

# ISOFLAVONA

MARIA CRISTINA PEREIRA DA SILVA<sup>1</sup>  
ANGELA MARIA LADEIRA<sup>2</sup>  
DANIEL GARCIA<sup>3</sup>  
MARCOS ROBERTO FURLAN<sup>4</sup>

## RESUMO

A soja, *Glycine max*, é consumida como alimento há milênios, e nas últimas décadas tem se destacado como alimento funcional tendo em vista a comprovação de algumas ações farmacológicas. Grande parte da responsabilidade destas atividades são compostos que pertencem ao grupo das isoflavonas, como genisteína, daidzeína e gliceteína. No entanto, encontram-se também pesquisas que demonstram que as substâncias funcionais variam em consequência de vários fatores, o que prejudica a recomendação. Através de revisão bibliográfica, o presente trabalho teve como objetivo verificar pesquisas sobre a ação da soja e da isoflavona na saúde humana. Para obtenção dos resultados foram realizadas consultas a banco de dados e publicações científicas. A revisão bibliográfica proporcionou informações tais como: a soja, consumida em algumas formas, tem sido relacionada após estudos epidemiológicos, com baixa incidência de câncer de mama, cólon e próstata; as isoflavonas podem agir como antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas, redução do risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer, no controle do diabetes tipo II e prevenção de aterosclerose como fitoestrogênios; entre as isoflavonas, por exemplo, a genisteína inibe o crescimento de uma ampla variedade de células neoplásicas e também a agregação plaquetária e a migração e proliferação de células da musculatura lisa e os teores das isoflavonas na soja podem variar em função de clima, variedades, forma de preparo,. Após a discussão dos dados levantados conclui-se que, apesar das vantagens que tanto o consumo da soja in natura como a ingestão de suas substâncias isoladas, proporcionam a saúde humana, as variações que ambas sofrem podem comprometer a indicação da soja em dietas.

**Palavras-chave:** Soja, Isoflavona, Fitoestrógeno

## ABSTRACT

The soy, *Glycine max*, is consumed as food has millenium, and in the last decades if it has detached as functional food in view of the evidence of some farmacologicals actions. Great part of the responsibility of these activities composites are that belong to the group of isoflavones, as genistein, daidzein and glycitein. However, research also meets that demonstrates that the functional substances vary in consequence of some factors, what it harms the recommendation. Through bibliographical revision, the present work had as objective to verify research on the action of the soy and isoflavona in the health human being. For attainment of the results the data base and scientific publications had been carried through consultations. The bibliographical revision provided to information such as: the soy, consumed in some forms, has been related studies after epidemiologists, with low incidence of cancer of breast, cólon and prostate; isoflavones can act as antirust, anti-inflammatory, antimicrobians, reduction of the risk of development of the Illness of Alzheimer, in the control of diabetes type II and prevention of atheroscleroses as fitoestrogen; between isoflavones, for example, the genistein inhibits the growth of an ample variety of neoplasical cells and also the plaquetary aggregation and the migration and proliferation of cells of the smooth musculature and the texts of isoflavones in the soy can vary in function of climate, varieties, form of preparation. After the quarrel of the raised data conclude themselves that, despite the advantages that as much the consumption of the soy in natura as the ingestion of its isolated substances, provides to the health human being, the variations that both suffer can compromise the indication of the soy in diets.

**Keywords:** Soy, Isoflavone, Fitoestrogen

<sup>1</sup> Nutricionista.

<sup>2</sup> Pesquisadora – Instituto Botânico.

<sup>3</sup> Aluno do curso de Agronomia da Faculdade Cantareira.

<sup>4</sup> Professor do Curso de Agronomia da Faculdade Cantareira.

## 1. INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida, as mulheres passaram a sobreviver um tempo suficiente para poder experimentar mudanças em seus corpos, o que muitas gerações anteriores não conseguiram vivenciar. Entre essas alterações se destacam as provocadas pela menopausa, fase natural que ocorre em mulheres em torno dos 50 anos em decorrência da falência gonadal, caracterizada por deficiência de hormônios esteróides.

Na busca aos alívios dos sintomas indesejados, algumas mulheres recorrem à terapia de reposição hormonal, TRH, mas a segurança quanto ao uso desta terapia ficou abalada após publicação de estudos que sugeriram que os riscos excediam os benefícios, havendo aumento significativo do risco de doença arterial coronariana, de acidente vascular cerebral, de tromboembolismo venoso; e diminuição significativa do risco de câncer de mama (VIGETA e BRETAS, 2004).

ALBERTAZZI *et al.* (1998) relataram que os efeitos negativos da TRH têm provocado em algumas mulheres o desejo de buscar formas naturais de tratamento, sem os efeitos colaterais da terapia hormonal. Muitos flavonóides de frutas, vegetais e soja, como as isoflavonas em suas diferentes formas, desempenham importante papel no corpo humano, podendo agir como antioxidantes, antiinflamatórios, antimicrobianos, entre outras atividades biológicas, tornando os produtos que os contém em alimento funcional ou nutracêutico (AGUIAR, 2005).

MATOS *et al.* (2005) observam que os fitoesteróides, substâncias das plantas com efeito semelhante aos hormônios humanos como as isoflavonas, possuem diversas atividades, citando como exemplo: redução de doenças coronárias, retardamento da manifestação de arteriosclerose, efeitos benéficos na hipercolesterolemia, proteção contra câncer e da melhoria da atividade hormonal.

Apesar das pesquisas validarem o uso das isoflavonas, a variação de seus teores nos alimentos pode tornar insegura a recomendação. Segundo CARRÃO-PANIZZI *et al.* (1998), há variação entre os conteúdos ou teores destes compostos, pois são afetados por fatores como locais de plantio, clima e disponibilidade de água, por

exemplo. GENOVESE e LAJOLO (2001) afirmam que a composição de isoflavonas, especificamente em soja, também está relacionada à variedade, condições de cultivo, condições de processamento da soja, ou ainda, a metodologia de análise.

Apesar dos estudos realizados *in vivo* e *in vitro* fornecerem resultados convincentes que explicam o potencial dos fitoesteróides contra doenças hormono-dependentes, o uso em dietas ricas nestas substâncias, está ainda em estágio precoce. Segundo a ANVISA, há pesquisas que têm indicado que grande parte dos produtos derivados da soja desenvolvidos pelas indústrias apresenta isoflavonas em formas e quantidades variáveis, indicando a falta de controle efetivo da matéria-prima de forma a dificultar a padronização de concentração de isoflavona contida nestes produtos (MORAES e COLLA, 2006).

Além da contribuição na prevenção de doenças, a soja participa da dieta humana através do consumo do próprio grão e de alimentos elaborados a partir deste, tais como óleos, farinhas, molhos, leite, tofu, miso e tempeh. As farinhas desengorduradas, e outros derivados protéicos, são também utilizados na produção de diversos alimentos industrializados, tais como produtos cárneos e de panificação, molhos e sopas.

Tendo em vista a importância da soja e das isoflavonas para a saúde humana, o presente trabalho tem como objetivo levantar dados na literatura científica que possuem relação com o uso das mesmas na melhoria da qualidade de vida, e desta forma fornecer subsídios para que o profissional possa recomendar ou não o uso em dietas.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 A importância dos alimentos na prevenção de doenças

As plantas produzem além dos compostos para o seu desenvolvimento como proteínas, carboidratos e lipídios, substâncias que terão como função principal a defesa contra algum tipo de estresse, e que são denominadas de metabólitos secundários, sendo produzidas através do chamado metabolismo secundário, enquanto que as responsáveis pelo crescimento são resultantes do metabolismo primário.

Graças à produção de substâncias oriundas dos dois metabolismos, quase todos os alimentos têm sido considerados não só como fornecedores de nutrientes para o ser humano, mas também como útil na prevenção de doenças, e por isso estão recebendo a classificação como alimentos funcionais. CÂNDIDO e CAMPOS (2005) observam que os alimentos funcionais são todos os alimentos ou bebidas que, consumidos na alimentação cotidiana, podem trazer benefícios fisiológicos específicos, graças à presença de ingredientes fisiologicamente saudáveis.

TAIPINA *et al.* (2002) realçam que os alimentos funcionais se caracterizam por oferecer vários benefícios à saúde, além do valor nutritivo inerente à sua composição química, podendo desempenhar função potencialmente benéfica na redução do risco de doenças crônicas degenerativas. Eles podem ser consumidos em dietas convencionais, mas devem demonstrar capacidade de regular as funções corporais de forma a auxiliar na proteção contra doenças como hipertensão, diabetes, câncer, osteoporose e coronariopatias (SOUZA *et al.*, 2003).

ANJO (2004) relata que os esquimós, por ter alimentação baseada em peixes e produtos do mar ricos em ácidos graxos poliinsaturados das famílias ômega 3 e 6, têm baixo índice de problemas cardíacos, e os orientais, devido ao consumo de soja, apresentam baixa incidência de câncer de mama. SHAMI e MOREIRA (2004) afirmam que “as lesões causadas pelos radicais livres nas células podem ser prevenidas ou reduzidas por meio das atividades de antioxidantes, sendo estes encontrados em muitos alimentos.

AGUIAR (2005) também define alimento funcional como aquele alimento ou ingrediente que, além das funções nutricionais básicas, quando consumido como parte da dieta usual, produz efeitos metabólicos e/ou fisiológicos e/ou efeitos benéficos à saúde, devendo ser seguro para o consumo e respaldado por estudo científico. Apesar de nutracêutico ser considerado sinônimo de alimento funcional, esse último deve estar na forma de alimento comum, ser consumido como parte da dieta e produzir benefícios específicos à saúde (MORAES e COLLA, 2006).

## 2.2. As substâncias dos alimentos funcionais

MEISEL e SCHLIMME (1990) citam que a lactoferrina, também encontrada no soro de leite, desempenha função fisiológica importante, sequestrando o ferro, e dessa forma, protegendo recém-nascidos contra infecções através de ação bacteriostática e ao mesmo tempo melhorando a biodisponibilidade e a absorção de ferro.

A glutamina parece ser importante na manutenção da integridade gastrintestinal, tanto em indivíduos saudáveis como em enfermos, e aspartato e glutamato estão usualmente presentes em elevadas concentrações no sistema nervoso central, onde agem como neurotransmissores excitatórios, provocando a despolarização das membranas neurais (COOPER *et al.*, 1986). Estudos correlacionam a maior ingestão de fibra alimentar com a menor incidência de várias doenças, como câncer de cólon e de reto, câncer de mama, diabetes, aterosclerose, apendicite, doença de Crohn, síndrome de cólon irritado, hemorróidas e doença diverticular (HASKELL *et al.*, 1992).

Ácidos graxos de cadeias curtas, particularmente o butírico, desempenham funções importantes na prevenção do câncer de cólon: inibe o crescimento e a proliferação de células tumorais (*in vitro*); induz a diferenciação de células tumorais, promovendo seu retorno à normalidade; restabelece, em células cancerosas, a morte celular geneticamente programada ou apoptose (HAGUE *et al.*, 1995).

Nas últimas duas décadas, resultados de pesquisas epidemiológicas e experimentais levantaram fortes evidências de que o cálcio, e também a vitamina D,

desempenham papel importante na prevenção do câncer do intestino grosso, particularmente do cólon (NEWMARK e LIPKIN, 1992).

Há evidências na literatura, de que deficiência de selênio na alimentação, pode estar relacionada com diversas doenças degenerativas, incluindo o câncer, e que níveis mais elevados de ingestão (150 - 300  $\mu\text{g}/\text{dia}$ ) podem oferecer proteção contra essas doenças (REILLY, 1998). Com relação às vitaminas, C e E são importantes antioxidantes, que reduzem a velocidade de iniciação ou previnem a propagação de radicais livres (KITTS, 1997). Deficiência de vitamina B<sub>12</sub> ou de ácido fólico aumenta a carcinogenicidade de vários produtos químicos, sugerindo que essas vitaminas têm propriedades anticarcinogênicas (ETO e KRUMDIECK, 1986).

O alho, graças a esses compostos, promove a elevação das enzimas GST e GSH, diminuindo os níveis biológicos de radicais livres (SGARBIERI e PACHECO, 1999). Repolho, couve-de-bruxelas, couve-flor e nabo apresentam o fenetil isotiocianato, que demonstrou ser efetivo na inibição do câncer de mama induzido pelo DMBA, em ratos (WATTENBERG, 1992).

Os flavonóides, com cerca de 2.000 compostos já identificados, são potentes antioxidantes e sequestradores de metais, alguns, como os encontrados no chá-verde e no chá-preto, têm sido estudados quanto à sua possível ação protetora contra doenças cardiovasculares (TIJBURG *et al.*, 1997).

Algumas lignanas de plantas, bem como seus metabólitos (END e ENL) apresentam, nos mamíferos, propriedades fisiológicas importantes como na prevenção dos tipos de câncer hormônio-dependentes, como o de mama, agindo também na prevenção de doenças cardiovasculares (ADLERCREUTS e MAZUR, 1997).

O composto D-limoneno, terpeno encontrado em óleo de citrus, através de pesquisas, tem sido relacionado com a inibição do carcinoma de pele induzido pelo benzo(a)pireno (120) e tumores de mama, em ratos, induzidos pelo DMBA (ELEGBEDE *et al.*, 1986). Pesquisa sugere que o indol-3-carbinol, um dos glicosinolatos indólicos, atua como agente protetor, em certos tipos de cânceres induzidos por hormônios,

particularmente os de útero e de mama, induzidos por estrógenos (STOEWSAND, 1995).

O benefício à saúde oriundos do consumo de oligossacarídeos está, principalmente, ligado ao aumento de bactérias bífidas no cólon, e diversas hortaliças como raízes de chicória, alcachofra, aspargo, banana, tomate, alho, cebola contêm essas substâncias, apesar de ocorrer em níveis baixos nestes vegetais (SPIEGEL *et al.*, 1994).

### 2.3. A soja como alimento funcional

A soja, *Glycine max* (L.) Merr, pertence à família Fabaceae, que também possui entre outras, o feijão, a vagem e a fava. O Brasil é o segundo maior exportador de grãos de soja e principal exportador de farelo de soja, com 32% do mercado mundial, que representam 75% da produção brasileira (ROESSING, 1995).

Produtos de soja, consumidos normalmente no Japão, como misso, natto e tempeh são ativos contra a peroxidação lipídica, por apresentarem atividade antioxidante, além de ação contra tumores pediátricos (SCHWEIGERER *et al.*, 1992).

MESSINA *et al.* (1994) relacionaram o consumo de soja com redução da ocorrência de câncer e ANDERSON *et al.* (1995) sugeriram que o consumo da mesma em doses elevadas está associado com baixas concentrações de colesterol sérico. Numerosos estudos com animais têm mostrado efeito de redução de aterosclerose em animais alimentados com uma dieta baseada em proteínas de soja, em comparação com uma dieta baseada em proteínas animais (KRITCHEVSKY, 1995).

BURKE *et al.* (1996) citam que os benefícios no perfil lipídico e lipoproteico podem ser conseguidos com a adição de soja na dieta diária, e o aumento da ingestão de proteínas de soja em doentes parece ser bem justificada e pode reduzir a necessidade de posterior tratamento farmacológico.

KURZER e XU (1997) indicam que o consumo dos grãos da planta pode estar relacionado com a diminuição da taxa de doença arterial coronária e osteoporose. NESTEL *et al.* (1997) observam que o efeito no metabolismo dos lipídios da dieta a

base de soja ou soja em proteína tem sido controversa, mas pesquisas comparando a proteína de soja contra proteínas animais, geralmente caseína, têm demonstrado diferenças a favor das primeiras.

HASLER (1998) afirma que as características químicas e nutricionais qualificam a soja como um alimento funcional, pois além da qualidade de sua proteína, estudos mostram que a soja pode ser utilizada de forma preventiva e terapêutica no tratamento de doenças cardiovasculares, câncer, osteoporose e sintomas da menopausa.

CHAMBÔ *et al.* (2000) observam que a baixa incidência de manifestações da menopausa e de complicações da osteoporose em mulheres orientais sugere relação com o uso de produtos da soja, mas alertam que a relação entre soja e ginecologia é provocativa, e seu estudo permanece sem conclusões definitivas.

Estudos epidemiológicos demonstram que nas populações que consomem dietas ricas em soja e seus produtos, a incidência de determinados tipos de câncer (cólon, mama e próstata, principalmente) é menor quando comparada com a incidência em populações que não consomem esses tipos de dietas (ESTEVES e MONTEIRO, 2001).

PERSKY *et al.* (2002), em seus estudos, não verificaram efeitos significativos da ingestão da proteína de soja na produção de estrógenos, e observaram apenas pequenos efeitos sobre os hormônios da tireóide, mas, no entanto, afirmam que essa variação é improvável que seja clinicamente importante, mas ressaltam que mais pesquisas são necessárias para confirmar suas conclusões.

## **2.4. Isoflavonas**

### **2.4.1 Conceitos e grupos de isoflavonas**

Fitoestrógenos são compostos de ocorrência natural na planta e com estrutura química comparável ao do estradiol (ANDERSON *et al.*, 1999), e podem ser divididos em três categorias principais: isoflavonas, lignanas (precursores e naturais), e coumestanos (KNIGHT e EDEN, 1995).

Segundo ACCAME (2001), as isoflavonas são substâncias que possuem em comum a presença de uma estrutura derivada da 3-fenil-benzopirano-4-ona e as concentrações destes compostos são relativamente maiores nas leguminosas. As principais isoflavonas encontradas na soja e seus derivados são a daidzeína, a genisteína e a gliciteína, as quais se apresentam como várias formas de conjugados glicosídicos, dependendo da extensão do processamento ou fermentação (ESTEVES e MONTEIRO, 2001; NAHÁS *et al.*, 2003).

MATOS *et al.* (2005) destacam que estas moléculas não são estruturalmente semelhantes nem aos estrogênios endógenos nem aos de síntese, e acredita-se que a sua função primária, o que justificaria a presença nas plantas, seja uma função nutricional por atração de simbiotes que promovem a extração de nutrientes do solo e a fixação de nitrogênio pelas raízes.

#### 2.4.2 Atividades das isoflavonas

Isoflavonas inibem a produção de oxigênio reativo, que está envolvido na formação de radicais livres, demonstrando o efeito antioxidante das isoflavonas. Estudos mostram que como antioxidantes, têm a capacidade de neutralizar ou tornar mais lenta a taxa de oxidação do LDL – colesterol (WEI, 1995).

Um possível mecanismo de ação geral das isoflavonas inclui efeitos estrogênicos e antiestrogênicos, regulação da atividade de proteínas (especialmente das tirosinas quinases) e regulação do ciclo celular e efeitos antioxidantes (KURZER e XU, 1997). Estudos têm demonstrado que possuem mecanismos gerais de ação que podem interferir no metabolismo de muitos nutrientes (ANDERSON e GARNER, 1997).

Resultados sugerem que a isoflavona pode baixar níveis de colesterol LDL proporcionando alguma proteção contra a aterosclerose (KIRK *et al.*, 1998). TIKKANEN *et al.* (1998) afirmam que a ingestão de antioxidantes derivados de soja, como a genisteína e a daidzeína, pode fornecer proteção contra modificação oxidativa da LDL.

Essas substâncias também inibem a produção de oxigênio reativo, que está envolvido na formação de radicais livres, mostrando o efeito antioxidante das

isoflavonas. Estudos mostram que como antioxidantes, têm a capacidade de neutralizar ou tornar mais lenta a taxa de oxidação do LDL – colesterol (WEI, 1995). A genisteína inibe também a agregação plaquetária e a migração e proliferação de células da musculatura lisa (WILCOX *et al.*, 1995).

As terapias de tratamento e prevenção de osteoporose em mulheres pós-menopausa incluem reposição hormonal, mas esses tratamentos são discutíveis pelo aumento de risco de câncer de mama, e mesmo que estes efeitos não tivessem sido completamente comprovados, observou-se que a substituição deste tratamento com isoflavonas da soja teve resultados bem promissora na redução da perda óssea (ESTEVES e MONTEIRO, 2001). Em mulheres pós-menopausa tratadas com 80 mg de isoflavona isolada de soja/dia, houve diminuição significativa da perda óssea lombar (ANGELIS, 2001).

A osteoporose é uma enfermidade crônica que ocorre quando a taxa de degradação óssea dos osteoclastos excede à sua formação, e estudos epidemiológicos têm evidenciado que a incidência de osteoporose pós-menopausa é menor na Ásia que no ocidente, e uma das possíveis causas seria a elevada ingestão de produtos de soja, ricos em isoflavonas, pelas mulheres asiáticas (POTTER *et al.*, 1998).

ALEXANDERSEN *et al.* (2001) verificaram que pacientes que usavam um preparado de ipriflavona, derivado de soja, na dose de 200mg três vezes ao dia, durante quatro anos, não apresentaram benefícios sobre a densidade mineral óssea, além de concluírem que a substância induz linfocitopenia em significativo número de mulheres.

Estudos confirmam a opinião de que os fitoestrógenos possuem efeito protetor sobre paredes arteriais, diminuindo o risco de aterosclerose e degeneração arterial, especialmente entre as mulheres mais velhas (PERSKY *et al.*, 2002).

MARQUES *et al.* (2002) observam que estudos sustentam que o consumo de soja permite a redução do colesterol total, do c-LDL e dos triglicerídeos, mas os mecanismos responsáveis por esses eventos ainda não foram elucidados, existindo, portanto várias hipóteses.

As isoflavonas são opções alternativas aos estrógenos e têm sido genericamente conhecidas como fitoestrógenos, e a sua molécula possui estrutura semelhante ao 17-beta-estradiol, sendo capaz de atuar sobre os receptores estrogênicos e simulando algumas das propriedades dos hormônios femininos, incluindo a prevenção da osteoporose e efeitos protetores cardiovasculares sobre o perfil lipídico (MARQUES *et al.*, 2002).

FERNANDES *et al.* (2006) citam que a *American Heart Association* (AHA) publicou em 2006 um aconselhamento visando esclarecer as repercussões das isoflavonas de soja, não só para a saúde cardiovascular, mas também para outros efeitos clínicos, a partir da avaliação de 19 estudos randomizados, dando destaque para os seguintes resultados: o impacto foi nulo para o HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos, lipoproteína e pressão arterial; não se observou melhora dos sintomas vasomotores da menopausa; os resultados foram controversos no tocante à perda da massa óssea após a menopausa; a eficácia e segurança na prevenção ou tratamento dos cânceres de mama e de endométrio ainda não estão estabelecidas; e em relação aos efeitos adversos, a AHA expressou muita prudência.

### 2.4.3 Ações da genisteína

Nos produtos derivados da soja, a concentração da genisteína de 1,0 a 2,0 mg/g (BARNES *et al.*, 1995). WEI *et al.* (1995) citam que as populações orientais com baixa incidência de câncer de mama e próstata, consomem de 28,0 a 80,0 mg de genisteína por dia, sendo quase toda derivada de produtos de soja, enquanto que a ingestão diária de genisteína nos EUA é somente de 1,0 a 3,0 mg/dia.

LAMARTINIERE *et al.* (1995), estudando atividade anticarcinogênica da genisteína em animais com câncer de pele, observaram que a administração diária na dieta de 250 ppm por 30 dias aumenta significativamente a atividade de enzimas antioxidantes na pele e no intestino delgado de camundongos. A genisteína inibe também a agregação plaquetária e a migração e proliferação de células da musculatura lisa (WILCOX *et al.*, 1995).

BARNES *et al.* (1996) afirmam que a genisteína é eficientemente absorvida no intestino e pode, mesmo com níveis sanguíneos do composto insuficientes para inibição do crescimento de câncer de mama estabelecido, regular a proliferação de células epiteliais em câncer e sendo assim, poder exercer efeito quimiopreventivo.

Para ZAVA e DUWE (1997), é a única substância, entre as isoflavonas, com capacidade eficiente de inibição do crescimento de células cancerosas em concentrações fisiológicas, e a daidzeína só exerceria algum efeito se for combinada com a genisteína. Efeitos da genisteína na regulação da secreção de insulina também têm sido demonstrados (SORENSEN *et al.*, 1994).

RAO *et al.* (1997) concluíram que a administração da genisteína reduziu significativamente a multiplicidade e a invasão total do adenocarcinoma no cólon, comparado com a dieta controle, e seus resultados enfatizam que os efeitos biológicos da genisteína podem ser órgão-específicos, inibindo o câncer em alguns locais.

WEI *et al.* (1998) concluíram que a genisteína inibiu significativamente a carcinogênese de tumores de pele iniciados por 7, 12-dimetilbenzoantraceno (DMBA) e promovidos por 12-O-tetradecanoil-phorbol-13-acetato (TPA) em um modelo de carcinogênese de dois estágios. JENKINS *et al.* (2003) relataram que a forma aglicona da genisteína tem grande poder de controle de células cancerosas e também inibe o crescimento de células tumorais da próstata humana quando comparada à sua forma glicosilada.

#### **2.4.4. Absorção, Metabolismo e biodisponibilidade das isoflavonas**

De acordo com MESSINA e ERDMAN (1995), as isoflavonas da soja podem agir de três formas: ligando-se aos receptores de estrógeno e dependendo do nível de hormônios sexuais, exercer tanto ação estrogênica quanto antiestrogênica. Estudos mostram que este efeito estrogênico apesar de fraco, pode exercer efeito agonístico e antagonístico sobre os estrogênios endógenos, porque competem pelos mesmos receptores, e as isoflavonas têm, portanto, efeito benéfico durante toda a vida reprodutiva da mulher e durante o climatério (MARKIEWICZ *et al.*, 1993).

A atuação de genisteína e daidzeína sobre os receptores  $\beta$ -estrogênicos presentes no fígado tem como consequência melhoria do perfil lipídico, o que é justificada por um incremento do número de receptores hepáticos de colesterol LDL, favorecendo o catabolismo de colesterol. Esta estimulação dos receptores  $\beta$ -estrogênicos dá lugar a uma inibição de lipase hepática, implicada no metabolismo de colesterol HDL, ocasionando seu incremento (ANDERSON *et al*, 1995).

Somente as formas agliconas ou seus produtos metabólicos são absorvidos pela barreira epitelial do intestino, a qual ocorre passivamente via micelas, e após a absorção, estas moléculas são incorporadas nos quilomícrons, que as transportam ao sistema linfático antes de entrar no sistema circulatório (ESTEVES e MONTEIRO, 2001).

Após a ingestão, as formas conjugadas das isoflavonas são hidrolisadas por  $\beta$ -glicosidases de bactérias intestinais, liberando as principais agliconas, a daidzeína e a genisteína (SETCHELL, 1998). Esses compostos podem ser absorvidos e/ou metabolizados por bactérias intestinais com a formação de metabólitos específicos (SETCHELL, 2000).

As agliconas são absorvidas pelo trato intestinal, sendo transportadas pelo sistema porta-hepático até o fígado, no qual são eficientemente conjugadas com ácido glucurônico, cerca de 95%, e em menor proporção com sulfato (LUNDH, 1995).

A retomada das isoflavonas circulantes do sangue ocorre passivamente e todas as células que contêm receptores para estrógenos potencialmente podem ser influenciadas por essas moléculas, e quando estas moléculas são secretadas na bile pelo fígado, parte é reabsorvida pela circulação entero-hepática e parte é excretada pelas fezes (ANDERSON e GARNER, 1997), e a maior parte, 10 a 30% da ingestão dietética, através da urina (SETCHELL, 1998).

Estudos em humanos demonstraram que a concentração plasmática e urinária de isoflavona aumenta de acordo com a quantidade consumida, indicando que a absorção ocorre na forma dose-dependente (KARR *et al.*, 1997).

A biodisponibilidade das isoflavonas da soja, além de outros fatores, é influenciada positivamente por um intestino saudável, pois a microflora é importante na conversão destas substâncias às suas formas ativas, e pesquisas concluem que a administração de antibióticos bloqueia seu metabolismo (SETCHELL, 1998).

## 2.5 Fatores que afetam os teores de isoflavonas

Estudos têm demonstrado que existe uma grande variabilidade na concentração e composição de isoflavonas entre a soja e outros produtos protéicos (MURPHY, 1982; COWARD *et al.*, 1993; DWYER *et al.*, 1994), e que é em função das diferentes espécies (FRANKE *et al.*, 1995), localização geográfica, condições ambientais (Eldridge *et al.*, 1983) e grau de processamento industrial da soja (SEO e MORR, 1984; SETCHELL *et al.*, 1987; BARNES *et al.*, 1994; ELDRIDGE e KWOLEK, 1983; FRANKE *et al.*, 1995; SETCHELL *et al.*, 1997).

Isoflavonas são os maiores componentes fenólicos em soja, sendo encontradas em concentrações que vão de 0,1 a 5,0 mg/g (BARNES, 1998), e esta variação está ligada à fatores genéticos, locais de plantio e condições climáticas (BARNES, 1998; CARRÃO-PANIZZI *et al.*, 1999). A soja e farinha desengordurada de soja contêm principalmente malonil-glicosil isoflavonas, com menores quantidades das formas b-glicosiladas e somente traços de acetil-glicosil conjugados (BARNES, 1998).

PARK *et al.* (2002) demonstraram que entre cultivares de soja há variações nos teores de todas as isoflavonas, sendo que o cultivar IAC-Foscarin 31-1 foi o que apresentou menor teor de isoflavonas totais (1405µg/g), enquanto que os cultivares IAC 15-1 e IAC 15-2 apresentaram os maiores teores de isoflavonas totais (3007,7 e 2510,2µg/g).

### 2.5.2 Temperatura de extração

Em resultados obtidos por PARK *et al.* (2002), foi observado que há mudança na composição de isoflavonas extraídas em temperaturas ao redor ou acima de 100°C, principalmente nos teores de malonil em relação aos isoflavonóides glicosilados. Os

mesmos autores citam que muitas formas de isoflavonas são termolábeis e instáveis, como o malonil (mesma afirmação de KUDOU *et al.*, 1991).

BARNES (1998) relata que a extração de isoflavonas de produtos de soja com solução 80% de metanol à temperatura ambiente é eficiente à 60-80°C; mas, observa que o aumento da temperatura provoca alteração na composição de malonil isoflavonas, e tem seu conteúdo diminuído com aumento do teor de isoflavonas glicosiladas.

COWARD *et al.* (1998) mencionam que a temperatura de extração de 4°C proporcionou eficiente extração de isoflavonas tanto quanto a temperaturas mais elevadas, contudo sem transformação do conteúdo de malonil isoflavonas original.

### 3. CONSIDERAÇÕES SOBRE A SOJA E A ISOFLAVONA NA SAÚDE HUMANA

Os chineses já consomem a soja há milênios, justificado por seu alto teor protéico, mas somente nos últimos anos, os ocidentais passaram a considerar a soja como alimento funcional.

PARK *et al.* (2001) citam que o consumo da soja tem aumentado nos últimos tempos no Ocidente, acrescentando que uma das principais justificativas é a sua importância como alimento funcional, consolidando estudos recentes que comprovam os benefícios à saúde, como fonte dietética preventiva das doenças crônico-degenerativas.

Alguns autores observam que é possível afirmar que os produtos da espécie são capazes de exercer efeitos fisiológicos teoricamente relacionados ao risco de alguns cânceres, mas ainda não é possível afirmar que possam contribuir para a baixa mortalidade de câncer na Ásia. Para alguns pesquisadores, o seu uso desde a infância, pode ser considerado mais eficiente.

Evidências sugerem que o consumo da soja está associado com benefícios à saúde humana e pode proporcionar, por exemplo, prevenção de aterosclerose (CLARKSON, 2002; NESTEL, 2003) e melhora do sistema cardiovascular (FUHRMAN e AVIRAM, 2001; NESTEL, 2003; HASLER, 2002; JAYAGOPAL, 2002). MARQUES *et al.* (2002) observam em estudos que o consumo de soja permite a redução do colesterol total, do c-LDL e dos triglicerídeos.

Observa-se que a principal indicação da soja está relacionada com o sistema circulatório, e que provavelmente é uma das justificativas de maior consumo e também de maior número de indicações pelos profissionais de saúde para pacientes com hipercolesteolemia.

Diante das evidências, não são poucos os profissionais que estimulam o uso da soja na alimentação, e o que contribui também para essa situação é o espaço que a mídia dedica às vantagens do vegetal.

Sobre a soja na saúde da mulher, há pesquisas que indicam que sua eficiência depende de dosagens. A diminuição de ondas de calor no climatério não apresentou melhora, sendo consumida em cerca de 25 g/dia de proteína, mas reduzindo apenas sua intensidade (HAN *et al.*, 2001; CLARKSON, 2002; SCHEIBER, 2001). No entanto, quando foram utilizadas quantidades maiores, 40 a 60 g/dia de proteína, o número de ondas de calor diminui em 40% podendo decrescer mais ainda com a ingestão de extratos concentrados de isoflavonas contendo 106 mg de isoflavonas/dia (HAN *et al.*, 2001; SCHEIBER, 2001; CLARKSON, 2002).

Com relação às isoflavonas, ALVES e SILVA (2002) comprovaram ações farmacológicas na redução de fogachos em mulheres menopausadas, efeito também observado por FRIEDMAN e BRANDON (2001); MARANHÃO (2001); HASLER (2002); MADDOX *et al.* (2002); CLARKSON (2002) e JENKINS *et al.* (2003).

ANJO (2004) e PARK *et al.* (2001) relacionaram o consumo de soja pelos orientais e a baixa incidência de câncer de mama, câncer de colón e próstata; JENKINS *et al.* (2003) obtiveram resultados satisfatórios em termos de prevenção e tratamento em indivíduos com câncer de próstata.

BENNINK (2001) observou em experimento com soja fermentada, redução da incidência e tamanho de tumores enfatizando a prevenção de alguns tipos de câncer. MUNRO (2003) refere ao potencial efeito protetor contra doenças crônicas quando utilizaram em seus experimentos a proteína de soja.

As concentrações dos diferentes metabólitos dos fitoestrogênios e seus efeitos clínicos têm variação individual mesmo quando controlada a quantidade de isoflavona administrada, sendo difícil estabelecer a dose ideal (MACKEY *et al.*, 1998). Vale lembrar que o primeiro comprometimento da concentração de isoflavonas está nas diferentes cultivares de soja variando muito devido à variedade e condições de cultivo ou ainda, as metodologias de análise.

GENOVESE e LAJOLO (2002) verificaram que a quantidade de isoflavonas presente nos alimentos a base de soja varia de 2 a 100 mg/100 g (base seca) e consumo entre as crianças brasileiras de 1,6 a 6,6 mg/kg de peso corporal, não identificando nenhum fator de risco.

Apesar do reconhecido valor nutricional da soja, e que é decorrente da presença de isoflavona, não há segurança quanto a prescrição dietética, principalmente, como observamos, em decorrência da possibilidade de grande variação nos teores devido a vários fatores.

## CONCLUSÃO

Os estudos realizados têm demonstrado os efeitos benéficos da isoflavona em relação à osteoporose, vários tipos de cânceres, sintomas da menopausa, sistema imunológico e doenças cardiovasculares. No entanto, esses resultados ainda são insuficientes para permitir conclusões definitivas em relação ao uso dessas substâncias para prevenção e/ou tratamento de doenças crônicas degenerativas.

Existem evidências insuficientes para a recomendação de qual tipo específico de fitoestrógeno e em que dose deve ser utilizado na prevenção ou tratamento de qualquer doença. O consumo moderado de alimentos ricos em fitoestrógeno, como a soja, associada a um hábito de vida saudável, com certeza potencializam seus efeitos benéfico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACCAME, M.E.C. Las isoflavonas: utilidades y necesidades de control farmacêutico. **Panorama Actual Med**, v. 25, n. 244, p. 564-567, 2001.
- ADLERCREUTS, C.H.T.; MAZUR, W. Phytoestrogens and western diseases (Review). **Annals of Medicine**, v. 29, p. 95-120, 1997.
- AGUIAR, C. Isoflavonas de soja e propriedades biológicas. **Boletim Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos**, América do Sul, 20 17 03 2005.
- ALBERTS, B., BRAY, D., LEWIS, J. **Biologia molecular da célula**. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1294 p., 1997.
- ALBERTAZZI, P.; PANSINI, F.; BONACCORSI, G.; ZANOTTI, L.; FORINI, E.; DE ALOYSIO, D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. **Obstet Gynecol**; v. 91, p. 6-11, 1998.
- ANDERSON, J.J., AMBROSE, W.W., GARNER, S.C. Biphasic effects of genistein on bone tissue in the ovariectomized, lactating rat model. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, New York, v.217, n.13, 1998.
- ANDERSON, J. J. B.; ANTHONY, M.; MESSINA, M.; GARNER, S. C. Effects of phytoestrogens on tissues. **Nutr. Res. Rev.**, v.12, p.75–116, 1999.
- ANDERSON, J. J. B., GARNER, S.C. Phytoestrogens and human function. **Nutrition Today**, v.32, n.6, p.232-239, 1997.
- ANDERSON, J. W.; JOHNSTONE, B. M.; COOK-NEWELL, M. E. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. **N. Engl. J. Med.**, n.333, p. 276–82, 1995.
- ANGELIS, R. C. Novos conceitos em nutrição. Reflexões a respeito do elo dieta e saúde. **Arq Gastroenterol** v. 38 - no. 4 - out./dez. 2001
- ANJO, D. L. C. Alimentos funcionais em angiologia e cirurgia vascular. **Jornal Vascular Brasileiro**. v. 3, n. 2, p. 145-154, 2004.
- ANTHONY, M.S., CLARKSON, T.B., HUGHES, C.L. Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys. **Journal of Nutrition**, v.126, p.43-50, 1996.
- ASHCROFT, S.J. Protein phosphorylation and beta-cell function. **Diabetologia**, v.37, p.21S-29S, 1994. Suplemento 2.

BARNES, S. Evolution of the health benefits of soy isoflavones. **Proceedings Society Experimental Biological Medicine**, v. 217, n. 3, p. 386-392, 1998.

BARNES, S. The chemopreventive properties of soy isoflavonoids in animal models of breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v.46, n.2-3, 1997.

BARNES, S.; KIRK, M.; COWARD, L. Isoflavones and their conjugates in soy foods: extration conditions and analysis by HPLC-Mass Spectrometry. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 42, n. 2466-2474, 1994

BARNES, S., PETERSON, T.G., COWARD, L. Rationale for the use of genistein-containing soy matrices in chemoprevention trials for breast and prostate cancer. **Journal of Cellular Biochemistry**, v.22, p.181S-185S, 1995. Suplemento.

BARNES, S., SFAKIANOS, J., COWARD, L. Soy isoflavonoids and cancer prevention. Underlying biochemical and pharmacological issues. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v.401, p.87-100, 1996.

BENNINK, M.R. Soybean in the prevention and treatment of cancer. In: Simpósio Brasileiro sobre os benefícios da soja para a saúde humana, 1., 2001, Londrina. **Anais**. Londrina: Embrapa Soja, 2001. p.24- 27.

BURKE, G. L.; ANTHONY, M.; VITOLINS, M. Dietary soy protein and lipids: a strategy for primary prevention of card-ovascular disease? **Current Opinion in Endocrinology and Diabetes**, v. 3, p.508-513, 1996.

CÂNDIDO, L. M. B.; CAMPOS, A. M. Alimentos funcionais. Uma revisão. **Boletim da SBCTA**. v. 29, n. 2, p. 193-203, 2005.

CARRÃO-PANIZZI, M.C.; BELÉIA, A.P.; KITAMURA, K.; OLIVEIRA, M.C.N. Effects of genetics and environment on isoflavone content of soybean from different regions of Brazil. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 34, n. 10, p. 1787-1795, 1999.

CARRAO-PANIZZI, M. C.; KITAMURA, K.; BELEIA, A. D.; OLIVEIRA, M. C. N. Influence of growth locations on isoflavone contents in Brazilian soybeans cultivars. **Breeding Science**, v. 48, p. 409-413, 1998.

CHAMBÔ FILHO, A.; CHAMBÔ, D.; CHAMBÔ, F. A soja como alimento funcional em ginecologia / Soybean as a functional food in gynecology. **Rev. Bras. Nutr. Clín**, v.15, n.2, p.326-9, 2000.

CLARKSON, T.B.; Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. **Journal of Nutrition**, v. 132, n. 3, p. 566S-569S,2002.

COOPER, J.R.; BLOOM, F.E.; ROTH, R.H. **The Biochemical Basis of Neuropharmacology**. London, Oxford University Press, 1986.

COOPER, J. R.; BLOOM, F. E.; ROTH, R. H. **The Biochemical Basis of Neuropharmacology**. London, Oxford University Press, 1986.

COWARD L.; BARNES, N. C.; SETCHELL, K. D. R.; BARNES, S. Genistein, daidzein, and their b-glicoside conjugates: Antitumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 41, p. 1961-1967, 1993.

COWARD, L.; SMITH, M.; KIRK, M.; BARNES, S. Chemical modification of isoflavones in soyfoods during cooking and processing. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 68, p. 1486-1491, 1998.

DRAKE, P.G., POSNER, B.I. Insulin receptor-associated protein tyrosin phosphatase (s): role in insulin action. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v.182, n.1-2, p.79-89, 1998.

DWYER, J. T.; GOLDIN, B. R.; SAUL, N.; GUALTIERI, L.; BARAKAT, S.; ADLERCREUTZ, H. Tofu and soy drinks contain phytoestrogens. **J. Am. Diet Assoc.**, v.94, p. 739-43, 1994.

ELDRIDGE, A.; KWOLEK, W. F. Soybean isoflavones: effect of environment and variety on composition. **J. Agri. Food Chem.**, v.31, p.:394-6, 1983.

ELEGBEDE, J.A; ELSON, C.E.; TANNER, M.A.; QURESCHI, A.; GOULD, M.N. Regression of rat primary tumors following d-limonene. **Journal National Cancer Institute**, v. 76, p. 323-325, 1986.

ERDAMAN Jr, J.W., STILLMAN, R.J., LEE, K.F. Short-term effect of soybean isoflavones on bone in postmenopausal women. In: International Symposium on the role of soy in preventing and treating chronic disease, 2., 1996, Belgium. **Program and Abstract Book**. Belgium, 1996. p.21.

ESMINGER, A.H., ESMINGER, M.E., KONLANDE, J.F. Diabetes mellitus: foods and nutrition encyclopedia. London : **RRC**, 1994. p. 555-575.

- ESTEVES, E. A.; MONTEIRO, J. B. R. Beneficial effects of soy isoflavones on chronic diseases. **Revista de Nutrição**, v. 14, n. 1, p. 43-52, 2001.
- ETO, I.; KRUMDIECK, C.L. Role of vitamin B<sub>12</sub> and folate deficiencies in carcinogenesis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 206, p. 313-330, 1986.
- FARMAKALIDIS, E.; MURPHY, P. A. Isolation of 6"-Oacetylgenistin and 6"-O-acetyldaidzin from toasted defatted soyflakes. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 33, p. 385-389, 1985.
- FERNANDES, L. F. C., ALDRIGHI, A. P. S.; ALDRIGHI, J. M. Prescrever ou não isoflavonas de soja à mulher no climatério?. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v.52, n.3, 2006.
- FRANKE, A. A.; CUSTER, L. J.; CERNA, C. M.; NARALA, K. Rapid HPLC analysis of dietary phytoestrogens from legumes and from human urine. **Proc Soc Exp Biol Med**, v.208, p.18–26, 1995.
- FRIEDMAN, M.; BRANDON, D.L. Nutritional and health benefits of soy proteins. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 49, n.3, p. 1069-1086, 2001.
- FRANCO, G. **Tabela de composição química de alimentos**. 7 ed. Rio de Janeiro: Atheneu. 1986, 145 p.
- FUHRMAN, B.; AVIRAM, M. Flavonoids protect from oxidation and attenuate atherosclerosis. **Current Opinion in Lipidology**, v. 12, n. 1, p. 41-48, 2001.
- GENOVESE, M.I.; LAJOLO, F.M. Isoflavonas da soja: fatores que influem nos tipos e teores em alimentos. **Food Ingredients**, v. 11, p. 62-64, 2001.
- GRUNDY, S.M. Absorption and metabolism of dietary cholesterol. **Annual Review of Nutrition**, v.3, p.71-96. 1983.
- HACKLER, L.R.; STILLINGS, B.R. Amino acids composition of heat-processed soymilk and its correlation with nutritive value. **Cereal Chemistry**, v.44, n.1, p.69-77, Jan. 1967.
- HAGUE, A.; MANNING, A.M.; HANLON, K.A.; HUSCHTCHA, L.I.; HART, D.; PARESKEVA, C. Sodium butyrate induces apoptosis in human colonic tumor cell lines in a p53-independent pathway. Implications for the possible role of dietary fiber in the prevention of large-lowel cancer. **International Journal of Cancer**, v. 55, p. 448-453, 1995
- HAN, K.K.; KATI, L.M.; HAIDAR, M.A.; GIRÃO, M.J.B.C.; BARACAT, E.C.; YIM, D.K.; CARRÃO-PANIZZI, M.C. Efeito da isoflavonas sobre os sintomas da síndrome de

climatério. In: Simpósio Brasileiro sobre os benefícios da soja para a saúde humana, 1, 2001, Londrina. **Anais...** Londrina: Embrapa Soja, 2001. p. 28-32. (Embrapa Soja. Circular, 169)

HASLER, C. M. Functional Foods: Their Role in Disease Prevention and Health Promotion. **Food Technology**, v.52, n.11,1998.

HASLER, C. M. The cardiovascular effects of soy products. **Journal of Cardiovascular Nursing**, v. 16, n. 4, p. 50-63, 2002.

HASKELL, W. L.; SPILLER, G. A.; JENSEN, C. D.; ELLIS, B. K.; GATES, J. E. Role of water soluble dietary fiber in the management of elevated plasma cholesterol in healthy subjects. **American Journal of Cardiology**, v. 69, p. 433-439, 1992.

HONORE, E. K., WILLIAMS, J. K., ANTHONY, M. S. Soy isoflavones enhance coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaques. **Fertility and Sterility**, v.67, n.1,p.148-54, 1997.

HUFF, M. W., HAMILTON, R. M. G., CARROL, K. K. Plasma cholesterol levels in rabbits fed low fat, cholesterol-free, semipurified diets: effects od dietary proteins, protein hydrolisates and amino acid mixtures. **Atherosclerosis**, v.28, 1977.

ISHIDA, H., UESUGI, T., HIRAI, K. Preventive effect of the plant isoflavones, daidzin and genistin, on bone loss in ovariectomized rats fed a calcium-deficient diet. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v.21, n.1, p.62-66, 1998.

JAYAGOPAL, V.; ALBERTAZZI, P.; KILPATRICK, E.S.; HOWARTH, E.M.; JENNINGS, P.E.; HEPBURN, D.A.; ATKIN, S.L. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, n.10, p.1709-1714, 2002.

JONAS, J. C., PLANT, T. D., GILON, P. Multiple effects and stimulation of insulin secretion by the tyrosine kinase inhibitor genistein in normal mouse islets. **British Journal of Pharmacology**, v.114, n.4, p.872-880, 1995.

KAHN, C.R. Section on cellular and Molecular physiology. **JOSLIN Magazine**, v.11, n.3., p.17, 1998. (Research Report. 1997-98).

KIRK, A.E., SUTHERLAND, P.; WANG, S. A.; CHAT, A.; LEBOUF, R. C. Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57 Bl/6mice but not LDL receptor-deficient mice. **Journal of Nutrition**, v.128, n.4, p. 954-959, 1998.

KITTS, D. D. An evaluation of the multiple effects of the antioxidant vitamins. **Trends in Food Science and Technology**, v. 8, p. 198-203, 1997.

KNIGHT, D. C.; EDEN, J. A. Phytoestrogens: a short review. **Maturitas**, v. 22, 1995.

KRITCHEVSKY, D. Dietary protein, cholesterol and atherosclerosis: a review of the early history. **J. Nutr.**, v.125, p. 589S–593S, 1995.

KURZER, M. S.; XU, X. Dietary phytoestrogens. **Annual Review of Nutrition**, v.17, p.353-381, 1997.

LAMARTINIERE, C. A.; MOORE, J.; HOLLAND, M. *et al.* Neonatal genistein chemopreventives mammary cancer. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v.208, n.1, p.120-123.

LICHTENSTEIN, A. H. Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk. **Journal of Nutrition**, v.128, n.10, p.1589-1592, 1998.

MADDOX, D. A.; ALAVI, F. K; SILBERNICK, E. M.; ZAWADA Jr, E. W. Protective effects of a soy diet in preventing obesitylinked renal disease. **Kidney International**, v.61, n.1, p. 96-104, 2002.

MARQUES, D. A.; SOARES, S. S.; MEDEIROS, F. C.; MEDEIROS, M. A. S. Efeitos da isoflavona e estradiol sobre o perfil lipídico (cadioprotetor) em ratas ooforectomizadas como modelo de menopausa. In:<http://sbbq.ig.usp.br/arquivos/regional/2002/cdresumo/Estendido/028.pdf> (consultado no dia 01 de maio de 2007)

MATOS, M. P.; CASTILHO, M. C.; CAMPOS, M. G.; RAMOS, F.; SILVEIRA, I. Quais os benefícios de uma alimentação rica em fitoestrogénios? **Medicina Interna**, v. 12, n. 3, p. 171-182, 2005

MARANHÃO, M. F. C. Benefícios da soja para o coração e a saúde. In: Simpósio brasileiro sobre os benefícios da soja para a saúde humana, 1., 2001, Londrina. **Anais...** Londrina: Embrapa Soja, 2001. p. 21-23. (Embrapa Soja. Circular, 169)

MARKIEWICZ, L.; GAREY, J.; ADLERCREUTZ, H; GURPIDE, E. In vitro bioassays of non-steroidal phytoestrogens. **J Steroid Biochem. Mol. Biol**, 45, 1993.

MEISEL, H.; SCHLIMME, E. Milk proteins: precursors of bioactive peptides in milk proteins. **Trends in Food Science and Technology**, v.8, p. 41-43, 1990.

- MESSINA, M.; ERDMAN, J. W eds. First International symposium on the role of soy in preventing and treating chronic disease. **Journal of Nutrition**, 125, n3, p 698S-797S, 1995.
- MESSINA, M. J.; PERSKY, V.; SETCHELL, K. D. R.; BARNES, S. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. **Nutr. Cancer**, v.21, p.113–31, 1994.
- MORAES, F. P.; COLLA, L. M. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n. 2, p. 109-122, 2006
- MUNRO, I. C. Soy isoflavones: A safety reviews. **Internacional Life Sciences Institute. Nutricion Reviews**. v. 61, n.1, p. 1-33, 2003.
- MURKIES A. L.; WILCOX, G.; DAVIS, S. R. Phytoestrogens. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** v.83, p.297-303, 1998.
- NAHÁS, E. A. P.; NAHÁS NETO, J.; DE LUCA, L. A.; TRAIMAN, P.; PONTES, A.; DALBEN, I. Efeitos da isoflavona sobre os sintomas climatérios e o perfil lipídico na mulher em menopausa. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 25, n. 5, p. 337-343, 2003.
- NESTEL, P. Isoflavones: their effects on cardiovascular risk and functions. **Current Opinions on Lipidology**, v. 14, n. 1, p. 3-8, 2003.
- NESTEL, P. J.; YAMASHITA, T.; SASAHARA, T. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. **Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.**, v.17, n.12, p.3392-3398, 1997.
- NEWMARK, H. L.; LIPKIN, M. Calcium, vitamin D, and colon cancer. **Cancer Research (Suppl.)**, v. 52, p. 2067S-2070S, 1992.
- PALLARDO, J. P. M. Avances em diabetes. Madrid: **Grupo Aula Médica**, 1977. 269p.
- PARK, Y. K.; AGUIAR, C. L.; ALENCAR, S. M.; SCAMPARINI, A. R. P. Biotransformação de isoflavonas de soja. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, Brasília, v.4, n.20, p.12-14, maio/jun. 2001.
- PARK, Y. K.; AGUIAR, C. L.; ALENCAR, S. M.; MASCARENHAS, H. A.; SCAMPARINI, A. R. Conversão de malonil-beta-glicosil isoflavonas em isoflavonas glicosadas presentes em alguns cultivares de soja brasileira. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, v. 22, n. 2, p. 130-135, 2002

PERSKY, V.; TURYK, M.; WANG, L.; et al. Effect of soy protein on endogenous hormones in postmenopausal women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.75, p.145–53, 2002.

PETERSON T.G, KIM H, BARNERS S. Genistein may inhibit the growth of human mammary epithelial cells by augmenting transforming growth factor beta (TGFB) signaling. **Am J Clin Nutr**, 68, suppl: 1527, 1998.

POTTER, S. M.; PERTILE, J.; BERBER-JIMENEZ, M. D. Soy protein concentrate and isolated soy protein similarly lower blood serum cholesterol but differently affect thyroid hormones in hamsters. **Journal of Nutrition**, v.126, n.8, p.2007-2011, 1996.

POTTER, S. M.; BAUM, J. A.; TENG, H. Soy protein and isoflavones: Their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.68, n.6, p.1375S-1379S, 1998. Suplemento.

RAO, C. V.; WANG, C. X.; SIMI, B. Enhancement of experimental colon cancer by enistein. **Cancer Research**, Baltimore, v.57, n.17, p.3717-3722, 1997.

REILLY, C. Selenium: A new entrant into the functional food arena. **Trends in Food Science and Technology**, v. 9, p. 114-118, 1998.

ROESSING, A. C. Situação mundial de oleaginosas. **Informe econômico CNPSo**, n. 2, p. 9-10, 1995.

SCHEIBER, M.D.; LIU, J H; SUBBIAH, M. T.; REBAR, R. W.; SETCHELL, K. D. Dietary inclusion of whole soy foods results in significant reductions in clinical risk factors for osteoporosis and cardiovascular disease in normal postmenopausal women. **Menopause**, v. 8, n. 5, p. 384-392, 2001.

SCHWEIGERER, L.; CHRISTELEIT K, FLEISCHMANN G, ADLERCREUTZ H, WÄHÄLÄ K, HASE T, SCHWAB M, LUDWIG R, FOTSIS T. Identification in human urine of a natural growth inhibitor for cells derived from solid paediatric tumors. **Eur. J. Clin. Inv.**, v.22, n.4, p.260-264, 1992.

SEO, A.; MORR, C. V. Improved high-performance liquid analysis of phenolic acids and isoflavonoids from soybean protein products. **J. Agric. Food Chem.**, v.32, p.530–3, 1984.

SETCHELL, K. D.; NECHEMIAS-ZIMMER, L. Z.; CAI, J.; HEUBI, J. E. Exposure of infants to phytoestrogens from soy infant formulas. **Lancet**, v.350, p. 23–7, 1997.

SETCHELL, K. D.; WELSH, M. B.; LIM, C. K. HPLC analysis of phytoestrogens in soy protein preparations with ultraviolet, electrochemical, and thermospray mass spectrometric detection. **J. Chromatogr.**, v385, p.267–74, 1987.

SGARBIERI, V. C.; PACHECO, M. T. B. Alimentos funcionais fisiológicos. **Braz J Food Technol**, v. 2, n.1, 2, p. 7-19, 1999.

SHAMI, N. J. I. E.; MOREIRA, E. A. M. Licopeno como agente antioxidante. **Revista de Nutrição**. v. 17, n. 2, p. 227-236, 2004.

SORENSEN, R. L.; BRELJE, T. C.; ROTH, C. Effect of tyrosine kinase inhibitors on islet of Langerhans: evidence for tyrosine kinases in the regulation of insulin secretion. **Endocrinology**, v.134, n.4, p.1975-1978, 1994.

SOUZA, P. H. M.; SOUZA NETO, M. H.; MAIA, G. A. Componentes funcionais nos alimentos. **Boletim da SBCTA**. v. 37, n. 2, p. 127-135, 2003.

SPIEGEL, J. E.; ROSE, R.; KARABELL, P.; FRANKOS, V. H.; SCHMITT, D. F. Safety and benefits of fructo-oligosaccharides as food ingredients. **Food Technology**, v. 48, p. 85-89, 1994.

STOEWSAND, G.S. Bioactive organosulfur phytochemicals in *Brassica oleracea* vegetables - a review. **Food Chemistry and Toxicology**, v. 33, p. 537-543, 1995

TAIPINA, M. S.; FONTS, M. A. S.; COHEN, V. H. Alimentos funcionais – nutracêuticos. **Higiene Alimentar**, v. 16, n. 100, p 28-29, 2002.

THAM D. M, GARDNER C. D, HASKELL W. L. Potencial health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological and mechanistic evidence. **J Clin. Endocrinol. Met.**, 83, p 2223-35, 1998.

TIJBURG, L. B. M.; MATTERN, T.; FOLTS, J. D.; WEISGERBER, U. M.; KATAN, M.B. Tea flavonoids and cardiovascular diseases: **A review. Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 37, p. 771-785, 1997

TIKKANEN, M. J., WAHALA, K., OJALA, S. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington DC, v.95, n.6, p.3106-3110, 1998.

TIKKANEN, M. J.; WAHALA, K.; OJALA, S.; VIHMA, V.; ADLERCREUTZ, H. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v.95, p.3106-3110, 1998.

UNFER, V.; CASINI, M. L.; COSTABILE, L.; MIGNOSA, M.; GERLI, S.; DI RENZO, G. C. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Fertil. Steril.**, v.82, p.145-8, 2004.

VIGETA, S. M. G.; BRETAS, A. C. P. A experiência da perimenopausa e pós-menopausa com mulheres que fazem uso ou não da terapia de reposição hormonal. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n.6, p. 1682-1689, Nov./dec. 2004.

WATTENBERG, L.W. Inhibition of carcinogenesis by minor dietary constituents. **Cancer Research**, v. 52, p. 2085S-2091S, 1992

WEI, H., BOWEN, R., CAI, Q. Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v.208, n.1, p.124-130, 1995.

WEI, H. BOWEN, R., ZHANG, X. Isoflavone genistein inhibits the initiation and promotion of two stage skin carcinogenesis in mice. **Carcinogenesis**, v.19, n.8, p.1509-1514, 1998.

WILCOX J. N.; BLUMENTHAL, B. F. Thrombotic mechanisms in atherosclerosis: potential impact of soy proteins. **J. Nutr.**, v.125, p.631S-638S, 1995.

WILLIAMS, J. P.; JORDAN, S. E.; BARNES, S. Tyrosine kinase inhibitor effects on osteoclastic acid transport. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.68, n.6, p.1369S-1374S, 1998. Supplement.

YAMAGUCHI, M; GAO, Y. H. Anabolic effect of genistein and genistin on bone metabolism in the femoral-metaphyseal tissues of elderly rats: the genistein effect is enhanced by zinc. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v.178, n.1-2, p.377-382, 1998.

ZAVA, D. T.; DUWE, G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. **Nutrition and Cancer**, v.27, n.1, p.31-40,