

Quais os benefícios de uma alimentação rica em fitoestrogénios?

What are the benefits of a diet rich in phytoestrogens?

M. Pires de Matos*, Castilho M.C.*, Campos M. G.***, Ramos F.*, Silveira I.*

Resumo

O número cada vez maior de pessoas que recorre a uma alimentação mais cuidada, com especial incidência para o consumo de substitutos da carne, como a soja e seus derivados, tornou necessário aprofundar os conhecimentos actuais sobre os efeitos dos fitoestrogénios, quer a nível farmacológico, quer toxicológico principalmente devido ao facto da soja ser a principal fonte de fitoestrogénios da dieta humana.

Apesar dos primeiros estudos sobre fitoestrogénios datarem de meados de 1940 e de estar devidamente documentado que a população feminina oriental não está tão afectada pela sintomatologia associada à menopausa, facto que tem sido atribuído à alimentação rica em soja, faltam estudos claramente conclusivos acerca dos potenciais benefícios que os fitoestrogénios aparentam ter. Não obstante os inúmeros avanços já concretizados nesta área muito ainda falta descobrir.

A presente revisão pretende condensar o que até à data se sabe de mais importante sobre fitoestrogénios e avaliar a sua relevância para a nutrição humana principalmente em populações alvo.

Palavras chave: Fitoestrogénios, soja, isoflavonas, genisteína, daidzeína, equol

Abstract

The increasing number of people changing to a healthy diet, especially regarding the use of meat substitutes such as soya and its derivatives, the major source of phytoestrogens in the human diet, necessitates a better understanding of the potential benefits, or risks, of this product both on a pharmacologic and potentially toxic level.

The first reports of these compounds date from the 1940's. Several studies suggest that the eastern female population does not suffer the same adverse symptoms associated with the menopause as western women. This fact is related to the high intake of soya in the normal asian diet. Presently, there is still a worrying lack of incontrovertible studies on the potential benefits of phytoestrogens. Despite some recent advances achieved in this area there is still much to discover and explore. The objective of this review is to resume what is known to date concerning phytoestrogens and to try to evaluate the relevance for human nutrition, especially with respect to target populations.

Key Words: Phytoestrogens, Soy, Isoflavones, Genistein, Daidzein, Equol.

Introdução

Uma dieta com alimentos à base de plantas contendo fitoestrogénios parece explicar a diminuição epidemiológica de muitas doenças hormono-dependentes nas populações orientais.^{1,2}

As primeiras indicações de que as plantas teriam uma substância com características hormonais surgiram em 1927 quando um investigador alemão, Loewe,³ descobriu a presença de uma hormona sexual em algumas plantas. Efectivamente em 1931, Walz,⁴ descreveu a soja como um alimento com um teor

elevado de substâncias com acção estrogénica.

Em 1946⁵ dá-se então o primeiro grande passo na pesquisa sobre fitoestrogénios (FE) quando, na Austrália, se descobriu que o composto Equol presente na urina das ovelhas era o responsável por elevados casos de esterilidade entre ovelhas que se alimentavam com *Trifolium subterraneum* (Trevo Vermelho) nas pastagens.

Os dados epidemiológicos que despertaram o interesse para os FE surgiram com os trabalhos de Goldin *et. al.* em 1986 onde é relatado o facto de as mulheres asiáticas possuírem níveis mais baixos de estrona e estradiol em relação às caucasianas, relacionando epidemiologicamente a ingestão de FE com a diminuição da frequência de cancros hormono-dependentes.⁶ Alguns sintomas associados à menopausa como os afrontamentos foram calculados em 5-10% para as Japonesas e de 70-85% para as Caucasianas.⁷

*Laboratório de Bromatologia e Nutrição, Centro de Estudos Farmacêuticos (CEF)

**Laboratório de Farmacognosia, Centro de Estudos Farmacêuticos (CEF),

Faculdade de Farmácia - Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 02.08.04

Aceite para publicação a 16.06.05

Finalmente, análises efectuadas revelaram que os níveis de metabolitos de isoflavonas (equol, daidzeína e genisteína) na urina das mulheres japonesas eram 1000x superiores aos das mulheres ocidentais, facto atribuído ao consumo de legumes ricos em isoflavonas na ordem de 50-90g/dia *per capita* no Japão contrastando com os 5-15g/dia *per capita* nos países ocidentais.⁸

Actualmente existe a noção de que plantas que contêm FE do tipo dos linhanos e das isoflavonas apresentam interesse na Nutrição Humana. Embora sejam ubíquos no Reino Vegetal estes compostos bioactivos são principalmente encontrados em sementes de soja, apesar de estarem presentes noutros vegetais se bem que em menor concentração. Recentemente tem sido atribuído aos FE diversas bioactividades como a redução de doenças coronárias, retardamento da manifestação de aterosclerose, efeitos benéficos na hipercolesterolemia, protecção contra o cancro, melhoria da osteoporose⁹ e actividade hormonal. Tendo em conta estes factos pondera-se a existência de potenciais benefícios para a saúde, quando se recorre a dietas com teor elevado em FE.

Apesar dos estudos realizados *in vivo* e *in vitro* fornecerem provas convincentes que explicam o potencial dos FE em influenciar de forma positiva doenças hormono-dependentes, a aplicação clínica de dietas ricas nestas substâncias com actividade imitadora do estrogénio está ainda num estadio precoce. O objectivo desta revisão não é suscitar ainda mais dúvidas; muito pelo contrário, procura-se transmitir que em vez de se encarar as isoflavonas de soja de uma forma dúbia elas podem efectivamente melhorar a qualidade de vida, sendo necessário potenciar os benefícios que estas trazem alterando um regime dietético de forma a permitir o efeito sinérgico que as isoflavonas parecem ter com outros alimentos.

QUÍMICA DOS FITOESTROGÉNIOS

Os fitoestrogénios são moléculas difenólicas não esteróides de origem vegetal caracterizadas pela sua acção mimetizadora do estrogénio ou então uma acção anti-estrogénica.^{10,11} É importante salientar que estas moléculas não são estruturalmente semelhantes nem aos estrogénios endógenos nem aos de síntese e crê-se que a sua função primária, e que justifica a sua presença nas plantas, seja uma função nutricional por atracção de simbioses que promovem a extracção de nutrientes do solo¹² e a fixação de azoto

pelas raízes.

Quando se fala em FE é importante referir que estes são compostos vegetais mas não são necessariamente isoflavonas, por outro lado, as isoflavonas são um subgrupo de flavonóides que não são necessariamente FE.

Assim, as famílias de FE são: os flavonóides, como as isoflavonas e cumestanos, os linhanos e os derivados do resorcinol. As isoflavonas ocorrem na forma de heterósidos metoxilados, glicosilados ou sulfonados e são frequentemente compostos altamente polares. As principais isoflavonas bioactivas são a genisteína, daidzeína e gliciteína cujos precursores são, respectivamente, a biochanina A e genistina, formononetina e daidzina, e glicitina. Ainda dentro da família dos FE temos o principal derivado do resorcinol que é o resveratrol, presente no vinho tinto, e na classe dos linhanos são de referir os compostos enterodiol e enterolactona que são as formas activas deste grupo, encontrando-se em cereais e lentilhas mas também em frutas, vegetais e leite de vaca.

Apesar dos FE terem uma actividade biológica inferior ao 17- β -estradiol¹³, a sua estrutura química do tipo do fenilnaftaleno é muito semelhante à estrutura cíclica do ciclopentanoperhidrofenantreno que caracteriza a estrutura básica do 17- β -estradiol e outros estrogénios naturais e de síntese. Esta semelhança estrutural é a razão da sua afinidade para os receptores estrogénicos α e β onde exercem um efeito agonista. Por outro lado, dependendo da existência de vários factores tais como o número de receptores, a taxa de ocupação, o facto de serem menos potentes do que os estrogénios endógenos e ainda a concentração de estrogénio competidor, exercem um efeito antagonista; este efeito foi justificado também através da capacidade de inibir o enzima aromatase¹⁴, ou seja, inibindo a síntese de 17- β -estradiol a partir dos seus precursores, via inibição do enzima que processa a sua biossíntese, diminui-se a concentração da hormona no sangue contribuindo assim para o dito efeito antagonista.

A menor incidência de efeitos secundários atribuída à terapia baseada no uso de FE, pode ser explicada pela maior afinidade que estes têm pelos receptores β , já que a maior parte dos efeitos secundários, característicos das terapias hormonais à base de estrogénio, advém da sua ligação aos receptores α .

Na Fig. 1 é possível comparar a sua semelhança estrutural:

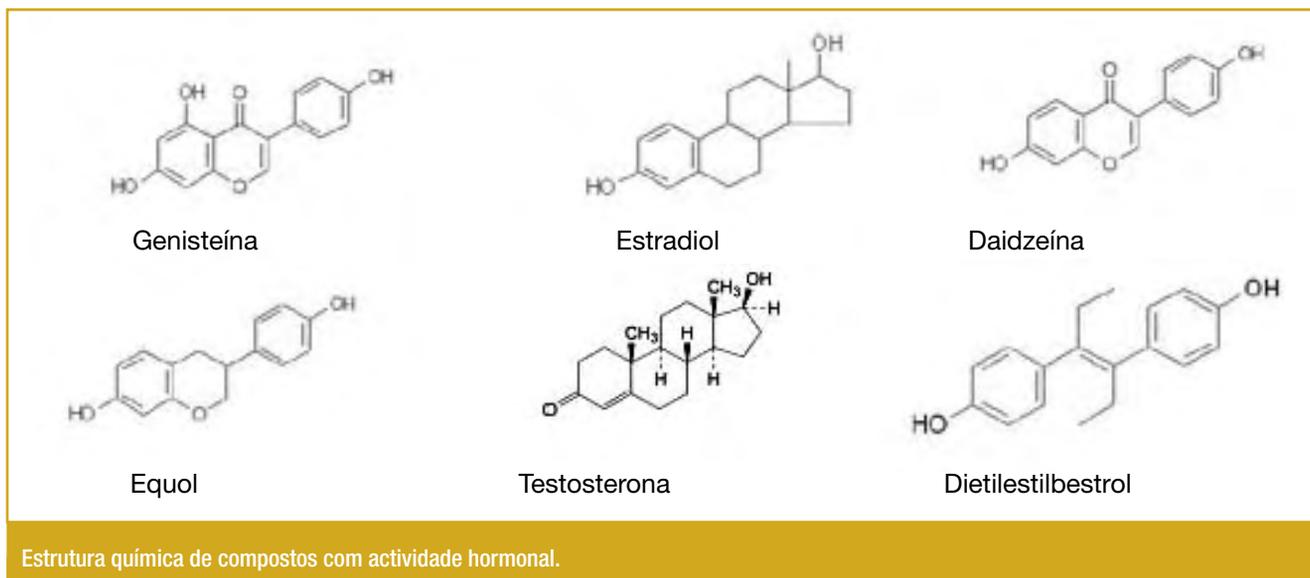


FIG. 1

Apesar de vários tipos de moléculas desta natureza estarem presentes na dieta humana e apresentarem actividade fisiológica no organismo a classe de fitoestrogénios que mais relevância tem tido nos últimos anos é a classe das isoflavonas muito à custa da representatividade que as caracteriza devido à sua acentuada presença na soja e por esta ser um alimento base para muitos milhões de pessoas em todo o mundo.

Quando a estrutura do 17- β -estradiol e o metabolito das isoflavonas, equol, é sobreposto à estrutura do estrogénio, é possível observar que a distância entre os grupos hidroxilo nas extremidades da molécula é virtualmente idêntica como se pode observar na Fig. 2.

Em adição ao seu efeito mimetizador do estrogénio foram descritas e documentadas para as isoflavonas, genisteína mais concretamente, acções tão diversas como a estimulação directa da diferenciação celular, a apoptose de células malignas e a inibição do crescimento tumoral. Foram referidos ainda efeitos anti-inflamatório e anti-infeccioso (antibacteriano, antivírico e antimicótico),¹⁵ se bem que estes fenómenos estão pouco documentados e carecem de estudos relevantes.

Ultimamente, contudo, alguns avanços neste campo permitiram revelar que a genisteína apresenta potencial bactericida além dos seus efeitos cardioprotectores e anti-tumorais. Assim, foi atribuída à genisteína actividade antiestafilocócica em pesqui-

sas publicadas em 2004.¹⁶ A exposição à genisteína apresentou actividade inibitória em todas as estirpes estafilocócicas, incluindo as estirpes resistentes à meticilina.

Adicionalmente, actividade bacteriostática foi observada nas espécies *Streptococcus pasteurianus*, *Bacillus cereus* e *Helicobacter pylori* quando em presença de genisteína, ao passo que para a *Escherichia coli* esse efeito não foi constatado. Uma outra isoflavona de relevo, a daidzeína, estruturalmente semelhante à genisteína mas deficiente em actividade inibitória para a topoisomerase II, também inibiu o crescimento de *Staphylococcus aureus* mas com um nível de eficácia menor do que aquele observado para a genisteína. Este recente trabalho permitiu aos investigadores concluir que a genisteína apresenta *in vitro* potencial antibacteriano.

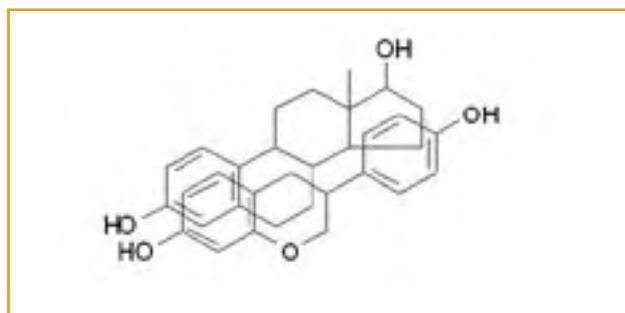
Semelhança estrutural entre o estradiol e o equol.²⁰

FIG. 2

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacocinética e Biodisponibilidade

Ensaio farmacocinéticos¹⁷ determinaram que o tempo de semi-vida plasmática da daidzeína e da genisteína, medidas pelas curvas de crescimento e de decrescimento da sua concentração no plasma se situaram próximo das 8 horas em adultos; os picos de concentração ocorreram entre as 6 e as 8 horas após administração daqueles compostos puros.

Consequentemente, a adesão a uma dieta contendo soja conduzirá a um nível elevado de concentração plasmática em isoflavonas e será mesmo recomendável a manutenção desse estado.

Tendo em conta os dados clínicos da depuração renal, a forma de obter uma eficácia a longo prazo será, portanto, conseguida através da ingestão de alimentos à base de soja, ou suplementos alimentares contendo isoflavonas, distribuídos pelas refeições em vez de uma única toma diária.

A biodisponibilidade é um parâmetro farmacocinético que depende de vários factores tais como o tempo de utilização prévio de isoflavonas, o tipo de dieta em curso, as características da flora intestinal, características individuais e o sexo.

O comportamento farmacocinético dos FE contrasta com o dos xenoestrogénios, que, devido à sua elevada semi-vida, podem ter efeito bioacumulativo e persistir em tecidos gordos durante anos. Esta característica pode explicar os potenciais perigos dos estrogénios de síntese como disruptores endócrinos.¹⁸

A excreção das isoflavonas é maioritariamente urinária mas o seu teor é variável consoante a dieta, existindo também variações individuais e raciais sugerindo diferentes capacidades metabólicas destes compostos e diferentes vias metabólicas activas.¹⁷

Podem ser atingidas concentrações plasmáticas de 50-800 ng/ml de daidzeína, genisteína e equol em adultos ingerindo quantidades modestas de alimentos à base de soja contendo cerca de 50mg/dia de isoflavonas totais. Estes valores são similares aos encontrados em Japoneses sujeitos à sua dieta alimentar tradicional.¹⁹

No global, quando a soja é consumida de forma regular, a concentração plasmática de FE ultrapassa largamente a concentração normal de estradiol que, em média, nos homens é de 40 pg/ml e nas mulheres é de 80 pg/ml. Estes resultados levaram portanto, a concluir que, face a resultados tão díspares existiria

algum tipo de antecipação de efeitos hormonais por parte dos fitoestrogénios.²⁰

Metabolismo das Isoflavonas

O conhecimento da forma química na qual as isoflavonas ocorrem é fundamental para determinar a sua actividade biológica, biodisponibilidade e consequentemente os seus efeitos fisiológicos no organismo.

Após ingestão as isoflavonas da soja são absorvidas no intestino onde sofrem hidrólise provocada por glucosidases intestinais e perdendo a sua porção glucídica, passando, assim, à forma de genina, que é a forma activa e a que apresenta os efeitos biológicos de interesse.

A manutenção de uma flora intestinal adequada é, portanto, fundamental para manter a eficácia da metabolização das isoflavonas.

Mecanismo de acção biológica das isoflavonas

São vários os processos pelos quais as isoflavonas exercem a sua acção biológica.²¹ Os mecanismos de acção das isoflavonas dividem-se em 2 grandes grupos relativamente à sua interacção ou não com os Receptores de Estrogénios (RE). Assim, o mecanismo de acção pode ser dependente destes receptores onde exercem um efeito antagonista/agonista estrogénico parcial ligando-se principalmente aos RE-. Por outro lado, os efeitos podem ser independentes dos RE.

O mecanismo de acção independente dos RE pode ser muito diverso, existindo vários efeitos tais como o efeito inibitório de enzimas que metabolizam os esteróides, através da sua capacidade antioxidante,²² pelo aumento da síntese de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), uma importante proteína transportadora do estrogénio no plasma ou, por exemplo, pela inibição da união do tromboxano ao receptor plaquetário.

Foi ainda atribuído à genisteína, a mais relevante isoflavona da soja, a propriedade de reduzir a formação de trombina com consequente diminuição da agregação plaquetar e da inflamação através da inibição da tirosina proteína-quinase.²³ De facto, deste vasto leque de efeitos podemos ainda salientar que as isoflavonas causam uma diminuição da biossíntese dos estrogénios, a par de um aumento do metabolismo destes, por inibição da tirosina-quinase proteica. Por isto podem existir efeitos a nível do ciclo celular devido à capacidade de inibir as topoisomerasas I e II

do ADN mediante a estabilização do complexo topoisomerase-ADN e consequente indução de apoptose.

Receptores estrogénicos

A distribuição dos RE no organismo explica a especificidade de actuação das isoflavonas nos tecidos. Na Fig. 3 podemos ver uma distribuição geral dos receptores estrogénicos.

Esta afinidade varia em função do receptor estrogénico considerado, tipo α ou tipo β , cuja localização é tecido-específica.

É de esperar, portanto, que os efeitos das isoflavonas sejam mais marcados em tecidos e órgãos em que predominem os receptores tipo β como sejam o SNC, o osso, a parede vascular e o tracto urogenital.

Contudo, a afinidade não é o único parâmetro a considerar no que se refere à potência estrogénica das isoflavonas. Desempenham também um papel importante a presença de factores co-activadores ou repressores nas células alvo e o tipo de isoflavona em questão, dado que existem variações de actividade entre si.

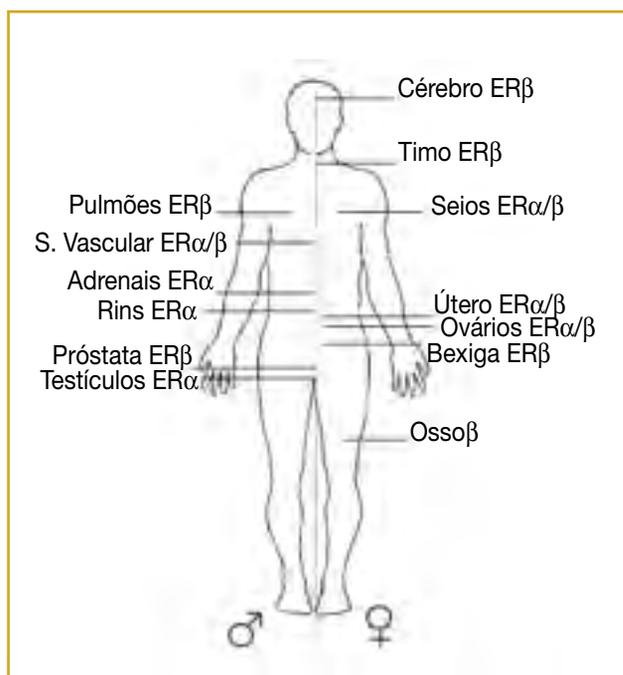
A facilidade de acesso aos receptores estrogénicos em relação ao 17- β -estradiol por parte das isoflavonas não deve ser descurada devido à fracção livre destas,²⁴ cerca de 50%, quando comparada com a do 17- β -estradiol, cerca de 3%.

EFEITOS FISIOLÓGICOS DOS FITOESTROGÉNIOS

Aparelho cardiovascular

Existem vários estudos clínicos, mais ou menos recentes, que apontam claramente para um efeito diminuidor do nível de colesterol sérico por parte das proteínas da soja em doentes hipercolesterolémicos.²⁵ Em 1995 foram publicados os resultados de uma das mais importantes meta-análises²⁶ que convincentemente concluiu que dietas ricas em proteína de soja são responsáveis pela redução significativa dos níveis de colesterol, particularmente em doentes com níveis basais de colesterol elevados.

Contudo, afirmar que as isoflavonas têm um efeito benéfico nos níveis de colesterol não é pacífico e pode estar sujeito a bastante argumentação. Exemplo disto são alguns estudos²⁷ em que se afirma que as isoflavonas do trevo vermelho não demonstraram exercer nenhum efeito no nível de lípidos plasmáticos, ou então que ensaios realizados em homens com hiper-



Distribuição dos Receptores Estrogénicos no Homem.

FIG. 3

colesterolemia moderada e em mulheres pré-menopáusicas, aos quais foram administrados isoflavonas purificadas, concluíram igualmente que existe uma ausência de efeitos sobre o colesterol plasmático. É importante contudo notar que nestes últimos dois casos os sujeitos do ensaio não apresentam o mesmo perfil hormonal de uma mulher na pós-menopausa. Mais ainda existe nesta linha, por exemplo, um artigo²⁸ que refere que a diminuição do colesterol LDL é menor ou inexistente do que o geralmente atribuído às isoflavonas da soja.

Não obstante algumas conclusões que contrariam estes efeitos benéficos, são consistentes os dados observados e que indiciam a existência de benefícios a nível cardiovascular em grupos de doentes aos quais se incluiu isoflavonas da soja na dieta.

Dos muitos resultados já encontrados existe, por exemplo, um cuja conclusão não atribui às isoflavonas da soja, quando administradas isoladamente, qualquer acção na redução do colesterol.²⁹ Esta observação contrasta, entre muitas outras, com a declaração da Food and Drug Administration³⁰ dos Estados Unidos da América, em Outubro de 1999, que afirma que a administração de proteína de soja intacta, em associação com uma dieta baixa em gorduras saturadas,

pode reduzir a doença cardíaca coronária devido à diminuição dos níveis séricos de colesterol.

Consequência deste efeito ocorre uma diminuição do risco de surgimento de doença cardiovascular ao influenciar positivamente os níveis de colesterol HDL e a relação colesterol total/colesterol HDL.³¹ A melhoria do perfil lipídico parece ser modesta mas consistente, havendo uma diminuição de colesterol LDL e dos triacilgliceróis de aproximadamente 13% e 10%, respectivamente, e de um aumento dos níveis de HDL em 2%.

Os efeitos benéficos das isoflavonas da soja advêm do seu efeito anti-oxidante que parece estender-se igualmente ao colesterol LDL onde, para além de uma diminuição dos níveis séricos, alguns ensaios clínicos demonstraram também uma inibição da sua oxidação. Mais concretamente, a administração de isoflavonas, incluídas numa base de proteína de soja, reduziu a peroxidação lipídica e aumentou a resistência das LDL à oxidação,³² facto este que constitui um mecanismo determinante na progressão da doença aterosclerótica.

Mecanismos antitumorais das isoflavonas da soja

São várias as formas que aparentemente as isoflavonas exercem para controlar e mesmo reduzir o efeito neoplásico. Entre estes efeitos alguns são explicados por mecanismos já conhecidos há bastante tempo como a inibição da proliferação celular, por inibição das tirosina-quinases pela genisteína e a inibição da angiogénese,³³ também atribuída à genisteína mas desta vez por mecanismos dependentes dos receptores estrogénicos.

De certa forma o seu efeito inibidor de enzimas chave, entre as quais se destaca a tirosina-quinase, é responsável por uma cascata de efeitos inibitórios a nível do desenvolvimento de neoplasias como o bloqueio da acção de vários factores de crescimento por diminuição da síntese de receptores destes, tais como o factor de crescimento epidérmico (EGF), o factor de crescimento semelhante à insulina (ILGF), factor de crescimento plaquetário (PDGF) e factor de crescimento tumoral (TGF). Como consequência destes fenómenos surge também a inibição da expressão dos proto-oncogenes e a estimulação da apoptose.

Cancro do endométrio

São várias as teorias que relacionam a dieta e o cancro

endometrial, existindo relação clara entre a obesidade e o aumento de risco deste tipo de cancro devido à elevação de estrogénio causado pelo aumento do tecido adiposo. O consumo de fibras vegetais e frutas diminuem a incidência deste tipo de cancro, ou seja, comidas ricas em fibras e baixas em calorias que são típicas dos países asiáticos.

A par de uma explicação fundamentada na dieta a ingestão de isoflavonas de soja, principalmente genisteína e o metabolito equol, devido ao seu efeito mais marcante, pode exercer um efeito anti-estrogénico relevante na inibição deste tipo de cancro, pois diminuem a proliferação celular endometrial ou reduzem os níveis de esteróides ovários por meio de regulação hipotalâmica.

A isoflavona genisteína, também tem outras propriedades além da inibição da tirosina-quinase, tal como a capacidade de inibir a topoisomerase II, facto este que também poderá reduzir o risco de cancro do endométrio.³⁴

Cancro da mama

A incidência de patologias neoplásicas como o cancro da mama, cólon, próstata e endométrio é menor em populações asiáticas do que em ocidentais.³ As mulheres que emigram da Ásia para o Ocidente e que mantêm a sua dieta tradicional não aumentam o risco de sofrer destas patologias,³⁵ ao passo que, ao alterar os seus hábitos alimentares, aumentam esse mesmo risco.^{36,37}

Uma revisão de literatura realizada em 1997³⁸ demonstra que a diferença mais importante entre as mulheres, com e sem cancro da mama, residia no tipo de dieta. As mulheres sem cancro da mama, tinham uma alimentação mais rica em legumes e vegetais contendo linhanos, isoflavonóides e fibra dietética. Em estudos casuísticos realizados em mulheres em que se diagnosticou este tipo de cancro verificou-se que estas apresentavam uma excreção urinária de isoflavonas mais baixa do que os respectivos grupos “controlo” e que elevadas concentrações destes compostos se associam a uma menor incidência de cancro da mama.^{39,40}

Quando presentes em mulheres japonesas, o cancro da mama apresentava um prognóstico mais favorável com maior frequência de tumores *in situ* e menor afectação ganglionar.⁴¹

As isoflavonas e os produtos de soja demonstraram inibir o crescimento celular do cancro da mama nas

mulheres e evitaram o crescimento tumoral *in vitro* e *in vivo*.⁴²

Cancro colon-rectal

Este tipo de cancro é a 2^a causa de morte nos países desenvolvidos e em mulheres não fumadoras. É conhecida a relação benéfica e protectora dos estrogénios face ao cancro do cólon, devido às alterações lipídicas e à diminuição dos ácidos biliares e também por acção directa sobre a mucosa cólica.

A activação dos receptores estrogénicos β pelas isoflavonas, quando em competição com o estrogénio no epitélio do cólon, pode ter um efeito protector deste tipo de cancro. Existem, no entanto, explicações fora do âmbito hormonal para a eficácia de isoflavonas e linhanos na etiologia do cancro do cólon.

Um dos mecanismos estudados⁴³ é a supressão da NO sintetase indutiva pela genisteína e pelo linhano que inibe a N-Nitrosação ocorrida no intestino quando se consome carne. No entanto, é de referir que a relação entre os fitoestrogénios e este tipo de cancro não é muito clara⁴⁴ e levanta algumas dúvidas apesar dos mecanismos antitumorais já apresentados, por exemplo, para a genisteína, poderem explicar muitos dos efeitos protectores.

Um novo e recente estudo publicado em 2004⁴⁵ sugere que a proteína de soja pode ter um papel positivo no número e tamanho de tumores. Os investigadores desenvolveram o estudo *in vivo* alimentando fêmeas de rato, às quais retiraram os ovários, com 5 tipos diferentes de dietas, sendo estas nomeadamente: proteína de leite sem componentes estrogénicos, proteína de soja sem componente estrogénica, proteína de soja mais genisteína, proteína de soja mais uma mistura de isoflavonas e proteína de soja mais estrona (um estrogénio de ocorrência natural nos mamíferos). Os investigadores descobriram que a incidência de tumores foi menor nos ratos alimentados com soja adicionada de estrona quando comparada com as dietas de caseína ou soja-isoflavonas.

Um outro dado importante indica que a genisteína não afectou a incidência de tumor, mas a proteína de soja (independente de isoflavonas) reduziu significativamente o peso do cólon, a carga tumoral e a taxa de multiplicação.

Acção dos fitoestrogénios sobre o osso

O efeito das isoflavonas sobre a relação osteoblastos/osteoclastos e densidade óssea foram demonstrados

em vários estudos que detectaram a existência de uma melhoria da condição óssea relacionada com a ingestão de isoflavonas a qual foi associada a um aumento na proporção de osteoblastos.⁴⁶ A ipriflavona é uma isoflavona preparada por síntese sem actividade estrogénica, no entanto é semelhante estruturalmente à daidzeína e à genisteína. Quando administrada em doses de 600mg/dia a ipriflavona previne a perda de massa óssea e aumenta a reabsorção de osso⁴⁷ sendo um fármaco aprovado como opção à THS para a prevenção do desenvolvimento de osteoporose.⁴⁸

A possibilidade dos FE, principalmente as isoflavonas, poderem vir a constituir uma nova terapia em opção à Terapia Hormonal de Substituição clássica levou a que se realizassem, e continuem a realizar, investigações a níveis clínicos e estudos em animais de forma a determinar os reais efeitos do consumo de proteína de soja e genisteína sobre a remodelação óssea. Muitos destes estudos dizem respeito à prevenção da perda de massa óssea, associada a uma disfunção ovárica com diminuição dos níveis de estrogénios durante a menopausa.

Os estudos em animais efectuaram-se em modelos ovariectomizados de fêmeas de rato. Apesar de não serem o modelo farmacológico ideal para o estudo da perda óssea em mulheres na pós-menopausa os resultados são encorajadores e apontam para a existência de um efeito protector por parte das isoflavonas⁴⁹ nesta área.

Um estudo paralelo confirmou os efeitos de conservação de massa óssea nos modelos anteriormente referidos onde se demonstrou que a densidade do osso foi superior em ratos alimentados à base de proteínas de soja.⁵⁰ Alguns ensaios chegaram a demonstrar que existia um aumento da densidade mineral óssea determinada em exames de densitometria na coluna lombar.

Perante as conclusões dos estudos anteriores é possível sugerir que as isoflavonas diminuem a perda de massa óssea, principalmente na coluna, e melhoram os marcadores do metabolismo ósseo. No entanto, alguns investigadores contrariam esta ideia, em trabalhos publicados onde afirmam que não detectaram alterações significativas nos marcadores do “turnover” ósseo.⁵¹

Numa situação de hipoestrogenemia, como na menopausa, os fitoestrogénios estimulam os receptores estrogénicos do osso, impedindo a activação dos osteoclastos e, portanto, a perda acelerada da massa óssea.⁵²

Acção dos fitoestrogénios no homem

Apesar do campo de aplicação e conseqüentemente a maior parte da investigação ser orientada para os efeitos dos FE em indivíduos do sexo feminino, obviamente devido às suas propriedades hormonais, alguns estudos apontam para uma possível aplicação no sexo masculino e concretamente a existência de uma eficácia a ter em conta nos estados de neoplasia prostática.⁵³

Análises ao plasma e ao fluido prostático de homens asiáticos, nos quais a incidência de cancro dos testículos e da próstata é menor em relação à população masculina europeia,⁵⁴ revelaram elevadas concentrações de equol e daidzeína, não tendo sido determinada a concentração de genisteína.

Por outro lado, e apesar de aparentemente não existir nenhuma diferença qualitativa na biodisponibilidade ou metabolismo de linhanos e isoflavonas do homem para a mulher, não foram encontrados dados que relacionem os benefícios da ingestão diária de isoflavonas para a saúde como existem para a mulher.

Dois estudos dietéticos que pesquisaram efeitos hormonais no homem revelaram que uma ingestão diária de 60g/dia de um suplemento de proteína de soja não alterou significativamente os níveis hormonais,⁵⁵ nem a concentração sérica de colesterol nem os níveis de agregação plaquetar.⁵⁶ O contraste de efeitos entre o homem e a mulher permanecem ainda por esclarecer completamente.

São necessários mais estudos neste campo que estão actualmente a produzir resultados sobre os efeitos biológicos em homens expostos a FE, sendo este um ponto de grande importância pelo facto de existir uma relação entre a contagem de espermatozóides e a exposição a um ambiente rico em estrogénios.⁵⁷

A pesquisa mais recente⁵⁸ permite concluir que o equol bloqueia a acção da diidrotestosterona (DHT) no homem, sendo esta hormona uma das principais envolvidas no cancro da próstata e na calvície devido ao efeito que a DHT tem sobre a pele. Estes resultados foram atingidos em estudos sobre ratos macho injectados com equol e que apresentaram redução do tamanho da próstata. Com a produção de DHT eliminada, graças à remoção dos testículos, observou-se um aumento do tamanho da próstata depois de administrada a DHT. Quando injectados apenas com equol não foi observado nenhum efeito, ao passo que a administração concomitante de equol e DHT não fez o equol surtir qualquer efeito a nível hormonal

mas impediu a DHT de actuar normalmente, ou seja, como estimulante do crescimento da próstata.

Apesar de constituir um ensaio em modelo animal, permite explicar, com base nestes resultados, o facto de os homens asiáticos, consumidores de grandes quantidades de soja em comparação com a população masculina ocidental, apresentarem em comum uma hiperplasia benigna prostática mas com a diferença de, raramente, evoluir para cancro prostático.

Acção dos fitoestrogénios sobre as crianças

Muito poucos estudos têm examinado os efeitos dos FE em crianças, sendo presentemente esta área particularmente controversa.^{59,60}

Os dados disponíveis⁶¹ permitem calcular que a exposição em crianças com 4 meses de idade alimentadas exclusivamente com alimentos à base de proteína de soja se situa entre 6 a 11 mg/kg peso corporal por dia. Este tipo de exposição é superior em ordem de magnitude à dose ingerida por adultos (< 1 mg/kg peso corporal por dia) com quantidades semelhantes de isoflavonas ingeridas (50mg/dia de proteína de soja).

A absorção de isoflavonas está demonstrada⁶² pelo aparecimento na urina de genisteína e daidzeína em crianças com a idade de 4 meses sujeitas a uma alimentação à base de soja, apesar das concentrações excretadas variarem muito.

Um facto a notar é que o metabolito final, equol, não está presente nem na urina nem no plasma, salientando a necessidade de um intestino plenamente desenvolvido para eficazmente se processar a biotransformação destes compostos. Apesar disto, existe maturidade fisiológica suficiente para que a ligação glucosídica seja hidrolisada e que as geninas, genisteína e daidzeína, sejam detectadas no plasma.

Nas crianças lactantes, quer alimentadas com leite de vaca quer com leite materno, é detectado equol no plasma,¹⁷ estando provado que o leite de vaca contém isoflavonas e que ocorre transferência materna para o leite de isoflavonas caso a mãe se alimente de soja. Apesar dos valores detectados variarem mais ou menos consoante o tipo de dieta contendo soja, são ainda de pouca importância quando comparadas com a dieta de soja fornecida às crianças.

A segurança dos alimentos baseados na soja para crianças tem sido uma questão pertinente devido à presença de FE e ao seu potencial para desencadear acções hormonais em períodos críticos do

desenvolvimento.

Faltam informações sobre os efeitos biológicos da exposição de crianças aos FE até à data, excepto num estudo já citado⁶² em que se estabelece uma relação benéfica entre o equilíbrio da síntese de colesterol com a taxa de excreção urinária de isoflavonas em crianças.

Há já largos anos que existem alimentos para crianças preparados a partir de soja e aparentemente não existe nenhuma prova que indique a existência de malefícios da exposição de crianças aos FE devido a este facto.

É plausível que pode ser a exposição ao longo de toda a vida a uma dieta rica em FE que explica a baixa incidência, epidemiologicamente comprovada, de doenças hormono-dependentes nas populações que consomem doses elevadas de soja e de outros alimentos à base de plantas.¹⁷

Toxicologia dos fitoestrogénios

Existem estudos realizados *in vitro*¹⁰ que indicam a genisteína como indutora na proliferação de células do cancro da mama na ausência de estradiol. Ocorrem em fêmeas de rato, sujeitas a uma ovariectomia total, após a ingestão de genisteína o aumento da proliferação de células tumorais na mama, não tendo sido este efeito observado em fêmeas saudáveis.⁶³

Apesar dos estudos laboratoriais poderem indicar, em alguns casos, a existência de contra-indicações ao uso de isoflavonas, nos estudos epidemiológicos não se encontraram efeitos adversos associados ao seu consumo. No entanto, uma vez que a actividade estrogénica destas moléculas tem sido comparada ao fármaco tamoxifeno, deverá ter-se em conta que o seu uso também pode aumentar o risco de se desenvolver cancro do endométrio.⁶⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem já diversos estudos publicados sobre FE, principalmente isoflavonas, que parecem apontar para a existência de uma acção benéfica destas substâncias na manutenção de um estado fisiológico óptimo na mulher pós-menopáusicas e no alívio de outras sintomatologias. Todavia, nenhum tratamento farmacológico pode substituir um estilo de vida saudável com a prática de exercício físico e alimentação cuidada com um aporte adequado de cálcio.

É necessário ter presente de que não se está perante um “remédio” milagroso, já que estes não existem em

lado nenhum e que a dieta influencia grandemente quem opte por aderir a um tratamento baseado nas isoflavonas da soja. O que se sabe actualmente provém de ensaios realizados em populações que usam a soja na sua dieta habitual e as comparações entre populações orientais e ocidentais poderão não ser tão lineares assim. É necessário contextualizar e enquadrar a forma como a alimentação pode influenciar uma e outra população em vez de se agrupar uma panóplia de substâncias naturais, com reconhecida actividade farmacológica, para as afecções mais comuns na mulher na fase da pós-menopausa, incluindo as isoflavonas, e atribuir-lhe propriedades benéficas contra as mais temidas doenças, como o cancro.

A qualidade e o tipo de alimentos ingeridos, contendo ou não soja, ditam o nível de absorção das isoflavonas, principalmente os mais ricos em hidratos de carbono, já que estes aumentam a fermentação intestinal e, conseqüentemente, aumentam os índices de absorção do metabolito equol.

Os FE, em geral, e as isoflavonas, em particular, são indubitavelmente muito prometedores e a grande esperança que os cientistas depositam nos FE reside nos efeitos que estes demonstraram, mais propriamente na redução da proliferação de tumores hormono-dependentes.

Contudo, é geralmente aceite por diversos autores que são necessários mais estudos para definir claramente qual o papel dos FE na saúde humana. Uma das lacunas mais evidentes é o escasso conhecimento dos valores que quantificam a ingestão com base em informações da dieta diária combinada com a determinação de concentrações nos alimentos destes compostos no sentido de calcular a real exposição para os humanos.

As isoflavonas e outros FE têm sido referenciados como uma alternativa terapêutica para a sintomatologia da pós-menopausa em algumas situações de contra-indicação para a THS, como o risco para o trombo-embolismo, eventuais riscos associados e efeitos adversos da THS ou simplesmente pela recusa em efectuar THS. Os dados que apoiam esta tendência são muitos e variados e é necessário muitas vezes um sentido crítico apurado para detectar quais os que realmente apresentam resultados válidos que corroborem ou não o efeito benéfico que as isoflavonas, ou os FE em geral, apresentam.

Questões como o tempo de duração da terapia, tipo de alimentação concomitante, tipo de população alvo

em estudo, quantidade de isoflavonas administrada entre outras, devem ser estabelecidas na análise dos muitos estudos sobre esta matéria que hoje existem. A resposta a estas questões é fundamental para estabelecer os parâmetros adequados à análise de cada caso e não induzir falsas conclusões em quem interpreta determinado estudo.

Apesar de tudo, as evidências dos benefícios destas substâncias bioactivas aplicadas em terapêutica são hoje mais consistentes do que propriamente as pistas para possíveis malefícios. Na busca da verdade sobre este facto é importante não perder a essência do que se procura, pois, provavelmente, os efeitos benéficos das isoflavonas *per se* não residem unicamente na administração destas de uma forma isolada mas sim integradas num contexto dietético diferente.

No entanto, e perante as formulações disponíveis no mercado é recomendável que se estabeleçam mecanismos eficientes de controlo de qualidade que permitam a padronização de extractos e o estabelecimento de limites de confiança aos consumidores.

Dado o actual interesse sobre as isoflavonas da soja é necessário o uso de ensaios rápidos, sensíveis e precisos para analisar as formas farmacêuticas já disponíveis no mercado. Estudos já realizados⁶⁵ confirmaram a dificuldade em prescrever as formulações à base de isoflavonas de soja pelo facto de não existir uma uniformidade qualitativa e quantitativa em isoflavonas nas formulações comercializadas.

Para os médicos a quem os doentes recorrem ou para os farmacêuticos a quem os doentes pedem conselhos na farmácia sobre estas formulações resta manterem-se bem informados sobre este assunto que está longe de apresentar resultados definitivos. ■

Bibliografia

1. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Potential Health benefits of dietary Phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological and mechanism of evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2223-2235.
2. Rose DP, Boyer AP, Winder EL. International comparison of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon, per capita fast consumption. *Cancer* 1986; 58: 2363-2371.
3. Loewe S, Lange F, Spohr E Uber. Weilich sexual hormone (thelytropine). *Biochem Zeitschr* 1927; 180:1-26.
4. Walz E. Isoflavon-und sapogenin-glycoside in soja hispania. *Justus Liebigs Ann Chem* 1931;489:118-155.
5. Bennetts HN, Underwood EJ, Shier FL. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. *Aust Vet J* 1946; 22: 2-12.
6. Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach S, et. al. The Relationships between Estrogen levels and Diet of Caucasian American and Oriental Immigrants women. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 945-953.
7. Lock M, Kaufert P, Gilbert P. Cultural construction of the menopausal syndrome: The Japanese case. *Maturitas* 1998; 10: 317-332.
8. Kelly G. Patent Application Number: PCT/AU93/000230, 1993.
9. Anderson JJB. & Garner SC. Phytoestrogens and Human function. *Nutr Today* 1997; 32: 232-239.
10. Campos MG. Principais Aspectos Farmacológicos dos Fármacos e Fito-Fármacos. (2002/2003). Curso da ANF: Plantas Mediciniais – Menopausa e Fitoterapia.
11. Brann et. al. Emerging diversities in the mechanism of action of steroid hormones. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol* 195; 52: 113-133.
12. Kaufman PB, Cseke LJ. *Natural Products from Plants.* (1999) CRC Press LLC. Chap. 2.6.8: 86-87.
13. Adlercreutz H, Mazur W. Phytoestrogens and western disease. *Ann. Med* 1997; 29:95-120.
14. Kao et. al., Molecular basis of the inhibition of human aromatase (estrogen synthetase) by flavone and isoflavone phytoestrogens: a site directed mutagenicity study. *Environ. Health Perspect* 1998; 106: 85-92.
15. S. Palacios. Fitoestrógenos. Pag. 24. Pub. Elsevier Science 2001, Espanha.
16. Verdrengh et. al. *Microbes Infect* 2004; 6(1) :86-92.
17. Setchell KD, Cassidy A. Dietary Isoflavones: Biological effects and relevance to Human health. *A J Nutr* 1999; 129: 758s-767s.
18. Safe SH. Environmental and dietary estrogens and Human Health: Is there a problem? *Environ. Health Perspect* 1995; 103: 346-351.
19. Adlercreutz H, et. al. Plasma concentrations of Phytoestrogens in Japanese men. *Lancet* 1993; 342: 1209-1210.
20. Setchell KDR, et. al. Non-steroidal estrogens of dietary origin : possible roles in hormone dependent disease. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 569-578.
21. Moll MCN, Montalban, E. B. Fitoestrógenos: Posibilidades Terapêuticas. *Revista de Fitoterapia* 2000; 1 (3): 165-180.
22. Ruiz Larrea et. al. Antioxidant activity of phytoestrogens isoflavones. *Free Radic. Res* 1997; 26: 63-70.
23. Akiyama T. et. al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem* 1987; 18: 2449-53.
24. Nagel SC, vom Saal FS, Welshons, WV. The effective free fraction of estradiol and xenoestrogens in human serum measured by whole cell uptake assays: physiology of delivery modifies estrogenic activity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217:300-309.
25. Descovich GC, Ceredi C, Gaddi A, et. al. Multicenter study of soybean protein diet for outpatient hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 1980; II: 709-712.
26. Anderson JW, Bryan MJ, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy-protein intake on serum lipids. *N Eng J Med* 1995; 333: 228-233.
27. Sirtori CR. Risks and Benefits of Soy Phytoestrogens in Cardiovascular Diseases, Cancer, Climateric Symptoms and Osteoporosis. *Drug Safety* 2001; 24 (9). 665-682.
28. Vigna GB. et. al. Plasma lipoproteins in soy-treated postmenopausal women: a double-blind, placebo controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10:315-322.
29. Dewell A, Hollenbeck CB, Bruce B. The effects of soy derived phytoestrogens on serum lipids and lipoproteins in moderately hipercholesterolemia postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:118-121.
30. Food and Drug Administration. Food labelling: health claims, soy protein and coronary artery disease, Fed. Regist. 1999; 64:57699-57733.
31. Fitzpatrick L. A. Soy isoflavones: Hope or Hype? *Maturitas* 44 Suppl. 2003. s21-s29.
32. Saman et. al. Flavonoid and Coronary heart disease: dietary perspectives. In *Flavonoids in Heart and Disease.* Ed. Rice-Evans C. & Packer L 1997;475-476.
33. Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 195-201.
34. Messina M, Barnes S. The role of Soy products in reducing the risk of Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1991; 83: 541-546.
35. Kolonel LN. Variability in diet and its relations to risk in ethnic and migrant

- groups. *Basic Life Sci.* 1988; 43: 129-135.
36. Lee HP, et. al. Dietary effects on breast cancer risk in Singapore. *Lancet* 1991; 337:1197-2000.
37. Yuan J-M, et. al. Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China. *Br J Cancer* 1995; 71:1353-1358.
38. Stephens FO. Breast Cancer: aetiological factors and associations (a possible protective role of Phytoestrogens). *Aust N Z Surg* 1997; 67: 755-760.
39. Zheng W, Dai Q, Custer LJ, et. al. Urinary excretion of isoflavonoids and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8: (1): 35-40.
40. Ingram D, et. al. Case control study of Phytoestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997;350: 990-994.
41. Stemmermann GN, et. al. Breast Cancer in women of Japanese and Caucasian ancestry in Hawaii *Cancer* 1985; 56: 206-206.
42. Setchell KD, Phytoestrogens: the biochemistry, physiology and implications for Human health of Soy Isoflavones. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (suppl): 1333s-1346s.
43. Bingham SA, et. al. *Eur. J. Cancer Prevention* 1996; 5: 157.
44. Bingham S. Natural and anthropogenic environmental oestrogens: the scientific basis for risk assessment. *Dietary Phyto-oestrogens and Cancer. Pure & Appl. Chem* 1998 ; 70 (9) : 1777-1783.
45. Guo et. al. *Journal of Nutrition* 2004 ; 134(1) : 179-182.
46. Draper C, et. al. Phytoestrogens reduce bone loss and bone reabsorption in oophorectomized rats. *J. Nutr* 1997 ;127:1795-1799.
47. Cheng S, et. al. Stimulation of Human osteoblasts differentiation and function by Ipriflavone and its metabolites. *Calcif. Tissue Int* 1994;55: 356-362.
48. Brandi ML. New treatment strategies: Ipriflavone, strontium, vitamin D metabolites and analogs. *Am. J. Med.* 95: 69s-74s.
49. Anderson JJ, Ambrose, W. W. & Garner, S. C. Orally dosed Genistein from Soy and prevention of cancellous bone loss in two ovariectomized rat models. *J Nutr* 1995; 125: 799 (abs).
50. Arjmandi et. al. Dietary Soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of Osteoporosis. *J Nutr* 1996;126: 161.167.
51. Wangen KE, Duncan AM, Merz-Demlow BE, et. al. Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in pre-menopausal and post-menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3043-3048.
52. Tobais JH, et. al. A Comparison of bone mineral density between Caucasian, Asian and Afro-Caribbean women. *Clin. Sci. (Lond.)* 1994; 87: 587-591.
53. Shultz TD, et. al. Effect of short term flax-seed consumption on lignan and sex hormone metabolism in men. *Nutr Res* 1991; 11:1089-1100.
54. Morton MS, Chan PSF, Chang C, Blacklock N, Matos Ferreira A, Abranches Monteiro L, Correia R, Loyd S. & Griffiths K. (1997) Lignans and Isoflavonoids in Plasma and Prostatic fluid in men: Samples from Portugal, Hong Kong, and the UK. *Prostate* 32: 122-128.
55. Cassidy A, et. al. (1998) Hormonal effects of phytoestrogens in post menopausal women and middle aged men. *Am J Clin Nutr* 68: 1531s Abs.
56. Gooderhan M, et. al. A soy protein isolate rich in Genistein and Daidzein and its effects on plasma isoflavone concentrations, platelet aggregation blood lipids and fatty acid composition of plasma phospholipids in normal men. *J Nutr* 126: 2000-2006.
57. Sharpe RM. & Skakkebaek, N. E. Are estrogens involved in falling sperm count and disorders in the male reproductive tract? *Lancet* 1993;341:1392-1395.
58. Lund et. al. *Biol Reprod* 2004; 70 : 1188-1195.
59. Essex C. Phytoestrogens and Soy based formula. *Br Med J* 1996;333:507.
60. Irvine C, et. al. (1995). The Potential adverse effects of soy bean isoflavones in infant feeding. *N.Z. Med. J.* 108: 208-209.
61. Setchell KDR, Nechemias-Zimmer L, Cai J, Heubi JE. Exposure of infants to phytoestrogens from soy infant formulas. *Lancet* 1997;350: 23-27.
62. Cruz et. al. Effects of infant nutrition on cholesterol synthesis rates. *Pediatr Res* 35: 135-140.
63. Martin et. al. Phytoestrogen interaction with estrogen receptors in human cancer cells. *Endocrinology* 1978; 103 (5) 1860-1867.
64. Principles of Herbal Pharmacology 54-56.
65. Campos MG, Matos MP, Cepeda M, Farinha A. Comparative analysis of isoflavones of Glycine spp in tablets used for natural Post-Menopausal Hormone-Replacement Therapy. *Bull. Groupe Polyphenols* 2002;21(vol. II): 325-326.