução do número e severidade dos sintomas vasomotores (como afrontamentos e súores nocturnos), ou seja, fornece protecção para os efeitos imediatos e a longo prazo resultantes da menopausa. Se por um lado existem efeitos protectores resultantes da THS, por outro lado, existe evidência de que a THS tem efeitos adversos. Exemplos destes efeitos são o aumento de risco de cancro da mama e do endométrio, em mulheres com DCV existe um risco adicional de eventos tromboembólicos. ^(26, 27, 28)

Devido aos potenciais efeitos adversos da THS, a procura de alternativas ditas “naturais” tem vindo a crescer gradualmente. A soja e seus derivados, devido ao seu elevado conteúdo em isoflavonas tem ganho muita atenção nesta área. No entanto, a literatura apresenta dados controversos acerca da eficácia dos fitoestrogénios no alívio dos sintomas menopáusicos. ^(10, 29)

4.2.2 – SINTOMAS MENOPÁUSICOS

Os estudos epidemiológicos sugerem que, menos de 25% das mulheres Japonesas, cujo regime alimentar típico é rico em fitoestrogénios, apresentam sintomas relacionados com a menopausa, enquanto que mais de 80% das mulheres norte-americanas sofrem desses sintomas a vários níveis. A diferença na incidência e severidade dos sintomas é de tal modo marcada que, não existem palavras na língua Japonesa para descrever os “afrontamentos” tão habituais entre as mulheres Ocidentais. ^(26, 30)

O facto das mulheres Asiáticas apresentarem uma menor incidência de sintomas menopáusicos em relação às mulheres Ocidentais, pode-se explicar pelos menores níveis de estrogénios nas mulheres pré-menopáusicas Asiáticas o que amortece a queda de estrogénios que ocorre durante a menopausa, minimizando os sintomas. No entanto, apesar dos resultados dos estudos serem variáveis, existe suporte epidemiológico, que permite identificar a soja como o factor que contribui para a atenuação dos sintomas. ⁽²⁹⁾

Alguns estudos revelaram uma redução significativa da frequência e/ou intensidade dos sintomas vasomotores comparativamente ao grupo placebo. Em outros estudos não se observaram diferenças significativas. ⁽³⁰⁾

Na maioria dos estudos o efeito placebo é muito grande, pois observa-se uma melhoria dos sintomas vasomotores na ordem dos 30% neste grupo, o que dificulta a avaliação da eficácia das isoflavonas. ⁽³⁰⁾

As opiniões relativas ao uso de soja / isoflavonas no alívio dos sintomas menopáusicos divergem. Alguns autores defendem que, apesar de alguns estudos onde a soja (isoflavonas) foi utilizada, sugerirem uma redução de cerca de 20% no alívio dos sintomas menopáusicos, esta redução mesmo que modesta, pode contribuir para a melhoria do bem estar da mulher, especialmente quando esta tem frequentemente afrontamentos, devendo ser recomendado o seu uso para aliviar os sintomas. ^(29, 30)

Outros autores defendem que, as isoflavonas de soja não devem ainda ser consideradas como uma alternativa viável à THS com base nos dados disponíveis actualmente. É necessária mais pesquisa nesta área, especialmente estudos que examinem os efeitos a longo prazo dos fitoestrogénios no tecido endometrial e na perda de massa óssea. ^(10, 28)

Actualmente ainda não é possível retirar uma conclusão acerca da eficácia das isoflavonas como uma alternativa à THS, no entanto, em nenhum dos estudos efectuados se observou toxicidade associada às isoflavonas de soja. ⁽⁷⁾

4.3 - DOENÇA CARDIOVASCULAR

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte e precaridade nos países Ocidentais. A incidência de DCV é muito menor na Ásia relativamente aos países Ocidentais. A dieta tem um importante papel nos factores de risco da DCV, nomeadamente na hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colesterol-LDL, colesterol-HDL, obesidade e diabetes. ^(13, 18)

Os dados epidemiológicos sugerem uma relação inversa entre o consumo de proteína de soja e risco de DCV. O consumo de soja tem sido associado a uma diminuição da concentração plasmática de colesterol. Esta associação é particularmente evidente em indivíduos hipercolesterolémicos. Os estudos observacionais sugerem também, um papel protector dos fitoestrogénios na modulação de vários marcadores de risco de DCV. ^(12, 18, 31)

O efeito hipocolesterolémico da proteína de soja, relativamente à proteína animal é conhecido à mais de 30 anos. Mas os componentes bioactivos da soja, responsáveis pelo seu efeito hipocolesterolémico, ainda não foram identificados com precisão, pois, os efeitos da proteína de soja relativamente aos efeitos das isoflavonas, da fibra solúvel ou dos antioxidantes são difíceis de separar. No entanto, especula-se que o efeito hipocolesterolémico ocorre em parte devido à acção das isoflavonas (pelo facto de serem moléculas estruturalmente similares ao estradiol e exibirem uma maior afinidade pelos RE β). É sabido que o estradiol tem um impacto significativo no perfil lipídico, promovendo a diminuição da concentração de colesterol-LDL e aumentando a concentração de colesterol-HDL. Estes efeitos são também observados com a ingestão de proteína de soja. ^(18, 32)

Os efeitos das isoflavonas na colesterolemia, têm sido estudados maioritariamente em mulheres pós-menopausa e em homens. Os resultados destes estudos têm sido contraditórios, pois se, alguns estudos revelaram decréscimos no colesterol total e no colesterol-LDL e um aumento dos níveis de colesterol-HDL. ⁽¹⁸⁾ Outros estudos, não revelaram nenhum efeito benéfico das isoflavonas de soja no perfil lipídico. ⁽¹⁸⁾ Parece que alguns factores são importantes na determinação dos efeitos das isoflavonas na lipídemia: o consumo habitual de isoflavonas de soja; a composição da dieta em nutrientes,

particularmente em gordura; os níveis basais de colesterol sanguíneo dos indivíduos. ⁽¹⁸⁾

Na maioria dos estudos, os efeitos benéficos não se podem atribuir com exactidão às isoflavonas, pois estes estudos não foram desenhados com o objectivo de identificar o efeito das isoflavonas quando isoladas. ⁽¹⁸⁾

Muitos dos estudos têm sido conduzidos com isoflavonas, e pouca pesquisa tem sido efectuada para avaliar os efeitos dos linhanos e dos cumestanos na DCV. No entanto, os estudos efectuados são consistentes na redução dos lípidos séricos. Os estudos, têm demonstrado uma relação inversa entre o consumo de isoflavonas em simultâneo com linhanos e os triglicédeos plasmáticos. ^(10, 12)

A associação entre a ingestão de fitoestrogénios alimentares (isoflavonas e linhanos) e um perfil metabólico favorável a um menor risco cardiovascular (particularmente pressão sanguínea, relação cintura-anca e concentrações plasmáticas de lipoproteínas) foi estudada em mulheres pós-menopáusicas dos Estados Unidos. Neste estudo (estudo Framingham)⁽²⁵⁾, obtiveram-se os seguintes resultados: a ingestão de linhanos foi inversamente associada à relação cintura-anca, assim como, a ingestão de isoflavonas e linhanos foi inversamente associada às concentrações plasmáticas de triglicédeos. Os resultados deste estudo sugerem ainda que, a ingestão de fitoestrogénios não está associada à pressão sanguínea. ⁽²⁵⁾ Em resumo, este estudo indica que, uma elevada ingestão de fitoestrogénios está associada a um perfil metabólico favorável a um menor risco de DCV. ⁽²⁵⁾

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar os efeitos hipocolesterolémicos da proteína de soja e isoflavonas, nomeadamente: 1)

aumento da secreção de ácidos biliares (o que ajuda na remoção das LDL); 2) metabolismo hepático do colesterol (estudos efectuados em animais demonstraram que o consumo de proteína de soja aumenta a actividade da enzima HMGCoA reductase e da colesterol 7 α - hidroxilase) e/ou lipoproteínas alterado; 3) remoção aumentada de colesterol-LDL pelos hepatócitos devido a um aumento na actividade do receptor LDL; e 4) função tiroideia aumentada. (anexo 4) ^(10,32)

Os fitoestrogénios alimentares podem ter efeitos cardioprotectores por efeito directo nos lipídios (melhoria da concentração plasmática) ou por intermédio de outras acções, como por exemplo: 1) pela inibição da agregação plaquetária; inibição da actividade da trombina o que reduz a formação de trombos; 2) pela inibição da tirosina cinase pela genisteína o que desactiva esta proteína que normalmente se encontra activa na cascata de eventos que ocorrem na formação de trombos, diminuindo assim, a agregação plaquetária; 3) pelos seus efeitos antioxidantes que são evidentes em estudos de intervenção que revelam um aumento da resistência das LDL à oxidação (a redução da oxidação das LDL pode afectar o processo de aterogénese); 4) pelos seus efeitos vasculares directos; 5) pela diminuição da pressão arterial; e 7) pela melhoria da reactividade vascular. ^(10, 15, 12)

Em 1999, a "Food and Drug Administration" (FDA) americana aprovou o uso de alegações de saúde para a proteína de soja, quando presente em determinada quantidade num alimento, associando o consumo desta proteína e uma alimentação baixa em gorduras saturadas, com a diminuição do risco de DCV. Esta aprovação resultou de 38 estudos clínicos controlados incluídos numa meta-análise, cujo objectivo foi identificar os efeitos da proteína de soja nas

concentrações sanguíneas de lipídios. Concluiu-se que a substituição de proteína animal por proteína de soja baixa significativamente o colesterol total (9,3%), o colesterol-LDL (12,9%) e os triglicérides (10,5%), sem afectar o colesterol-HDL, após uma ingestão média de 47g/dia de proteína de soja. Estes efeitos foram mais pronunciados em indivíduos cujo colesterol basal era mais elevado. As isoflavonas não foram no entanto, reconhecidas pela "Food and Drug Administration" como factor protector das DCV. ^(12, 13)

Alegações de saúde como: "a inclusão de pelo menos 25 g de proteína de soja por dia, como parte de uma alimentação baixa em gordura saturada, pode ajudar a reduzir o colesterol sanguíneo" podem ser utilizadas nos Estados Unidos pelas indústrias alimentares, para promoverem os alimentos à base de soja. Os produtos que apresentam a alegação têm de conter pelo menos 6.25 g de proteína de soja por dose. Vinte e cinco gramas/dia de proteína de soja com 62 mg de isoflavonas, integrada numa alimentação pobre em colesterol e gorduras saturadas, reduz o colesterol total e o colesterol-LDL em indivíduos com hipercolesterolemia leve. ^(13, 26)

A proteína de soja pode ser um alternativa viável em indivíduos cujo objectivo é modificar o risco de DCV sem a toma de medicação. ⁽³²⁾

4.4 - OSTEOPOROSE

O aumento da esperança média de vida conduziu a um aumento da preocupação com a saúde óssea visto que, a osteoporose tem um grande impacto na qualidade de vida. ⁽¹¹⁾

A densidade óssea aumenta durante o ciclo de vida até por volta dos 35 anos, diminuindo depois gradualmente cada ano de vida. A osteoporose associada à idade, ocorre tanto nos homens como nas mulheres. No entanto, após a menopausa, a velocidade de perda de massa óssea nas mulheres aumenta devido a um declínio na produção e circulação plasmática de estrogénios o que, conduz ao aparecimento de uma forma clínica de osteoporose em 25% das mulheres menopáusicas. ^(11, 26)

A evidência indica que, a THS é eficaz na prevenção da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas, o que, despertou o interesse da avaliação dos efeitos dos fitoestrogénios na densidade mineral óssea (DMO). A potencial relação entre fitoestrogénios e risco de osteoporose é suportada pelas observações de menor incidência de fracturas osteoporóticas em mulheres Asiáticas relativamente às mulheres Ocidentais. ^(10, 12)

Os estudos *in-vitro* indicam que a genisteína pode estimular a actividade osteoblástica e pode inibir a formação de osteoclastos. A concentração de genisteína com que se podem observar estes efeitos é consistente com os níveis observados em humanos após a ingestão de genisteína. ⁽⁸⁾

Os possíveis mecanismos que podem explicar a acção benéfica dos fitoestrogénios na perda óssea são: 1) prevenção da perda urinária de cálcio; 2) efeitos benéficos nos osteoblastos; e 3) regulação da secreção de calcitonina o que suprime a reabsorção óssea. Em adição, os alimentos à base de soja são considerados boas fontes de cálcio. ⁽¹⁰⁾

Apesar da inconsistência dos resultados, os estudos efectuados em humanos são indicativos de um efeito benéfico das isoflavonas na saúde óssea, no entanto, são dados retirados de estudos de curta duração. Os estudos

observacionais indicam que, em mulheres pós-menopáusicas, o consumo de uma alimentação rica em isoflavonas, com níveis de ingestão semelhantes aos níveis de ingestão das mulheres asiáticas (em média 50 mg isoflavonas/dia) pode contribuir para a preservação da massa óssea após a menopausa, possivelmente por um decréscimo na reabsorção óssea. ^(8, 26)

Todos os estudos ocorreram em grupos étnicos com ingestões ao longo da vida, sendo difícil utilizar dados observacionais das populações ocidentais. Entre os estudos de intervenção, os de pequena duração (inferior a 6 meses) não são consistentes na indicação de um efeito na DMO ou no turnover ósseo, a sua curta duração não permite tirar conclusões visto o ciclo de remodelação do osso demorar cerca de 20 meses. Em estudos de maior duração, a maioria dos estudos revelam um efeito moderado. ^(8, 26)

A pesquisa neste campo está em progressão crescente, bem como, o consenso entre os cientistas, no entanto, são necessários mais estudos humanos de longa duração, para determinar a segurança, eficácia e doses apropriadas. ^(8, 10, 26)

4.5 - CANCRO

Radicais livres são produzidos por poluentes presentes nos alimentos, água e ar; por reacções de oxidação-redução de lípidos e iões metálicos; e por reacções de transporte de electrões nas mitocôndrias. Se não desactivados, os radicais livres podem potenciar o desenvolvimento de alguns tipos de cancro. ⁽³³⁾

Estudos experimentais *in-vitro* e *in-vivo* demonstraram que alguns factores alimentares regulam o processo de carcinogénese. Entre estes factores

encontram-se as isoflavonas de soja. Estas moléculas inibem o crescimento de células cancerígenas *in vitro* e inibem a carcinogénese *in vivo*.⁽¹⁴⁾

A genisteína, principal isoflavona da soja, é um conhecido inibidor da proteína tirosina cinase. A genisteína também inibe a Topoisomerase I e II, 5 α -reductase e a histidina cinase, as quais podem contribuir para os efeitos anti-proliferativos e pró-apoptóticos da genisteína. A actividade das enzimas quinona-reductase e glutathiona-S-transferase (enzimas da fase II de detoxificação) são aumentadas pela genisteína, a qual, pode exercer os seus efeitos anticarcinogénicos pelo aumento da detoxificação dos carcinogénios. A genisteína pode ainda aumentar as concentrações *in vitro* do factor transformante de crescimento β (TGF β), o qual, pode inibir o crescimento de células cancerígenas. As propriedades antioxidantes da genisteína, protegem as células, de espécies reactivas de oxigénio, eliminando os radicais livres, reduzindo assim, a sua contribuição na progressão da carcinogénese. Os efeitos antioxidantes protegem o DNA de danos. Recentemente Sarkar *et al.* descobriram que a genisteína é um inibidor da activação dos sinalizadores NF-kB e Akt, ambas responsáveis pelo balanço homeostático entre o crescimento celular e a apoptose.⁽¹⁴⁾ A genisteína também inibe a angiogénese e a metástase.⁽¹⁴⁾

No entanto, algumas precauções são necessárias na interpretação das evidências actuais. Grande parte dos efeitos inibitórios sobre o desenvolvimento de tumores obtiveram-se com doses muito elevadas de fitoestrogénios (10-50 μ M), muito superiores às obtidas através da alimentação. Como tal, não é possível estabelecer a dose, frequência e duração do seu uso, os seus potenciais efeitos reais e a sua toxicidade.⁽¹³⁾

O facto das isoflavonas de soja, em particular a genisteína, inibirem a carcinogénese e o crescimento de cancros, fazem dela um promissor agente preventivo e/ou terapêutico para vários cancros. Mas actualmente ainda não é possível efectuar recomendações sobre o uso de fitoestrogénios na prevenção e tratamento de cancros. (13, 14)

O departamento de quimoprevenção do Instituto Nacional de Cancro dos Estados Unidos, em 1998, considerou a genisteína como sendo um agente quimopreventivo. (34)

Sem a implementação de estudos clínicos prospectivos de longa duração em humanos, que são extremamente difíceis e dispendiosos, será difícil provar definitivamente que os fitoestrogénios possuem efeitos anti-carcinogénicos em humanos. (2)

4.5.1 - CANCRO DA MAMA

A incidência de cancro da mama é menor nos países Asiáticos em relação a países do Ocidente. Mais de 50% dos cancros da mama ocorrem nos países ditos Ocidentais. Os estudos de migração de populações sugerem que, estas diferenças se devam principalmente a factores ambientais, que a factores de ordem genética. As mulheres Asiáticas que emigram para os Estados Unidos têm uma maior incidência de cancro da mama do que as mulheres que permanecem no seu país. (13, 35, 36)

A alimentação tem sido considerada, como um factor ambiental de grande importância no cancro da mama, apesar de não se saber concretamente quais os factores alimentares responsáveis pela iniciação e promoção desta neoplasia. Observações epidemiológicas revelam que, as mulheres Asiáticas cuja

alimentação é rica em soja e seus derivados, têm uma baixa incidência de cancro da mama, o que sugere um papel preventivo destes alimentos no aparecimento de cancro da mama. ^(23, 36, 37)

Muitos são os estudos epidemiológicos, mas não todos, que revelam um efeito protector da soja em populações Asiáticas. Estas associações não foram sugeridas para indivíduos de populações Ocidentais. ⁽²³⁾

Uma meta-análise de resultados obtidos de estudos caso-controlo e de coorte, indica que, um elevado consumo de soja não reduz o risco de cancro, pelo menos em mulheres pós-menopausa. ⁽³⁷⁾

Alguns estudos observacionais indicam que os linhanos também contribuem para a redução de risco de cancro da mama. Os vegetarianos, cujo risco de cancro da mama é menor em relação ao dos omnívoros, possuem uma ingestão maior de linhanos. ⁽¹²⁾ Têm sido obtidas correlações significativas inversas, entre risco de cancro da mama e ingestão de linhanos, enterolactona sérica e concentrações urinárias de enterolactona, enterodiol e linhanos totais. ⁽¹²⁾

Até à data, poucos estudos prospectivos foram conduzidos na área do cancro da mama. Com o objectivo de estudar prospectivamente o efeito dos fitoestrogénios no risco de cancro da mama numa população Ocidental, foi conduzido um estudo, em mulheres com idades compreendidas entre os 49 e os 70 anos, cuja ingestão em fitoestrogénios é pobre. Este estudo não revelou qualquer efeito protector das isoflavonas ou linhanos no risco de cancro da mama. ⁽²³⁾

Lamartiniere e seus colaboradores teorizaram que, a protecção em relação ao aparecimento de cancro da mama em mulheres Asiáticas que consomem uma alimentação tradicionalmente Asiática, deriva de uma exposição precoce à

genisteína (durante o período neonatal ou pré-pubertal).⁽¹⁶⁾ Esta hipótese é coerente com alguns estudos que revelaram que a exposição a uma alimentação rica em isoflavonas de soja na pré-puberdade está associada a um reduzido risco de cancro da mama na vida adulta. As mulheres Asiáticas que emigram para os Estados Unidos na sua vida adulta, mantêm uma diferença no aparecimento de cancro da mama em relação às mulheres Americanas, já as suas filhas não mantêm a diferença. Esta observação enfatiza a importância de uma elevada exposição precoce aos fitoestrogénios, para se obterem efeitos protectores na idade adulta.^(11, 12, 36)

Os resultados obtidos de estudos *in vivo* e *in vitro* são também controversos. Alguns estudos revelaram que a genisteína pode estimular nos humanos o crescimento de tumores dependentes dos estrogéneos quando os níveis destes são baixos.⁽¹⁰⁾

A genisteína inibe o crescimento de células mamárias cancerígenas estrogénio-dependente e estrogénio-independente *in vitro*, mas não é claro se a concentração celular de genisteína *in vivo* atinge as concentrações *in vitro* necessárias para inibir o crescimento de células mamárias cancerígenas.⁽¹⁾

Os mecanismos de acção dos fitoestrogénios no tecido mamário não são claros, pelo que, foram propostos diferentes mecanismos por vários autores. Alguns autores defendem que, na fase pré-menopausa, na qual os níveis de estrogénios endógenos estão elevados, os fitoestrogénios podem proteger do cancro da mama, na medida em que, os fitoestrogénios exibem actividade anti-estrogénica num ambiente com elevada concentração de estrogénios, enquanto que, num ambiente com baixa concentração de estrogénios exibem actividade estrogénica.⁽¹⁰⁾

Os fitoestrogénios na fase pré-pubertal podem provocar uma diferenciação significativa dos lóbulos (diferenciação aumentada dos terminais "end buds" a unidades lobuloalveolares). Esta diferenciação da glândula mamária exibe uma fraca ou até mesmo nenhuma susceptibilidade a carcinogénios com conseqüente protecção do cancro da mama. Em contraste, uma exposição aumentada na fase pós-pubertal, sem uma maturação mamária resultante de uma ingestão significativa de fitoestrogénios na infância, pode potencialmente aumentar o risco de cancro da mama por acção agonista estrogénica. ^(15, 37)

Constatou-se que, em modelos animais, a exposição a um ambiente estrogénico no útero (por exemplo, como resultado de uma alimentação rica em genisteína) aumenta o risco de cancro da mama. Estes resultados obtidos em modelos animais são muito interessantes, pois se mais tarde se verificar a sua extrapolação para os humanos, será possível modular a exposição estrogénica durante a gravidez, com modificações alimentares, de modo a reduzir o risco de cancro da mama. ⁽³⁷⁾

Note-se que, a associação inversa entre ingestão de fitoestrogénios e risco de cancro da mama encontrada em alguns estudos, pode ter um significado questionável, visto que, pode também indicar que a mulher típica ocidental cujo consumo de soja é elevado, tem além de mais, um estilo de vida protector do cancro da mama. Outro factor que pode explicar o baixo risco de cancro da mama nestas mulheres é o facto de, o seu ciclo menstrual ser maior relativamente às restantes mulheres (os estudos epidemiológicos indicam que a duração do ciclo menstrual é um factor de risco para o cancro da mama). As concentrações plasmáticas de estrogénios circulantes em mulheres Asiáticas são 20 a 30% menores do que as concentrações estrogénicas de mulheres Ocidentais, tal

associado ao facto do seu ciclo menstrual ser mais longo, pode explicar a menor incidência de cancro da mama em mulheres Asiáticas. ^(13, 16)

Actualmente, a pesquisa científica neste campo, é ainda inconsistente e inconclusiva, por isso, não é possível dar recomendações sobre o uso de fitoestrogénios na prevenção ou no tratamento de cancro da mama. ^(13, 19)

4.5.2 - CANCRO DA PRÓSTATA

Tal como acontece para o cancro da mama, a incidência de cancro da próstata varia marcadamente entre países. Sendo que, a mortalidade por cancro da próstata é particularmente baixa na Ásia. Apesar da baixa mortalidade por cancro da próstata nestes países, dados de autópsias efectuadas em homens Japoneses revelam que muitos desenvolvem esta neoplasia. Este facto sugere que o cancro da próstata, em alguns países, tem um crescimento mais lento não progredindo para formas mais avançadas da doença. O atraso no aparecimento de cancro da próstata com manifestações clínicas, mesmo que, por poucos anos, pode ter um impacto marcado na mortalidade por este tipo de cancro, visto este, ocorrer em homens de mais idade. ^(1, 34)

Dados de migração indicam que, a variação na incidência deste cancro nos diferentes países não se deve a factores genéticos. ⁽³⁴⁾

Estudos epidemiológicos indicam que os diferentes hábitos alimentares nas diferentes culturas, contribuem para as variações na taxa de incidência de cancro da próstata clínico. Tem-se especulado acerca do papel da soja na baixa incidência de mortalidade por este tipo de cancro nos países Asiáticos, pois pensa-se que, esta neoplasia dependa de hormonas reproductivas. ^(1, 34)

A elevada ingestão de isoflavonas de soja por homens Asiáticos é evidente pelas maiores concentrações de isoflavonas detectadas no sangue, urina e fluido próstático em comparação com os homens de países Ocidentais, fornecendo evidência para o potencial efeito das isoflavonas no risco de cancro da próstata. O que também fornece evidência, são os resultados de um estudo de imigração que detectou um aumento do risco de desenvolvimento deste tipo de cancro, quando homens Asiáticos são expostos a uma alimentação tipicamente Ocidental. ⁽¹²⁾

Os estudos epidemiológicos que têm por objectivo relacionar a ingestão de isoflavonas de soja e risco de cancro da próstata são ainda muito limitados e inconsistentes. Dois estudos prospectivos conduzidos nos Estados Unidos suportam a teoria que a ingestão de soja reduz o risco de cancro da próstata. ⁽³⁴⁾ Outros estudos, conduzidos em países Asiáticos não detectaram associações significativas entre o consumo de soja e risco de cancro da próstata. ⁽¹²⁾

Estudos *in vitro* demonstraram que, a genisteína inibe o crescimento de células próstáticas cancerígenas androgénio-dependentes e androgénio-independentes de modo dose-dependente. A genisteína inibe igualmente a actividade da 5- α -reductase em fibroblastos da pele genital. Esta enzima converte a testosterona na forma mais activa do androgénio, di-hidro-testosterona, a qual estimula o crescimento de tecido prostático. Esta observação é apoiada pela detecção de biomarcadores da actividade desta enzima, que são mais elevados em homens de raça branca e negra em comparação com homens Japoneses. ^{(1,}

34)

Recentemente, o Conselho Internacional de Saúde da Próstata, um grupo de especialistas europeus, concluiu que, as isoflavonas previnem a progressão da forma latente de cancro da próstata para estádios mais avançados da doença. ⁽³⁴⁾

Até mesmo a Sociedade de Cancro Americana inclui nas suas recomendações para reduzir o risco de cancro da próstata, a ingestão aumentada de alimentos de soja. ⁽³⁴⁾

Apesar dos estudos evidenciarem uma associação entre os fitoestrogénios e cancro da próstata, são necessários mais estudos clínicos que confirmem a hipótese. ⁽¹⁰⁾

4.5.3 - OUTROS TIPOS DE CANCRO

As isoflavonas de soja têm também sido associadas à inibição do crescimento de outros tipos de neoplasias, como: leucemia, linfomas e neoplasia dos pulmões. ⁽¹⁴⁾

A relação entre o consumo de alimentos de soja e risco de cancro gástrico parece depender da fermentação ou não dos alimentos de soja, resultando num risco aumentado com alimentos de soja fermentados. Esta relação pode dever-se a uma maior quantidade de sal, de compostos N-nitrosos ou outros compostos não identificados presentes nos alimentos fermentados. ⁽¹²⁾

Os estudos que procuraram encontrar uma relação entre ingestão de soja e risco de cancro do cólon e rectal, no geral, não foram indicativos de um efeito protector. ⁽¹²⁾

A maioria dos estudos que investigaram a relação entre isoflavonas de soja e cancro do endométrio foram epidemiológicos. No geral, concluiu-se que uma ingestão aumentada de soja reduz o risco de desenvolver cancro do endométrio.

Dados epidemiológicos e patológicos sugerem que o cancro da tiróide pode ser uma doença estrogénio-dependente. A relação entre fitoestrogénios e risco de cancro da tiróide não foi ainda elucidada. Com o objectivo de examinar a relação

entre fitoestrogénios e risco de cancro da tiróide, foi conduzido um estudo caso-controlo numa população multi-étnica. ⁽⁴⁰⁾ Neste estudo, observou-se que, o risco de cancro da tiróide diminuía em mulheres que consumiam elevadas quantidades de alimentos de soja tradicionais (por exemplo, tofú) e não tradicionais (por exemplo, hambúrgueres de soja). O consumo de alimentos característicos dos países Ocidentais, contendo farinha de soja ou proteína de soja, não foram associados ao risco. Estes resultados sugerem que, existe uma certa possibilidade do risco de cancro da tiróide poder ser modificado pela ingestão de soja e fitoestrogénios. ⁽⁴⁰⁾

4.6 – NEURODEGENERAÇÃO

A função cognitiva e de memória reduz na menopausa. A depleção de estrogénios na menopausa pode estar associada ao aumento de risco de aparecimento de doenças neurodegenerativas. Este facto conduziu à elaboração de estudos que investigaram a associação entre THS e cognição, bem como fitoestrogénios e cognição. No entanto, os estudos neste campo, são ainda limitados e controversos. ^(4, 10)

O efeito do consumo de soja, na função cognitiva, foi estudada em indivíduos com idades compreendidas entre os 71 e 93 anos num estudo coorte. Neste estudo, observou-se uma associação entre o consumo de tofú, na meia-idade, a uma reduzida função cognitiva e alterações estruturais do cérebro, em homens. ⁽⁷⁾

A interpretação dos resultados deste estudo deve ser cuidadosa, tendo em conta a natureza observacional do desenho do estudo e dos potenciais factores confusionais. Estes resultados não foram obtidos num estudo de intervenção

alimentar, no qual se verificou que o consumo de uma alimentação rica em soja (100 mg de isoflavonas totais/dia) *versus* alimentação baixa em soja (0,5 mg de isoflavonas totais/dia) por um período de 10 semanas não afectou a atenção e melhorou a memória e função cognitiva de estudantes voluntários saudáveis de ambos os sexos. ⁽⁷⁾

Estudos epidemiológicos da incidência de demência no Japão em relação a países Ocidentais sugerem que, ingestões elevadas de isoflavonas de soja não promovem doença neurológica. A prevalência de demência, em indivíduos com mais de 65 anos de idade, foi estimada entre 3,5 a 10,3% nos Estados Unidos e entre 4 a 7% no Japão. Os resultados são inconclusivos. ⁽⁷⁾

4.7 - DESENVOLVIMENTO INFANTIL

As fórmulas de soja para bebés foram inicialmente desenvolvidas para crianças com intolerância às proteínas do leite de vaca. Desde então, têm sido utilizadas como indicação médica em outras patologias clínicas, como na intolerância à lactose, galactosemia e deficiência primária de lactase. ^(38, 39)

As fórmulas de soja mais antigas apresentavam várias deficiências, o que se reflectia na aceitabilidade por parte das crianças e no seu crescimento, que não era igual ao das crianças alimentadas com fórmulas lácteas. Com o passar dos anos, a qualidade das fórmulas de soja melhorou significativamente. Esta melhoria deveu-se em parte à "U.S. Food and Drug Administration" que estabeleceu critérios de segurança e de qualidade para as fórmulas infantis. As fórmulas melhoraram a nível de digestibilidade, estabilidade e disponibilidade de minerais e qualidade das proteínas. ^(38, 39)

A Academia Americana de Pediatria recomenda a amamentação em vez das fórmulas lácteas, recomenda também, fórmulas baseadas na proteína de soja isolada como uma alternativa segura e efectiva para fornecer uma nutrição apropriada para o normal crescimento e desenvolvimento dos recém-nascidos de termo, cujas necessidades nutricionais não estão asseguradas pela amamentação ou pelas fórmulas lácteas baseadas no leite de vaca, as quais são recomendadas, em vez das fórmulas de soja, quando a mãe não pode amamentar. Esta recomendação é resultado da falta de demonstração das vantagens das fórmulas de soja, bem como, de dados conclusivos acerca da segurança destas fórmulas. ⁽³⁸⁾

Actualmente, as fórmulas de soja são feitas com proteína de soja isolada contendo isoflavonas em elevadas quantidades. Apesar da potência estrogénica das isoflavonas ser menor do que a do E2, as concentrações plasmáticas de isoflavonas são aproximadamente 50 a 100 vezes maiores em crianças alimentadas com fórmulas de soja em relação aos níveis de E2 obtidos em mulheres grávidas. As elevadas concentrações plasmáticas de isoflavonas em crianças alimentadas com fórmulas de soja são de grande interesse, na medida em que, os humanos só apresentam níveis elevados de estrogénios após a puberdade. Este facto, levanta a questão de quais serão os efeitos a curto e longo prazo deste perfil hormonal no desenvolvimento infantil. ⁽³⁸⁾

A detecção de elevadas concentrações plasmáticas de daidzeína e genisteína, deve-se muito provavelmente à reduzida degradação intestinal das isoflavonas consumidas, em conjunto com uma alimentação efectuada várias vezes no dia, o que facilita níveis circulantes elevados e estáveis. ⁽¹⁶⁾

Análises ao plasma em mulheres japonesas, cuja ingestão de alimentos ricos em isoflavonas é abundante (característico dos seus hábitos alimentares regulares), na fase pós-parto e do líquido amniótico, revelaram que, as concentrações de isoflavonas no neonato eram similares às concentrações maternas, o que indica uma transferência placentária destes compostos após a ingestão de soja, não tendo sido identificado nenhum efeito prejudicial no feto. (7, 38)

Os bebês, cujas mães, consomem habitualmente soja antes de engravidarem, e que, continuam com os mesmos hábitos alimentares durante a gravidez e amamentação, não apresentam quaisquer efeitos adversos no seu desenvolvimento. (38)

Diversos estudos têm demonstrado que, as fórmulas de soja suportam o normal crescimento e desenvolvimento de bebês de termo. Quando é comparado, durante o primeiro ano de vida, o ganho de peso corporal e o aumento da estatura de crianças alimentadas com fórmulas de soja e com fórmulas lácteas, não se observam diferenças significativas. (38)

A literatura referente a dados de crescimento e desenvolvimento de crianças alimentadas com fórmulas de soja, sugere que, as fórmulas modernas são adequadas ao crescimento de bebês de termo saudáveis e possibilitam um adequado estado nutricional durante o primeiro ano de vida. No entanto, os dados são muito limitados no que respeita ao desenvolvimento sexual e reprodutivo, à função imunitária, desenvolvimento cognitivo e função tireóideia. (39)

Em crianças cuja alimentação é exclusivamente à base de soja foram detectados casos de bócio. Os resultados de um estudo bioquímico conduzido por Divi *et al.* indicam que, as formas não conjugadas da genisteína e daidzeína

isoladas da proteína de soja, encontram-se disponíveis para inibir a tiróide peroxidase (TPO), enzima envolvida na síntese da hormona iodotironina (T_3), no entanto, a inibição é abolida na presença do ião iodo. ⁽⁷⁾ A síntese da hormona tiroideia requer a actividade da TPO; a sua inibição pela genisteína suporta a teoria que, a soja e seus derivados podem ser bociogénicos. Estes resultados ocorreram na deficiência de iodo. No entanto, o bócio não é endémico em populações que consomem tradicionalmente elevadas quantidades de soja sob a forma de alimento. Estudos clínicos controlados e estudos não-clínicos com isoflavonas de soja fornecidas pelos alimentos não detectaram efeitos adversos na função tiroideia. ⁽⁷⁾

Os dados actualmente existentes sugerem que, não existem efeitos adversos a longo prazo em adultos que foram alimentados, quando crianças, com fórmulas de soja, sendo necessário mais estudos que acompanhem o crescimento desde a infância até à fase adulta. ⁽³⁹⁾

Resumindo, não existe evidência conclusiva que indique que, as isoflavonas de soja tenham efeitos adversos no desenvolvimento infantil e na idade adulta. ⁽⁷⁾

4.8 – OBESIDADE E DIABETES

Existe alguma evidência indicadora que, os fitoestrogénios alimentares têm um papel protector na obesidade e na diabetes. ⁽⁵⁾

Estudos de intervenção nutricional realizados em humanos sugerem que, a ingestão de proteínas de soja, associadas às isoflavonas e linhaça rica em linhanos, melhora o controlo glícido e a resistência à insulina. ⁽⁵⁾

Um estudo recente, efectuado com mulheres menopáusicas com um peso normal, mostrou que, o consumo de isoflavonas estava associado a menores índices de massa corporal, a concentrações de insulina em jejum menores e a concentrações de colesterol-HDL maiores. A genisteína e a daidzeína também diminuíram a resposta insulínica a uma dose oral de glicose. Estes resultados indicam um efeito benéfico das isoflavonas no excesso de peso corporal, na hiperinsulinemia e hiperlipidemia, que são factores de risco cardiovascular associados à obesidade. ⁽⁵⁾

Existem ainda poucos estudos nesta área, sendo necessários estudos de longa duração para provar a eficácia das isoflavonas e linhanos na progressão da diabetes e obesidade. Os estudos com cumestanos são necessários, pois ainda não existem. ⁽⁵⁾

4.9 – INFLAMAÇÃO E IMUNIDADE

Os estudos em humanos adultos, sugerem que, a exposição à genisteína pode melhorar a vigilância imunitária, devido a um aumento dos níveis de interleucina-6, pelo menos em mulheres. Em homens, não se observaram efeitos significativos. ⁽⁴⁾

5 - RISCOS POTENCIAIS DOS FITOESTROGÉNIOS

Apesar da evidência indicar que, os fitoestrogénios podem conferir efeitos benéficos na saúde do Homem, podem também potencialmente ter efeitos adversos, pois os mecanismos de acção destas substâncias ainda não estão totalmente esclarecidos. ⁽⁴⁾

Existe alguma preocupação relativamente aos efeitos dos fitoestrogénios nos homens, devido ao potencial efeito das hormonas “femininas” na fertilidade masculina. No entanto, resultados obtidos de estudos de intervenção alimentar em homens, consumindo soja e seus derivados, revelaram apenas efeitos mínimos no perfil hormonal reprodutivo masculino. Os estudos que examinaram os efeitos das isoflavonas no esperma não são sugestivos de efeitos prejudiciais na qualidade do semén. ^(4, 24)

Quando se ingerem fitoestrogénios sob a forma de suplementos, doses sanguíneas farmacológicas podem ser facilmente atingidas, o que se torna num risco, pois desconhecem-se os efeitos dos fitoestrogénios no organismo em doses farmacológicas. ⁽¹²⁾

As isoflavonas de soja têm sido consumidas por humanos durante anos, como parte integrante de uma alimentação rica em soja, sem serem observados efeitos adversos. Apesar de alguma preocupação, os dados actuais não fornecem evidência conclusiva de efeitos adversos dos fitoestrogénios em humanos, isto quando as doses de fitoestrogénios ingeridas, encontram-se dentro dos níveis normalmente encontrados na alimentação. ⁽⁷⁾

6 - INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Na interpretação dos resultados obtidos de estudos, tem de se considerar alguns aspectos que são fulcrais na correcta interpretação dos resultados, devendo esta interpretação ser feita com alguma precaução.

Assim, as diferenças metabólicas entre as espécies no metabolismo das isoflavonas têm de ser consideradas antes de extrapolar os efeitos observados em laboratório e em animais para os humanos. ⁽⁷⁾

Muitos estudos são observacionais com factores confundidores como a genética e a alimentação. É importante considerar que os alimentos ricos em isoflavonas e linhanos, são também excelentes fontes de nutrientes protectores, não se podendo com exactidão responsabilizar os fitoestrogénios como os responsáveis pelos benefícios. ⁽²⁶⁾

A maioria dos estudos realizados são de curta duração, não reflectindo os potenciais efeitos a longo prazo. ⁽⁷⁾

7 - DOSE

Com base na ingestão que ocorre nos países Asiáticos, e nos dados epidemiológicos e clínicos, consumir 15 gr de proteína de soja ou 50 mg isoflavonas/dia é o necessário para ocorrerem efeitos biológicos positivos no organismo humano. ^(2, 34)

8 - ANÁLISE CRÍTICA

O interesse pelos fitoestrogénios tem aumentado muito nos últimos anos, como se pode observar pelo número crescente de estudos e revisões bibliográficas que relacionam, a ingestão de fitoestrogénios com a incidência de algumas doenças.

Os estudos indicam que, os fitoestrogénios são rapidamente absorvidos, metabolizados e excretados em humanos, no entanto, verifica-se uma diferença inter-individual na absorção e metabolismo dos fitoestrogéneos, o que pode ter implicações a nível dos efeitos biológicos observados nos diferentes indivíduos.

Os dados actuais, relativos à eficácia dos fitoestrogénios (isoflavonas) no alívio dos sintomas menopáusicos não são ainda conclusivos, mas visto não existirem dados relativos a efeitos toxicológicos, poder-se-á ponderar o aumento do consumo de alimentos ricos em fitoestrogénios para alívio dos sintomas.

Apesar de, ser consensualmente aceite que, as proteínas de soja reduzem o risco de DCV (entre outros factores, pela melhoria da concentração plasmática de lípidos), o papel das isoflavonas tem de ser melhor esclarecido.

Existe uma relação significativa entre o consumo de uma alimentação rica em isoflavonas e o reduzido risco de cancro da mama. Mas esta protecção só se observa se as isoflavonas forem introduzidas desde cedo na alimentação. Esta é, ainda uma área muito controversa, não sendo possível ainda tirar conclusões definitivas acerca do papel dos fitoestrogénios na prevenção do cancro da mama.

Os dados epidemiológicos relativos ao risco de cancro da próstata, são limitados, no entanto indicam que, a ingestão de soja reduz o risco desta neoplasia.

Em relação à prevenção da osteoporose, apesar dos resultados não serem ainda conclusivos, a evidência indica que, podem ter um papel protector na saúde óssea.

Os estudos que têm por objectivo relacionar obesidade, diabetes, função cognitiva e prevenção de neoplasias do cólon e do endométrio são muito limitados. São então, necessários estudos que clarifiquem o papel dos

fitoestrogénios nestas doenças. São também, necessários estudos que, caracterizem melhor os linhanos e os cumestanos de modo a conhecerem-se os efeitos biológicos destes fitoestrogénios presentes com maior regularidade no padrão alimentar Ocidental.

Apesar de existir algum receio em relação a potenciais efeitos adversos dos fitoestrogénios, a evidência científica indica que, os fitoestrogénios são seguros quando consumidas como parte integrante dos alimentos.

9 - CONCLUSÃO

Apesar da pesquisa relativa aos fitoestrogénios ter aumentado exponencialmente nos últimos anos, muitas questões estão ainda sem resposta. No entanto, pode-se concluir que, os dados existentes, são extremamente sugestivos de efeitos benéficos na saúde.

Actualmente, ainda não é possível efectuar recomendações da quantidade precisa de fitoestrogénios necessários para prevenir e tratar determinadas doenças. No entanto, dado o perfil nutricional e fitoquímico dos legumes, frutos e soja, a recomendação mais segura aconselhada pelos nutricionistas, deverá ser: ingerir uma alimentação rica em fruta, vegetais, fibra, soja e alimentos à base de soja desde a infância e ao longo da vida. Esta recomendação é consistente com as recomendações actuais, e aumenta a ingestão de fitoestrogénios, com potenciais efeitos benéficos na saúde e prevenção da doença.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Messina MJ. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 70 (suppl): 439S-450S.
- 2) Setchell KDR. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 68 (suppl): 1333S-1346S.
- 3) Turner NJ, Thomson BM, Shaw IC. Bioactive isoflavones in functional foods: the importance of gut microflora on bioavailability. *Nutrition Reviews* 2003; 61: 204 – 213.
- 4) Dixon RA. Phytoestrogens. *Annual Review Plant Biology* 2004; 55: 225-261.
- 5) Bhatena SJ, Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 76: 1191-1201.
- 6) Palazuelos H, et al. *Fitoestrógenos*. Madrid: Elsevier Science, 2002.
- 7) Munro IC, et al. Soy isoflavones: a safety review. *Nutrition Reviews* 2003; 61: 1 – 33.
- 8) Branca F. Dietary phyto-oestrogens and bone health. *Proceedings of the Nutrition Society* 2003; 62: 877-887.
- 9) Barnes S. Soy isoflavones – phytoestrogens and what else?. *Journal of Nutrition* 2004; 134 (suppl): 1225S - 1228S.
- 10) Ososki AL, Kennelly EJ. Phytoestrogens: a review of the present state of research. *Phytotherapy Research* 2003; 17: 845 – 869.
- 11) Barnes S. Phyto-oestrogens and osteoporosis: what is a safe dose?. *British Journal of Nutrition* 2003; 89 (suppl): 101S - 108S.

- 12) Duncan AM, Phipps WR, Kurzer MS. Phyto-oestrogens. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003; 17: 253-271
- 13) Garrido A, Maza MP, Valladares L. Fitoestrógenos dietarios y sus potenciales beneficios en la salud del adulto humano. *Revista Médica Chile* 2003; 131: 1321 – 1328.
- 14) Sarkar FH, Li Y. Soy isoflavones and cancer prevention. *Cancer Investigation* 2003; 21: 744 – 757.
- 15) Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Phytoestrogens. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 297 - 303.
- 16) Setchell KDR, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *Journal of Nutrition* 1999; 129 (suppl): 758S-767S.
- 17) Fletcher RJ. Food sources of phyto-oestrogens and their precursors in Europe. *British Journal of Nutrition* 2003; 89 (suppl): 39S – 43S.
- 18) Demonty I, Lamarche B, Jones PJH. Role of Isoflavones in the hypocholesterolemic effect of soy. *Nutrition Reviews* 2003; 61: 189 – 203.
- 19) Ziegler RG. Phytoestrogens and breast cancer. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 79: 183 – 184.
- 20) Rowlands I, Faughnan M, Hoey L, Wähälä K, Williamson G, Cassidy A. Bioavailability of phyto-oestrogens. *British Journal of Nutrition* 2003; 89 (suppl): 45S-58S.
- 21) Setchell KDR, Brown NM, Olsen EL. The clinical importance of the metabolite equol – a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *Journal of Nutrition* 2002; 132: 3577 - 3584.

- 22) Setchell KDR. Absorption and metabolism of soy isoflavones - from food to dietary supplements and adults to infants. *Journal of Nutrition* 2000; 130 (suppl): 654S-655S.
- 23) Boker LK, *et al.* Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 79: 282 – 288.
- 24) Kurzer MS. Hormonal effects of soy in premenopausal women and men. *Journal of Nutrition* 2002; 132 (suppl): 570S – 573S.
- 25) Kleijn MJJ, *et al.* Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favorable metabolic cardiovascular risk profile in postmenopausal U.S. women: the Framingham study. *Journal of Nutrition* 2002; 132: 276 – 282.
- 26) Jefferson A. Dietary phytoestrogens – a role in women's health. *Nutrition and Food Science* 2003; 33: 16 – 22.
- 27) Huntley AL, Ernst E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms – a systematic review. *Maturitas* 2004; 47: 1 – 9.
- 28) Burke GL, Vitolins MZ, Bland D. Soybean isoflavones as an alternative to traditional hormone replacement therapy: are we there yet?. *Journal of Nutrition* 2000; 130 (suppl): 664S – 665S.
- 29) Messina M, Hughes C. Efficacy of soyfoods and soybean isoflavone supplements for alleviating menopausal symptoms is positively related to initial hot flush frequency. *Journal of Medicinal Food* 2003; 6: 1 – 11.
- 30) Dodin S, Blanchet C, Marc I. Phytoestrogènes chez la femme ménopause. *Medecine/Sciences* 2003; 19: 1030 – 1038.
- 31) Wangen KE, Duncan AM, Xu X, Kurzer M. Soy Isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition* 2001; 73: 225 – 231.

- 32) Potter SM. Soy protein and cardiovascular disease: the impact of bioactive components in soy. *Nutrition Reviews* 1998; 56: 231 – 235.
- 33) Brownson DM, *et al.* Flavonoid effects relevant to cancer. *Journal of Nutrition* 2002; 132 (suppl): 3482S – 3489S.
- 34) Messina MJ. Emerging evidence on the role of soy in reducing prostate cancer risk. *Nutrition Reviews* 2003; 61: 117 – 131.
- 35) Yamamoto S, *et al.* Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95: 906 – 913.
- 36) Lamartiniere CA. Protection against breast cancer with genistein: a component of soy. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71(suppl): 1705S – 1707S.
- 37) Clarke LH, *et al.* maternal and prepubertal diet, mammary development and breast cancer risk. *Journal of Nutrition* 2001; 131(suppl): 154S – 157S.
- 38) Badger TM, *et al.* The health consequences of early soy consumption. *Journal of Nutrition* 2002; 132 (suppl): 559S – 565S.
- 39) Mendez MA, Anthony MS, Arab L. Soy - based formulae and infant growth and development: a review. *Journal of Nutrition* 2002; 132: 2127 – 2130.
- 40) Ross PLH, Hoggatt KJ, Lee MM. Phytoestrogens and thyroid cancer risk: the San Francisco bay area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2002; 11: 43 – 49.

ÍNDICE DOS ANEXOS

ANEXO 1

a1

ANEXO 2

a2

ANEXO 3

a3

ANEXO 4

a4

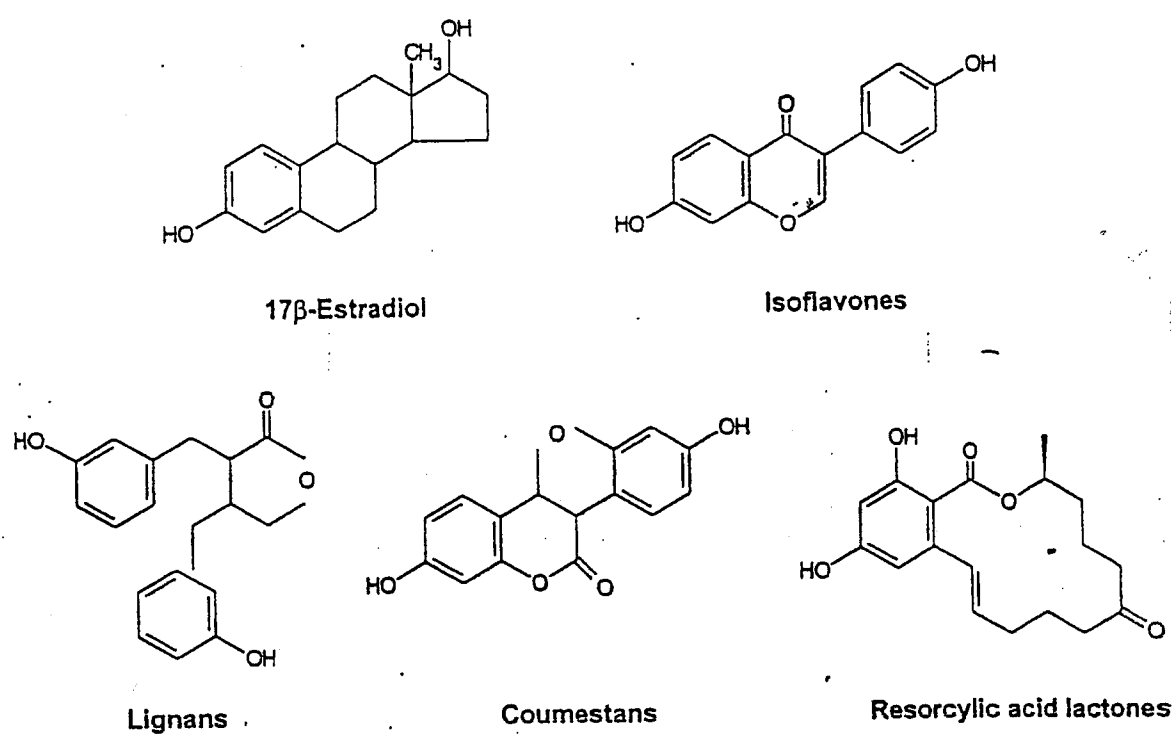
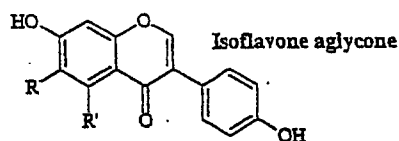
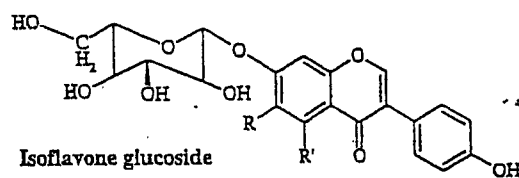


FIGURA 1 – Estrutura química do estrogênio humano, e das classes de fitoestrogênios. (7)



Compound		R	R'
Glucosides	Daidzin	H	H
	Genistin	H	OH
	Glycitin	OCH ₃	H
Aglycones	Daidzein	H	H
	Genistein	H	OH
	Glycitein	OCH ₃	H

FIGURA 2 – Estruturas conjugadas e não conjugadas das isoflavonas ⁽³⁾

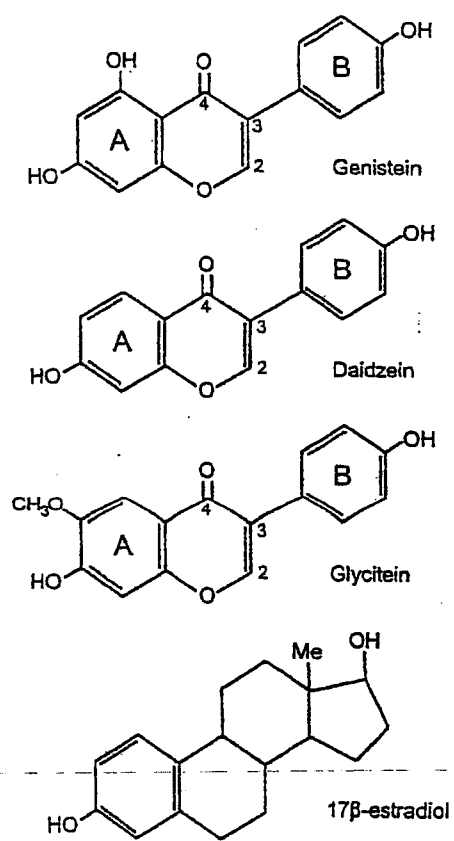


FIGURA 3 – Estrutura molecular das isoflavonas e do 17β-estradiol ⁽¹⁴⁾

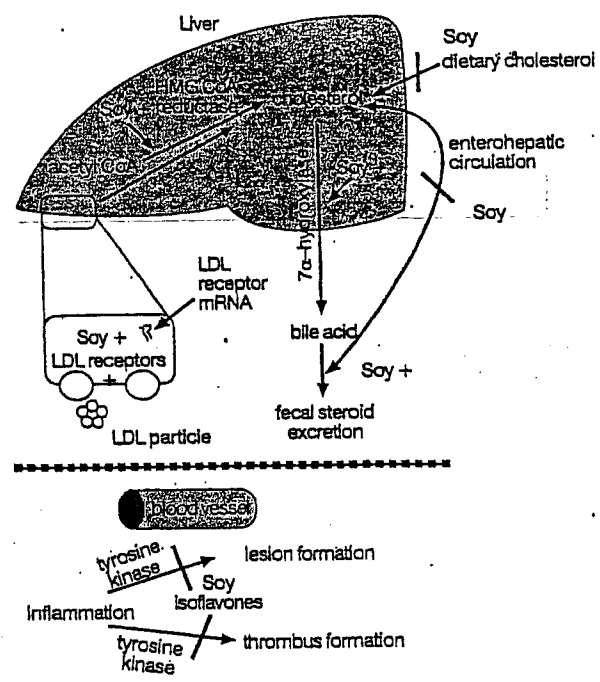


FIGURA 4 – Hipóteses para a acção das proteínas de soja e/ou isoflavonas (32)