



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

**A soja (*Glycine max (L.) Merril*) como alimento funcional auxiliar na prevenção do  
câncer de mama**

**Mauricio Casado**

**Porto Alegre, dezembro de 2010**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

**A soja (*Glycine max (L.) Merril*) como alimento funcional auxiliar na prevenção do  
câncer de mama**

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia  
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
como requisito parcial para obtenção do grau  
de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Professor Plinho Francisco Hertz

**MAURICIO CASADO**

**Porto Alegre, dezembro de 2010**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

**A soja (*Glycine max (L.) Merril*) como alimento funcional auxiliar na prevenção do  
câncer de mama**

**Mauricio Casado**

Aprovado em        /        / 2010

**BANCA EXAMINADORA**

---

Plinho Francisco Hertz

Orientador

Doutor em Ciência dos Alimentos

---

Simone Hickmann Flôres

Doutora em Engenharia de Alimentos

---

Fernanda De Costa

Mestre em Ciências Farmacêuticas

## SUMÁRIO

RESUMO/ABSTRACT.....	5
1. INTRODUÇÃO.....	6
2. ALIMENTOS FUNCIONAIS.....	8
3. CÂNCER DE MAMA.....	10
4. A SOJA: ORIGEM E IMPORTÂNCIA.....	12
4.1. A soja como alimento funcional.....	13
4.2. Isoflavonas: conceito e fonte alimentar.....	14
4.3. A soja na prevenção do câncer de mama.....	16
4.4. Mecanismo de ação das isoflavonas.....	19
4.5. Absorção, metabolismo e biodisponibilidade.....	22
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
REFERÊNCIAS.....	26

## RESUMO

Os alimentos funcionais foram relatados como sendo todos os alimentos ou bebidas que, consumidos na alimentação cotidiana, podem trazer benefícios fisiológicos específicos, graças à presença de ingredientes fisiologicamente saudáveis. Os tumores mamários destacam-se entre as neoplasias mais frequentes em humanos. O crescimento desses tumores é influenciado por estrógenos, cuja função é a indução de mitoses em células iniciadas. O consumo da soja tem aumentado nos últimos tempos no ocidente devido a sua importância como alimento funcional. As principais isoflavonas encontradas na soja e seus derivados são: daidzeína, genisteína e gliciteína, sendo apresentadas em várias formas de conjugados glicosídicos, dependendo da extensão do processamento ou fermentação. A soja é muito investigada em relação ao câncer de mama por ser rica em isoflavonas, tidas como agentes anticarcinogênicos. O mecanismo anticâncer das isoflavonas parece não ocorrer exclusivamente via receptor estrogênico. Estudos *in vitro* têm revelado que numerosos mecanismos podem estar envolvidos. Embora resultados convincentes expliquem o potencial dos fitoesteróides contra doenças hormônio-dependentes, o uso em dietas ricas nestas substâncias está ainda em estágio precoce. Por isso, pesquisas nesta área devem ser estimuladas a obter um melhor entendimento sobre os mecanismos de ação de determinados alimentos funcionais.

## ABSTRACT

Functional foods have been reported as being all foods or beverages consumed in the daily diet, that can bring specific physiological benefits, due to the presence of physiologically healthy ingredients. The mammary tumors stand out among the most frequent malignancies in humans. The growth of tumors is influenced by estrogens, whose function is to induce mitosis in initiated cells. Soybean consumption has increased recently in the western countries due to its importance as functional food. The main isoflavones found in soy and its derivatives are daidzein, genistein and glycitein, presented in various forms of glycosidic conjugates, depending on the extent of processing and fermentation. Soybeans are much investigated in relation to breast cancer to be rich in isoflavones, believed to be anticarcinogenic agents. The mechanism anticancer of isoflavones seems not to occur exclusively by estrogen receptor. *In vitro* studies have revealed that numerous mechanisms may be involved. While convincing results explain the potential of phytosteroids against hormone-dependent diseases, their use in diets rich in these substances is still in its early stages. Therefore, research in this area should be encouraged to obtain a better understanding of the mechanisms of action of certain functional foods.

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama feminino emerge como uma doença de importância cada vez maior em todas as partes do mundo, por sua frequência elevada e, principalmente, pela dimensão do problema, enfatizando a situação atual de morbidade e mortalidade da doença (ANELLI *et al.*, 1996; INCA, 2000; INCA, 2003).

O binômio dieta-saúde representa um novo paradigma no estudo dos alimentos (KUCUK, 2002). Neste contexto, surge a compreensão de que a alimentação adequada exerce um papel além do que fornecer energia e nutrientes essenciais, enfatizando também a importância dos constituintes não-nutrientes, que em associação, são identificados pela promoção de efeitos fisiológicos benéficos, podendo prevenir ou retardar doenças tais como as cardiovasculares, câncer, infecções intestinais, obesidade, dentre outras (BIDLACK e WANG, 1999; BORGES, 2000).

Considerando os compostos fitoquímicos relacionados à neoplasia mamária, os fitoestrógenos, que são compostos fenólicos heterocíclicos similares aos estrogênios naturais e sintéticos com propriedades tanto estrogênicas quanto antiestrogênicas são os mais amplamente investigados (GERBER, 1998; BIRT, 1999).

As isoflavonas genistéina e daidzeína, obtidas da soja (*Glycine max (L.) Merrill*) e de seus produtos, são as principais formas biologicamente ativas deste fitoestrógeno. Pesquisas experimentais e epidemiológicas sugerem a hipótese de que as isoflavonas exercem um papel protetor no desenvolvimento de tumores mamários (MESSINA, 1999), em especial entre a população asiática (LU e ANDERSON, 1998).

O mecanismo anticâncer das isoflavonas parece não ocorrer exclusivamente via receptor estrogênico. Estudos *in vitro* têm revelado que numerosos mecanismos podem estar envolvidos (REN *et al.*, 2001).

Considerando-se a relevância do tema, este estudo teve como objetivo principal investigar na literatura a soja como alimento funcional auxiliar na prevenção de câncer de mama, assim como analisar a utilização desta, descrever seus principais mecanismos de ação e metabolismo.

## 2. ALIMENTOS FUNCIONAIS

Os alimentos funcionais foram relatados por CÂNDIDO e CAMPOS (2005) como sendo 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) salientam 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).

Conforme ANJO (2004), os esquimós têm baixo índice de problemas cardíacos por terem alimentação baseada em peixes e produtos do mar ricos em ácidos graxos poliinsaturados das famílias ômega 3 e 6, e os orientais apresentam baixa incidência de câncer de mama devido ao consumo de soja. 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.

A “dieta ocidental”, caracterizada por alimentos altamente calóricos e ricos em proteína e gordura animal, em alguns casos associada a um estilo de vida sedentário, pode aumentar o risco de câncer de mama (WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO, 2003). Já a “dieta mediterrânea” é geralmente caracterizada por freqüente consumo de vegetais, frutas e peixes e reduzido consumo de outros tipos de carne, queijo e laticínios, o que reflete de forma favorável na redução do risco de câncer (LA VECCHIA e BOSETTI, 2006). Em estudo recente, a dieta mediterrânea foi relacionada como fator de proteção para o câncer de mama (MURTAUGH *et al.*, 2008).



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.

### 3. CÂNCER DE MAMA

Devido às alterações 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, algumas mulheres recorrem à terapia de reposição hormonal, TRH, na busca aos alívios dos sintomas indesejados, entretanto 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 e de tromboembolismo venoso (VIGETA e BRETAS, 2004).

Os tumores mamários, como o adenocarcinoma mamário, destacam-se entre as neoplasias mais freqüentes em humanos. O crescimento desses tumores é influenciado por estrógenos, cuja função é a indução de mitoses em células iniciadas (EHRlich e APLANT, 1905; LEE, *et al.*, 2001).

O câncer de mama representa a segunda neoplasia maligna mais incidente do mundo, excetuando pelo câncer de pele não melanoma, (WHO, 2003) e figura como a mais comum entre as mulheres (MC PHERSON *et al.*, 2000; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER-IARC, 2002).

No Brasil, o câncer de mama figura como o mais freqüente tipo de neoplasia em incidência e mortalidade, entre mulheres (INCA, 2003). A prevenção, assim como o controle desta doença, é de grande relevância, representando um importante problema de saúde pública (INCA, 2000).

Estudos citam aumento da incidência da neoplasia entre mulheres que migram de locais de baixa para alta incidência (PARK, 2001; KEY *et al.*, 2004; PARKIN *et al.*, 2005). Mesmo considerando a importância da genética no surgimento do câncer de mama, fatores relativos ao estilo de vida também são relevantes (FORSHEE *et al.*, 2003).

Dentre os fatores relacionados ao estilo de vida, está a dieta, cujo interesse da associação com o câncer emergiu na década de 70 (WILLET, 2001). GERBER *et al.* (2003) relatam que o desenvolvimento do câncer de mama pode ser causado ou facilitado por fatores dietéticos, que segundo KEY *et al.*, (2002) representam cerca de 30% das causas de câncer, sendo somente superado pelo tabaco, como fator de risco prevenível. Uma dieta inadequada pode atuar como fator de risco (MC PHERSON *et al.*, 2000; PARKIN *et al.*, 2005).

Dados epidemiológicos e experimentais, que demonstram uma associação entre dieta e risco de câncer, destacam certos componentes que têm uma função quimiopreventiva, como alguns alimentos funcionais, em especial no câncer de mama (GREENWALD, 2002; KUCUK, 2002)

Estudos indicam que o consumo de carne vermelha é um dos fatores de risco para o câncer de mama, independente da forma de preparo (DAI *et al.*, 2002; LIMA, 2004). Entretanto, dietas ricas em vegetais e frutas têm efeito inverso, mas o mecanismo pelo qual os alimentos atuam ainda não está totalmente esclarecido (WHO, 2003).

As modificações do risco por fatores dietéticos podem ocorrer em diferentes estágios da neoplasia, reduzindo o efeito de carcinógenos ambientais, protegendo contra danos no DNA e promovendo ou inibindo a progressão da doença (WORLD CANCER RESEARCH FUND-WCRF, 1997).

Assim, a partir de um melhor conhecimento da relação dos alimentos e nutrientes com a neoplasia, modificações dietéticas podem atuar na prevenção da doença (KEY *et al.*, 2004).

Estimativas 2010	Brasil - Novos casos
Câncer (geral / homens e mulheres)	489.270
<b>Câncer na mulher</b>	
1º Câncer de mama	49.240
2º Colo do útero	18.430
3º Cólon e reto	14.800
<b>Câncer no homem</b>	
1º Próstata	52.350
2º Traqueia, brônquio e pulmão	17.800
3º Estômago	13.820

Figura 1 - Estimativa de novos casos de câncer em 2010 (INCA, 2010)

#### 4. A SOJA: ORIGEM E IMPORTÂNCIA

A população da Ásia oriental consome soja há mais de 2000 anos, na forma de alimentos tradicionais, tais como nimame (soja integral cozida), edaname (soja verde e fresca), extrato hidrossolúvel de soja, tofu, kori-tofu (tofu desidratado à frio), abura-age (tofu frito), sufu ou tofu-yo (tofu fermentado), molho de soja ou shoyu, misso, natto e tempeh (FUKUSHIMA e HASHIMOTO, 1980).

Nos países orientais, estes produtos têm um importante papel nutricional como fonte de proteínas na dieta da população. Por outro lado, nos países ocidentais, como o Brasil, por exemplo, a soja começou a ser cultivada no final do século XIX (BRANDÃO *et al.* 2006) e a despertar a atenção a partir da década de 60, como fonte de proteínas de alta qualidade (FUKUSHIMA 2001). O processamento da soja e sua difusão por meio de produtos de consumo cada vez mais práticos acompanham as tendências internacionais, visando atingir segmentos de maior renda, mais preocupados com aspectos ligados à saúde (ROSA *et al.*, 2009)

A soja pertence à família Fabaceae, que também possui entre outras, o feijão, a vagem e a fava (ROESSING, 1995).

Em média, a composição protéica da soja é de 40%, além de conter carboidratos, ácidos graxos, vitaminas, cálcio, fósforo, ferro (WOLF e COWAN, 1971) e produtos secundários, como as isoflavonas (MACIEL *et al.* 2002).

A concentração de isoflavonas na soja e em seus derivados depende de inúmeros fatores, incluindo o tipo de alimento (WANG e MURPHY, 1994a), a variedade da soja, o ano de colheita e a localização geográfica do cultivo (WANG e MURPHY, 1994b).

#### 4.1. A soja como alimento funcional

Somente nos últimos anos os ocidentais passaram a considerar a soja como alimento funcional. Alguns autores observam que é possível afirmar que os produtos da espécie são capazes de exercer efeitos fisiológicos teoricamente relacionados ao decréscimo de 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 (SILVA *et al.*, 2009).

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

Além de ação contra tumores pediátricos, os produtos de soja são ativos contra a peroxidação lipídica por apresentarem atividade antioxidante (SCHWEIGERER *et al.*, 1992).

MESSINA *et al.*, (1994) relacionaram o consumo de soja com redução da ocorrência de câncer. HASLER (1998) e ESTEVES e MONTEIRO (2001) asseguram que as características químicas e nutricionais classificam a soja como um alimento funcional, pois além da qualidade de sua proteína, estudos comprovam que a soja pode ser utilizada de forma preventiva e terapêutica no tratamento de doenças cardiovasculares, câncer, osteoporose, diabetes mellitus e sintomas da menopausa.

CHAMBÔ FILHO *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 o estudo permanece sem conclusões definitivas.

ALBERTAZZI *et al.*, (1998) relataram que os efeitos negativos da terapia de reposição hormonal têm provocado a busca por formas naturais de tratamento em algumas mulheres, sem os efeitos colaterais da TRH. Uma alternativa é o uso de soja, que age como antioxidantes, antiinflamatórios, antimicrobianos, entre outras atividades biológicas, tornando os produtos que os contêm um alimento funcional ou nutracêutico (AGUIAR, 2005).

MATOS *et al.*, (2005) observam que as isoflavonas presentes na soja possuem efeitos semelhantes aos hormônios humanos, como exemplo: redução de doenças coronárias,

retardamento da manifestação de arteriosclerose, efeitos benéficos na hipercolesterolemia, proteção contra câncer e da melhoria da atividade hormonal.

Estudos epidemiológicos demonstram que nas populações que consomem dietas ricas em soja e seus produtos, a incidência de determinados tipos de câncer como de 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).

DE KLEIJN *et al.*, (2001) citaram estudos que estimam o consumo de isoflavonas por mulheres asiáticas na pós-menopausa de 25-40 mg/dia, enquanto as americanas consomem menos de 1 mg/dia.

A população brasileira tradicionalmente não consome soja. O óleo de soja, que apresenta contribuição efetiva na dieta brasileira, não contém isoflavonas. Desta forma, o desenvolvimento de produtos enriquecidos com derivados de soja seria uma alternativa para aumentar a presença dessas substâncias na dieta (BEDANI e ROSSI, 2005).

#### 4.2. Isoflavonas: conceito e fonte alimentar

Com estrutura química análoga a do estradiol, os fitoestrógenos são compostos de ocorrência natural em plantas. (ANDERSON *et al.*, 1999), sendo divididos em três categorias principais: isoflavonas, lignanas (precursores e naturais), e coumestanos (KNIGHT e EDEN, 1995).

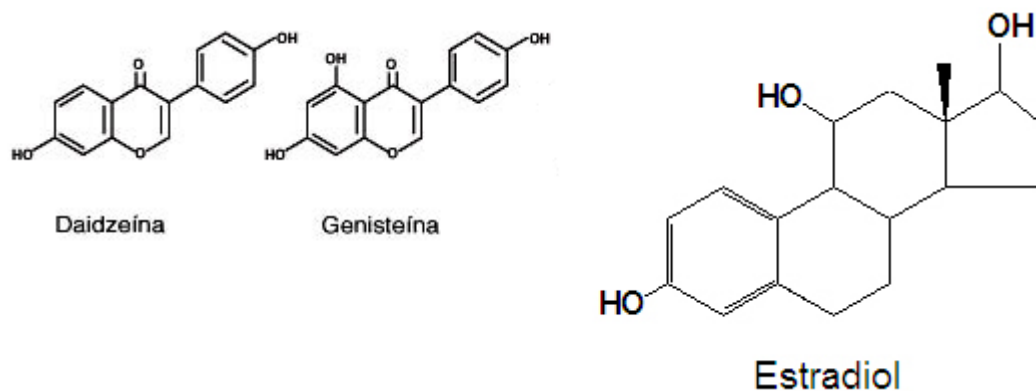


Figura 2 – Semelhança entre daidzeína, genisteína e estradiol.

As isoflavonas são as formas mais comuns de fitoestrógenos (THAM *et al.*, 1998). Compostos difenólicos pertencentes a uma subfamília dos flavonóides, as isoflavonas são encontrados em maior quantidade na soja (*Glycine max*) e em produtos a base de soja, embora estejam presentes em outros tipos de leguminosas (REINLI e BLOCK, 1996).

As principais isoflavonas encontradas na soja e seus derivados são: daidzeína, genisteína e gliciteína, sendo apresentadas em várias formas de conjugados glicosídicos, dependendo da extensão do processamento ou fermentação (ESTEVES e MONTEIRO, 2001; NAHÁS *et al.*, 2003).

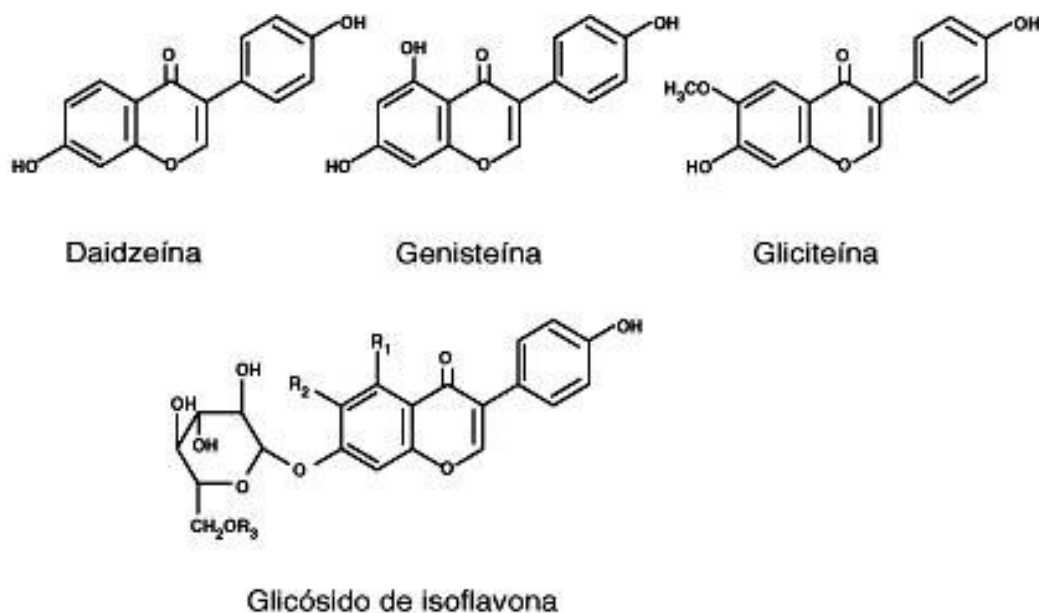


Figura 3 – Estruturas das principais isoflavonas da soja.

Foi determinado que 97 a 98% do conteúdo total de isoflavonas em soja encontram-se na forma esterificada. No entanto, verifica-se a predominância das agliconas em relação às formas conjugadas em produtos fermentados de soja, como miso, tempeh e pasta de soja (WANG e MURPHY, 1994b).

Conforme 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.

Segundo CARRÃO-PANIZZI *et al.* (1998), apesar das pesquisas validarem o uso das isoflavonas, a variação de seus teores nos alimentos pode tornar insegura a recomendação. Fatores como locais de plantio, clima e disponibilidade de água provocam variação entre os conteúdos ou teores destes compostos. A composição de isoflavonas, especificamente em

soja, conforme GENOVESE e LAJOLO (2001), também está relacionada à variedade, condições de cultivo, condições de processamento da soja, ou ainda, a metodologia de análise. Embora estudos realizados *in vivo* e *in vitro* fornecerem resultados convincentes que explicam o potencial dos fitoesteróides contra doenças hormônios-dependentes, o uso em dietas ricas nestas substâncias está ainda em estágio precoce.

As condições de processamento da soja podem provocar alterações no teor total e no perfil das isoflavonas presentes. NAKAMURA *et al.*, (2000) determinaram os níveis de isoflavonóides em onze tipos de soja e doze tipos de alimentos processados. O conteúdo mais alto de isoflavonas foi verificado no kinako (pó de soja tostado) e o mais baixo no molho de soja. O conteúdo e a composição de isoflavonóides nos onze tipos de soja variaram de acordo com a espécie e o país de origem e nos alimentos processados de acordo com o método de manufatura ou ingredientes.

ROSSI *et al.*, (2002) quantificaram as isoflavonas nas diversas etapas do processamento de “iogurte” de soja fermentado com *Enterococcus faecium* e *Lactobacillus jugurti*. Foi demonstrado que o processamento causou redução de 92% no teor total de isoflavonas em relação ao grão *in natura*.

Segundo a ANVISA, pesquisas advertem que grande parte dos produtos derivados da soja desenvolvidos pelas indústrias apresenta isoflavonas em formas e quantidades variáveis, dificultando a padronização da concentração de isoflavonas presente nestes produtos, sugerindo assim a falta de controle efetivo da matéria-prima (MORAES e COLLA, 2006).

### **4.3. A soja na prevenção do câncer de mama**

A soja é muito investigada em relação ao câncer de mama por ser rica em isoflavonas, tidas como agentes anticarcinogênicos. O consumo de produtos a base de soja, durante a adolescência foi fator de proteção em relação a esta neoplasia (SHU *et al.*, 2001).

Conforme WU *et al.*, 2008, há uma tendência significativa de risco reduzido de câncer de mama com o aumento da ingestão de alimentos a base de soja. Evidências epidemiológicas mostram que, entre as mulheres asiáticas, o maior consumo de soja está associado com uma redução de quase um terço do risco desta neoplasia.



Estudos epidemiológicos sugerem que dieta rica em isoflavonas, como a dos países asiáticos, propicia na proteção contra várias formas de câncer, particularmente aqueles que são hormônios-dependentes, como o câncer de mama (ADLERCREUTZ *et al.*, 2000; TROCK *et al.*, 2006). No entanto, a população asiática que emigrou para países do ocidente e adotou seus hábitos alimentares apresentou risco maior de câncer de mama e outros cânceres hormônios-dependentes comparados com a população do país de origem (LU *et al.*, 2000).

LEE *et al.*, (1991) mostraram, num estudo com mulheres na pós menopausa em Singapura, correlação inversa entre o consumo de proteína de soja e de produtos a base de soja com o risco de câncer de mama

Nos produtos derivados da soja, a concentração da genisteína é de 1,0 a 2,0 mg/g (BARNES *et al.*, 1995). Em estudos envolvendo tumores, cujo crescimento é influenciado por hormônios, como o de mama, a genisteína apresentou importante efeito quimiopreventivo (THIS *et al.*, 2001). WEI *et al.*, (1995) citam que as populações orientais com baixa incidência de câncer de mama, 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.

Em experimentos com animais, 55 estudos investigaram os efeitos das isoflavonas sobre o câncer de mama. Na maioria, a incidência de tumores não foi afetada (ALLRED *et al.*, 2001a). No estudo de LAMARTINIERE (2000), a multiplicação do tumor foi reduzida em 25-50%. Em outro estudo, a administração de genisteína para ratos com 21 dias de idade durante alguns dias inibiu em mais de 50% o câncer de mama induzido por dimetilbenzantraceno (DMBA) (APPLET e REICKS, 1999). No entanto, em estudo utilizando a indução biológica do câncer em ratos imunodeficientes, a genisteína estimulou o desenvolvimento de tumor de mama (ALLRED *et al.*, 2001b). Nos primeiros estudos, a genisteína foi administrada durante o período neonatal ou na pré-puberdade em altas concentrações (LAMARTINIERE *et al.*, 1995; MURRIL *et al.*, 1996) e nos últimos, quantidades fisiológicas foram dadas antes dos 21 dias de idade.

Tais estudos mostraram que a genisteína na dieta pode proteger os ratos contra o desenvolvimento do câncer de mama induzido por DMBA. Esses resultados assemelham-se a dois estudos de caso que registraram que a ingestão de alimentos de soja ricos em isoflavonas na adolescência está associada com a redução do risco de câncer de mama na vida adulta (SHU *et al.*, 2001; WU *et al.*, 2002). Adicionalmente, HILAKIVI-CLARKE *et al.*, (2010)

citam que efeito preventivo das isoflavonas pode se originar a partir do consumo de soja no início da vida.

Sabe-se que, em células tumorais, a apoptose ou morte celular programada geneticamente é atrasada e que a concentração do estrogênio é responsável pelo crescimento tumoral (CUEVAS e SIRBASKU, 2000; SUH, 2003).

Assim, o uso do estrogênio em terapias de reposição hormonal passou a ser questionado. Um grande avanço nessa área foi à obtenção de um componente natural da soja: a genisteína, uma isoflavona agonista do estrogênio, que passou a ser utilizada em terapias de reposição hormonal com sucesso, sem apresentar os efeitos colaterais associados ao estrogênio (MESSINA *et al.*, 1994).

Estudos clínicos têm indicado uma forte associação entre a ingestão de alimentos derivados de soja e a diminuição do risco de morte ou recorrência de câncer em portadores de câncer de mama (SHU *et al.*, 2009).

Acredita-se que a densidade do tecido mamário constitua indicador para o risco de câncer de mama e que a produção de fluido mamário fora do período de lactação seja fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. PETRAKIS *et al.*, (1996) mostraram que o consumo de 40 g de proteína de soja (contendo isoflavonas) por vários meses aumentou a produção de fluido mamário e o número de células anormais. No entanto, ATKINSON e BINGHAM (2002) demonstraram que a suplementação com soja diminuiu a densidade da mama, enquanto o tratamento com estrógeno provocou seu aumento. Nota-se que há incertezas quanto ao efeito benéfico da soja em relação ao câncer de mama, desta forma novos estudos devem ser realizados para confirmar esses resultados (MESSINA e LOPRINZI, 2001).

Porém, os resultados acerca do efeito protetor das isoflavonas no câncer de mama são contraditórios, e existem algumas evidências de que a genisteína e a daidzeína favorecem a tumorigênese mamária, e *in vitro* antagonizam o efeito anticarcinogênico do tamoxifeno, quando em baixas concentrações (DE LEMOS, 2001).

Diante das exposições acima, é necessário avaliar o efeito do consumo de alimentos fontes de isoflavonas como terapêutica, em virtude dos seus possíveis efeitos adversos, obtidos especialmente em relatos experimentais com baixas concentrações destas. Por isso, estudos complementares devem ser estimulados (BARNES, 1997). Além disso, dados recentes não suportam a utilização de suplementação com isoflavonas (GERBER *et. al*, 2003).

As perspectivas futuras apontam para a recomendação de um plano dietético específico, destacando a importância dos compostos quimiopreventivos, ou seja, biologicamente ativos, presentes nos vegetais, que atuam na probabilidade de reduzir o número de casos novos e de reincidência da doença. São necessários estudos clínicos randomizados que possam contribuir significativamente para o entendimento dos mecanismos envolvidos na quimioprevenção do câncer de mama através dos compostos dietéticos (GREENWALD, 2002; HEBERT *et al.*, 2001; ROCK e DEMARK-WAHNEFRIED, 2002).

#### 4.4. Mecanismo de ação das isoflavonas

Um possível mecanismo de ação geral das isoflavonas inclui efeitos estrogênicos e antiestrogênicos, regulação da atividade de proteínas (especialmente das tirosinas quinases), 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).

As isoflavonas inibem a produção de oxigênio reativo, que está envolvido na formação de radicais livres, demonstrando seu efeito antioxidante. (WEI *et al.*, 1995). Além disso, foi reportado que a atividade antioxidante de isoflavonas agliconas foram superiores àquelas de glicosiladas (ONOZAWA *et al.*, 1998).

As isoflavonas glicosiladas podem ser transformadas, por processos enzimáticos, em agliconas como daidzeína e genisteína, cujas atividades antioxidantes têm sido superiores às das formas glicosiladas (PARK *et al.* 2001). Muitos trabalhos reportaram que os fatores que influenciam na atividade antioxidante de flavonóides seriam a ausência de ligações duplas nas posições 2 e 3, bem como na posição 4-oxo do núcleo da isoflavona. No entanto, a posição das hidroxilas na estrutura do flavonóide seria a maior responsável pela capacidade de sequestrar radicais livres (CUPPETT *et al.*, 1997; PIETTA, 2000).

ESAKI *et al.*, (1999) afirmaram que um complexo antioxidante (6-hidroxdaidzeína, 8-hidroxdaidzeína e 8-hidroxi-genisteína) foi isolado de grãos de soja fermentada com *Aspergillus saitoi* e *Aspergillus oryzae*. Estas isoflavonas, as quais possuem uma estrutura *o*-dihidroxil entre as posições 7 e 8 ou posições 7 e 6, foram obtidas de daidzeína e genisteína, respectivamente, por reação de hidroxilação durante o processo fermentativo. De forma

similar, GYÖRGY *et al.*, (1964) identificaram uma isoflavona trihidroxilada (6,7,4'-trihidroxiisoflavona) em "tempeh", que apresentava significativa atividade antioxidante.

Inibidores de tirosina quinase (tais como a genisteína) podem apresentar efeitos benéficos no tratamento do câncer (BARNES, 1998; SKIBOLA e SMITH, 2000; TAYLOR *et al.*, 2009). Contudo, em várias células de superfície, a genisteína não alterou a fosforilação do receptor para o fator de crescimento epidérmico (EGF) ou substratos da tirosina quinase (BARNES *et al.*, 2000).

As isoflavonas ainda interferem na ação da S6-quinase ribossomal, fosfoinositídeo 3-quinase (PI 3-quinase) e proteína quinase C (PKC), enzimas ligadas ao ciclo, diferenciação e proliferação das células (GAMET-PAYRASTRE *et al.*, 1999). Genisteína (produzida da hidrólise enzimática de genistina), em particular, é um potente inibidor da tirosina quinase. A inibição destas enzimas resultaria na proteção contra diversos cânceres do intestino, próstata e mama (MATSUDA *et al.*, 1994).

Para ZAVA e DUWE (1997), a genisteína 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.

O mecanismo pelo qual as isoflavonas podem diminuir o risco de câncer de mama afeta os níveis de hormônios sexuais endógenos e o ciclo menstrual (BEDANI e ROSSI, 2005). LU *et al.*, (2000) mostraram que o consumo diário de dieta a base de soja (113-207 mg/dia) por mulheres reduz os níveis circulatórios de 17  $\beta$ -estradiol em 25% e de progesterona em 45% comparados com os níveis da dieta controle.

Acredita-se que a genisteína reduz os níveis de hormônio ovariano circulante em mulheres na pré-menopausa. A diminuição dos níveis desses hormônios é capaz de reduzir a proliferação das células da mama e de reduzir o risco de câncer de mama (MAZZUR e ADLERCREUTZ, 1998)

De acordo com MESSINA e ERDMAN (1995), as isoflavonas da soja podem agir ligando-se aos receptores de estrógeno e, dependendo do nível de hormônios sexuais, exercem 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).

Enquanto as isoflavonas ligam-se com maior afinidade aos receptores estrogênicos do tipo  $\beta$  (ER $\beta$ ), encontrados nos ossos, os estrógenos apresentam maior afinidade pelos receptores ER $\alpha$ , encontrados na mama e útero (KUIPER *et al.*, 1998).

Outro mecanismo anticâncer das isoflavonas pode envolver a inibição da 3  $\beta$ -hidroxiesteróide-dehidrogenase, da 17  $\beta$ -hidroxiesteróide-dehidrogenase, da 5 $\alpha$ -reductase e da aromatase que afetam os níveis de hormônio esteróides ativos (KRAZEINSEN *et al.*, 2001; ADLERCREUTZ *et al.*, 2002). Além disso, as isoflavonas podem inibir a atividade DNA topoisomerase I e II que causam danos ao DNA (SALTI *et al.*, 2000; TAYLOR *et al.*, 2009). A genisteína tem induzido regulação positiva da proteína p53 (YE *et al.*, 2001), que desempenha importante papel na supressão de tumores (ZEIMERT *et al.*, 2000). Foi sugerido que a genisteína pode inibir o crescimento celular pelo aumento da expressão e produção do fator de crescimento transformador (TGF)  $\beta$ 1 (KIM *et al.*, 1998).

Em uma das pesquisas mais importantes no tratamento do câncer de mama envolvendo inibidores de angiogênese, estudos mostraram que a genisteína é capaz de bloquear esse processo (ZHOU *et al.*, 1998; ZHOU *et al.*, 1999). A produção de equol (isoflavona produzida na digestão da soja) no intestino parece estar associada ao baixo risco de câncer de mama (MESSINA e LOPRINZI, 2001), sendo mais alta em indivíduos cuja dieta é rica em carboidratos, fibra, proteína vegetal e pobre em gordura (ROWLAND *et al.*, 2000).

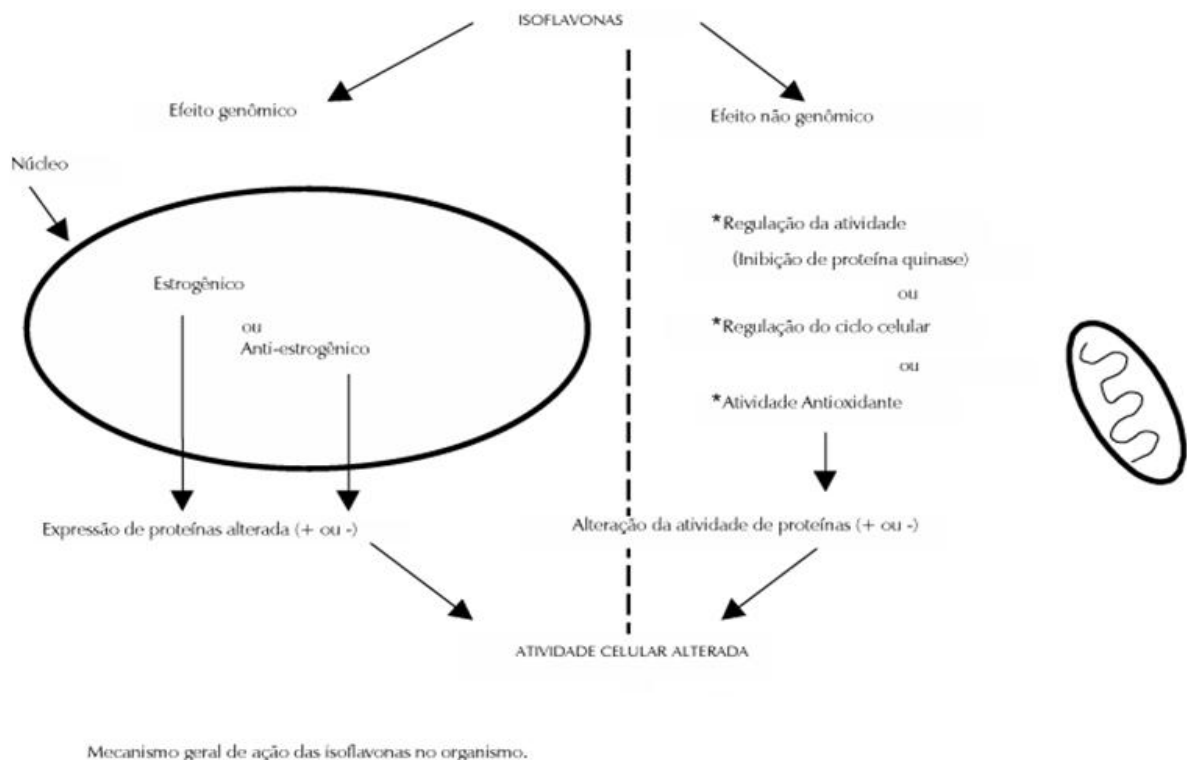


Figura 3 – Mecanismo de ação das isoflavonas.

#### 4.5. Absorção, metabolismo e biodisponibilidade

Após a ingestão, as formas conjugadas das isoflavonas, genistina e/ou daidzina, são hidrolisadas pelas  $\beta$ -glicosidases de bactérias intestinais, liberando as principais agliconas, daidzeína e genisteína (SETCHELL, 1998).

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 desta forma, exercer efeito quimiopreventivo.

De acordo com IZUMI *et al.*, (2000), testes com isoflavonas agliconas (IFA) e isoflavonas glicosiladas (IFG) revelaram que as agliconas apresentam maior absorção em humanos se comparada com a sua forma conjugada. Portanto as IFG necessitam de tempo maior para atingir sua concentração plasmática máxima, ao contrário do que acontece com as IFA. Além disso, os pesquisadores mostraram que a genisteína é absorvida mais eficientemente que a daidzeína, mantendo alta concentração plasmática.

Segundo ESTEVES e MONTEIRO (2001), 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. Essas podem ser metabolizadas por bactérias intestinais, produzindo metabólitos específicos, tais como equol e/ou O-desmetilangolensin (ODMA) a partir da daidzeína e p-etinilfenol a partir da genisteína (SETCHELL, 2000).

As agliconas e/ou metabólitos são transportados pelo sistema porta-hepático até o fígado, no qual são eficientemente conjugados com ácido glicurônico (95%) e em menor proporção com sulfato (LUNDH, 1995). Essas formas são detectadas nos fluidos biológicos (ADLERCREUTZ *et al.*, 1993) e excretadas pela urina e bile (ZHANG *et al.*, 1999b). Similarmente aos estrógenos, essas substâncias podem sofrer recirculação enterohepática por meio da qual as isoflavonas (conjugadas com ácido glicurônico) são desconjugadas no intestino e reabsorvidas ou excretadas pelas fezes (SETCHELL, 1998). Estudos em humanos demonstraram que a concentração plasmática e urinária de isoflavonas aumenta de acordo

com a quantidade consumida, indicando que a absorção ocorre na forma dose-dependente (KARR *et al.*, 1997).

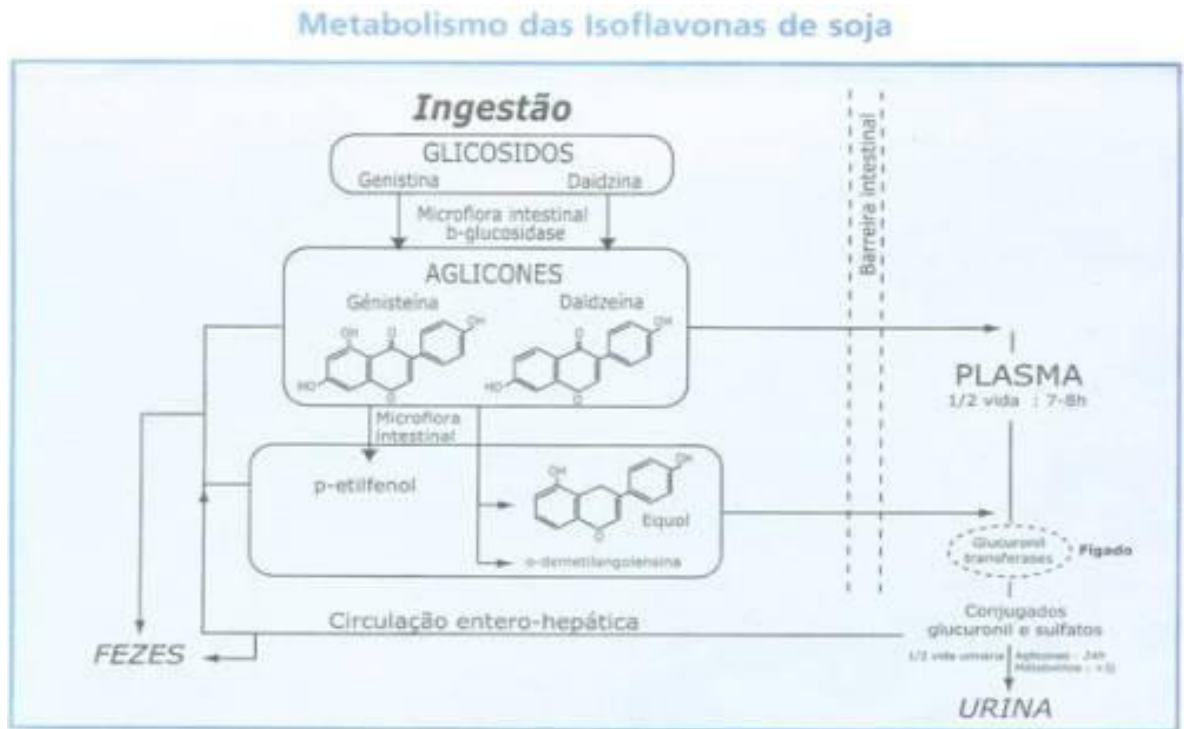


Figura 5 – Metabolismo das isoflavonas.

Tem sido proposto que o metabolismo intestinal é essencial para a absorção e biodisponibilidade das isoflavonas (REN *et al.*, 2001). Vale ressaltar que a capacidade potencial das isoflavonas em prevenir o câncer e outras doenças crônicas depende dessa biodisponibilidade. KING e BURSILL (1998) mostraram que a concentração de genisteína nos ratos tratados com essa substância, duas horas depois do consumo, foi superior a duas vezes àquela alcançada em ratos tratados com genisteína em igual quantidade.

A produção de metabólitos a partir das isoflavonas pode afetar a sua bioatividade. Apenas um terço dos indivíduos produzem equol e a produção de O-DMA também parece variar (WATANABE *et al.*, 1998). Além disso, a biodisponibilidade da genisteína e da daidzeína pode variar significativamente entre as diferentes populações humanas (HENDRICH, 2002). ZHENG *et al.*, (2003) mostraram que entre chineses (imigrantes recentes nos EUA) e caucasianos, os primeiros apresentaram maior proporção de indivíduos que degradam mais isoflavonas do que os caucasianos. Além disso, o tempo de trânsito intestinal (TTI) variou nesses dois fenótipos. O fenótipo +ISO dos chineses apresentou TTI de 65 horas, o -ISO dos chineses TTI de 40h e os indivíduos caucasianos que degradam isoflavonas TTI maior que 80 horas. Desta forma, o TTI pode alterar a biodisponibilidade das isoflavonas em interação com os fenótipos de indivíduos que degradam isoflavonas. Quanto maior o tempo em que as

isoflavonas permanecem no intestino, maior a possibilidade dos microrganismos agirem e menor será a disponibilidade desses compostos para absorção.

Quando a soja é consumida de maneira regular, os níveis plasmáticos de isoflavonas podem exceder a concentração fisiológica do estradiol que no homem e na mulher está entre 40 e 80 pg/mL (SETCHELL, 1998). Essas observações conduzem à hipótese de que as isoflavonas seriam compostos biologicamente ativos com benefícios para a saúde. Desta forma, a baixa incidência de doenças hormônios-dependentes em indivíduos que vivem em países em que a soja representa a dieta principal poderia ser explicada.

A presença de diferentes populações de microflora no intestino humano pode influenciar a biodisponibilidade das isoflavonas e causar variação na excreção de metabólitos (XU *et al.*, 1995). Além disso, estudos realizados em humanos mostraram que dieta contendo alimentos à base de soja (com baixa ou alta concentração de isoflavonas) e gordura afeta a excreção do fitoestrógeno na urina. Desta forma, a dieta que contém gordura diminui a capacidade da microflora intestinal para sintetizar equol (ROWLAND *et al.*, 2000). Nessa linha, alguns estudos sugerem que o consumo de altos níveis de carboidratos complexos estimularia a fermentação pelo intestino podendo resultar em maior quebra de daidzeína a equol (SETCHELL e CASSIDY, 1999). No entanto, investigações sobre a biodisponibilidade de fitoestrógenos e os diferentes tipos de microflora intestinal são necessárias. Concentração plasmática de 50-800 ng/mL (cerca de 0,2-3,2  $\mu\text{mol/L}$ ) foi encontrada para daidzeína, genisteína e equol em adultos consumidores de alimentos a base de soja contendo aproximadamente 50 mg de isoflavonas/dia (ADLERCREUTZ, MARKKANEN e WATANABE, 1993).



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação dos fatores dietéticos com o câncer de mama é amplamente reconhecida pela literatura. Através de mecanismos de ação anticarcinogênicos, antioxidantes, antiinflamatórios, anti-hormonais, antiangiogênicos, a quimioprevenção a partir dos alimentos funcionais apresenta um importante papel auxiliar na prevenção do câncer de mama.

Estudos demonstraram os efeitos benéficos das isoflavonas em relação à osteoporose, vários tipos de cânceres, inclusive o câncer de mama, sintomas da menopausa, sistema imunológico e doenças cardiovasculares. Entretanto, esses resultados ainda são insuficientes para comportar conclusões definitivas em relação ao uso dessas substâncias para prevenção de doenças crônicas degenerativas.

Outros pontos ainda devem ser esclarecidos, como por exemplo, o verdadeiro mecanismo de ação das isoflavonas, a dose necessária para se alcançar o efeito desejado, as condições de processamento da soja, pois estes fatores podem provocar alterações no teor total e no perfil das isoflavonas presentes.

Embora resultados convincentes expliquem o potencial dos fitoesteróides contra doenças hormônios-dependentes, o uso em dietas ricas nestas substâncias está ainda em estágio precoce. Por isso, pesquisas nesta área devem ser estimuladas a obter um melhor entendimento sobre os mecanismos de ação de determinados alimentos funcionais, como a soja, na glândula mamária.

Deve haver um maior incentivo por parte dos nutricionistas e conscientização da população ocidental em adicionar alimentos à base de soja em sua dieta. O controle efetivo da matéria-prima para obter-se uma padronização da concentração de isoflavonas também deve ser realizado por parte das indústrias, pois é necessário avaliar o efeito do consumo de alimentos fontes de isoflavonas como terapêutica, em virtude dos seus possíveis efeitos adversos, obtidos especialmente em relatos experimentais com baixas concentrações destas.

## REFERÊNCIAS

1. ACCAME, M.E.C. Las isoflavonas: utilidades y necesidades de control farmacêutico. **Panorama Actual Med**, v.25, n.244, p.564-567, 2001.
2. ADLERCREUTZ, H. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. **Environmental Health Perspectives**, v.103, n.7, p.103-112, 1995.
3. ADLERCREUTZ, H.; MARKKANEN, H.; WATANABE, S. Plasma concentrations of phyto-oestrogens in Japanese men. **Lancet**, v.342, p.1209-1210, 1993.
4. AGUIAR, C. Isoflavonas de soja e propriedades biológicas. **Boletim Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos**, América do Sul, v.20, n.17, p.03, 2005.
5. 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.
6. ALLRED, C.D.; ALLRED, K.F.; JU, Y.H.; VIRANT, S.M.; HELFERICH, W.G. Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of strogen-dependent (MCF-7) tumors in a dose dependent manner. **Cancer Research**, v.61, p.5045-5050, 2001b.
7. ALLRED, C.D.; JU, Y.H.; ALLRED, K.F.; CHANG, J.; HELFERICH, W.G. Dietary genistein stimulates growth of estrogen-dependent breast cancer tumors similar to that observed with genistein. **Carcinogenesis**, v.22, p.1667-1673, 2001a.
8. 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.
9. ANDERSON, J. J. B., GARNER, S.C. Phytoestrogens and human function. **Nutrition Today**, v.32, n.6, p.232-239, 1997.
10. ANELLI, A.; FROIMCHUCK, M. J.; OLIVEIRA, M. L.; MURAD, A. M. Câncer da mama. In: Murad AM, Kats A. **Oncologia: bases clínicas do tratamento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; v.8, p.182-92, 1996.
11. ANJO, D. L. C. Alimentos funcionais em angiologia e cirurgia vascular. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.3, n.2, p.145-154, 2004.

12. APPLET, L.C.; REICKS, M.M. Soy induces phase II enzymes but does not inhibit dimethylbenz(a)anthracene-induced carcinogenesis in female rats. **The Journal of Nutrition**, v.29, p.1820-1826, 1999.
13. ATKINSON, C.; BINGHAM, S. A. Mammographic breast density as a biomarker of effects of isoflavones on the female breast. **Breast Cancer Research**, v.4, p.1-4, 2002.
14. BARNES, S. Evolution of the health benefits of soy isoflavones. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v.217, p.386-392, 1998.
15. BARNES, S. The chemopreventive properties of soy isoflavonoids in animal models of breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, v.46, p.169-179, 1997.
16. BARNES, S.; KIM, H.; DARLEY-USMAR, V.; PATEL, R.; XU, J.; BOERSMA, B.; LUO, M. Beyond ER-alpha and ER-beta: estrogen receptor binding is only part of the isoflavone story. **The Journal of Nutrition**, v.130, p. 656S-657S, 2000.
17. 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.
18. 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.
19. BEDANI, R; ROSSI, E. A. Isoflavonas: bioquímica, fisiologia e implicações para a saúde. **B.CEPPA**, Curitiba, v.23, n.2, p.231-264, 2005.
20. BIDLACK, W. R.; WANG, W. Planejamento de alimentos funcionais. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**. 9a ed. Rio de Janeiro: Manole; p.1959-1970, 1999.
21. BIRT, D. F., SHULL, J. D.; YAKTINE, A. L. Quimioprevenção do câncer. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**. Rio de Janeiro: Manole; v.9, p.1349-1383, 1999.
22. BORGES, V. C. Alimentos funcionais: prebióticos, probióticos, fitoquímicos e simbióticos. In: Waitzberg DL. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. São Paulo: Atheneu; v.3, p.1495-1509, 2000.
23. BRANDÃO, A. S. P.; REZENDE, G, C; MARQUES, R. W. C. Crescimento agrícola no período 1999/2004: a explosão da soja e da pecuária bovina e seu impacto sobre o meio ambiente. **Economia Aplicada**, v.10, n.2, p.249-266, 2006.

24. CÂNDIDO, L. M. B.; CAMPOS, A. M. Alimentos funcionais. Uma revisão. **Boletim da SBCTA**, v.29, n.2, p.193-203, 2005.
25. CARRÃO-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.
26. CHAMBÔ FILHO, A.; CHAMBÔ, D.; CHAMBÔ, F. A soja como alimento funcional em ginecologia. **Rev. Bras. Nutr. Clín**, v.15, n.2, p.326-329, 2000.
27. CUEVAS, J.; SIRBASKU, D. Estrogen mitogenic action III. Is phenol “red herring”? **In vitro cell. Dev. Bio. Houston**, v. 36, p. 447-464, 2000.
28. CUPPETT, S.; SCHNEPF, M.; HALL, C. **Natural antioxidants: are they a reality?** In: SHAHIDI, F. (Ed.). Natural antioxidants chemistry, health effects, and applications. Champaign: AOCS Press, p.13-24, 1997.
29. DAI, Q.; SHU, X. O.; JIN, F.; GAO, Y. T.; RUAN, Z. X.; ZHENG, W. *et al.* Consumption of Animal Foods, Cooking Methods, and Risk of Breast Cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v.11, p. 801-808, 2002.
30. DE KLEIJN, M.J.; VAN DER SCHOUW, Y.T.; WILSON, P.W.; ADLERCREUTZ, H.; MAZUR, W.; GROBBEE, D.E.; JACQUES, P.F. Intake of dietary phytoestrogen is low in post-menopausal women in the United States; the Framingham study. **The Journal of Nutrition**, v.131, p.1826-1832, 2001.
31. DE LEMOS, M. L. Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth. **Ann Pharmacol**, v.35, n.9, p.1118-1121, 2001.
32. EHRLICH, P.; APOLANT, H. Beobachtungen iiber maligne mausetumoren. **Berl. Klin. W s ch r.**, v.28, p.871-874, 1905.
33. ESAKI, H.; WATANABE, R.; ONOZAKI, H.; KAWAKISHI, S.; OSAWA, T. Formation mechanism for potent antioxidative Odihydroxyisoflavones in soybeans fermented with *Aspergillus saitoi*. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v.63, n.5, p.851-858. 1999.
34. 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.
35. FORSHEE, R. A.; STOREY, M. L.; RITENBAUGH, C. Breast cancer risk and lifestyle differences among premenopausal and postmenopausal African-American Women and White Women. **Cancer**, Philadelphia, v.97, n.1, p.280-288, 2003.

36. FUKUSHIMA, D.; HASHIMOTO, H. Processing of World Soybean Research Conference. **Oriental soybean foods**, Colorado: Westview Press, p.729-743, 1980.
37. FUKUSHIMA, D. Recent progress in research and technology on soybeans. **Food Science and Technology Research**, v.7, n.1, p.8-16, 2001.
38. GAMET-PAYRASTRE, L.; MANENTI, S.; GRATACAP, M. P.; TULLIEZ, J.; CHAP, H.; PAYRASTRE, B. Flavonoids and the inhibition of PKC and PI 3-kinase – inhibition of mRNA expression of an endogenous tumor promoter TNF. **General Pharmacology**, v.32, n.3, p.279-286, 1999.
39. 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.
40. GERBER, M. Fibre and breast cancer. **European Journal of Cancer Prevention**, Oxford, v.7, n.2, p.63-67, 1998.
41. GERBER, B.; MÜLLER, H.; REIMER, T.; KRAUSE, A.; FRIESE, K. Nutrition and lifestyle factors on the risk of developing breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, v.79, p.265-276, 2003.
42. GREENWALD, P. Cancer prevention clinical trials. **J Clin Oncol.**, v.20, n.18, p.14-22, 2002.
43. GYÖRGY, P.; MURATA, K.; IKEHATA, H. Antioxidants isolated from fermented soybeans (tempeh). **Nature**, v.203, n.22, p.870-872, 1964.
44. HASLER, C. M. Functional Foods: Their Role in Disease Prevention and Health Promotion. **Food Technology**, v.52, n.11, 1998.
45. HEBERT, J. R.; EBBELIN, C. B.; OLENDZKI, B. C.; HURLEY, T. G.; SAAL, N.; OCKENE, J. K. Change in women's diet and body mass following intensive intervention for early-stage breast cancer. **J Am Diet Assoc**, v.101, n.4, p.421-428, 2001.
46. HENDRICH, S. Bioavailability of isoflavones. **Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v.777, p.203-210, 2002.
47. HILAKIVI-CLARKE, L.; ANDRADE, J. E.; HELFERICH, W. Is Soy Consumption Good or Bad for the Breast? **J Nutr.**, 2010.

48. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro (Brasil): **INCA**, 2003.
49. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Falando sobre câncer de mama. Rio de Janeiro (Brasil): **INCA**, 2000.
50. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Breast cancer screening**. Lyon, France: IARC Handbooks of cancer prevention. IARC, 2002.
51. IZUMI, T.; PISKULA, M. K.; OSAWA, S.; OBATA, A.; TOBE, K.; SAITO, M.; KATAOKA, S.; KUBOTA, Y.; KIKUCHI, M. Soy isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. **The Journal of Nutrition**, v.130, p.1695-1699, 2000.
52. KARR, S. C.; LAMPE, J. W.; HUTCHINS, A. M.; SLAVIL, J. L. Urinary isoflavonoid excretion in humans is dose dependent at low to moderate levels of soy-protein consumption. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.66, p.46-51, 1997.
53. KEY, T. J.; ALLEN, N. E.; SPENCER, E. A.; TRAVIS, R. C. The effect of diet on risk of cancer. **Lancet**, v.360, p.861-868, 2002.
54. KEY, T. J.; SCHATZKIN, A.; WILLETT, W. C.; ALLEN, N. E.; SPENCER, E. A.; TRAVIS, R. C. Diet, nutrition and the prevention of cancer. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v.7, n.1A, p.187-200, 2004.
55. KIM, H.; PETERSON, T. G.; BARNES, S. Mechanism of action of the soy isoflavone genistein: emerging role for its via transforming growth factor beta signaling pathways. **The American Clinical of Nutrition**, v.68, p.1418S-1425S, 1998.
56. KING, R. A.; BURSILL, D. B. Plasma and urinary kinetics of the isoflavones daidzein and genistein after a single soy meal in humans. **The American Clinical of Nutrition**, v.67, p.867-872, 1998.
57. KNIGHT, D. C.; EDEN, J. A. Phytoestrogens: a short review. **Maturitas**, v.22, 1995.
58. KRAZEINSEN, A.; BREITLING, R.; MOLLER, G.; ADAMSKI, J. Phytoestrogens inhibit human 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.171, p.151-162, 2001.
59. KUCUK, O. New opportunities in chemoprevention. **Cancer Invest**, v.20, n.2, p.237-245, 2002.

60. KUIPER, G. G.; LEMMEN, J. G.; CARLSSON, B.; CORTON, J. C.; SAFE, S. H.; VAN DER SAAG, P. T.; VAN DER BURG, B.; GUSTAFSSON, J. A. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. **Endocrinology**, v.139, p.4252-4263, 1998.
61. KURZER, M. S.; XU, X. Dietary phytoestrogens. **Annual Review of Nutrition**, v.17, p.353-381, 1997.
62. LA VECCHIA, C.; BOSETTI, C. Diet and cancer risk in Mediterranean countries: open issues. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v.9, n.8A, p.1077-1082, 2006.
63. LAMARTINIERE, C. A.; MOORE, J. B.; BROWN, N. M.; THOMPSON, R.; HARDIN, M. J.; BARNES, S. Genistein suppresses mammary cancer in rats. **Carcinogenesis**, v.16, p.2833-2840, 1995.
64. LAMATINIERE, C. A. Protection against breast cancer with genistein: a component of soy. **The American of Clinical Nutrition**, v.71, p.1705-1709S, 2000.
65. LEE, D. S. et al. Genistein, a soy isoflavone, is a potent  $\alpha$ -glucosidase inhibitor. **FEBS Letters**, v.501, p.84-86, 2001.
66. LEE, H. P.; GOURLEY, L.; DUFFY, S. W.; ESTEVE, J.; LEE, J.; DAY, N. E. Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. **Lancet**, v.337, p.1197-1200, 1991.
67. LIMA, F. E. L. Fatores dietéticos e câncer de mama na Paraíba: um estudo caso-controle. **Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.**
68. LU, L. J.; ANDERSON, K. E. Sex and long term soy diets affect the metabolism and excretion of soy isoflavones in humans. **Am J Clin Nutr**, v.68, p.1500-1504, 1998.
69. LU, L. J.; ANDERSON, K. E.; GRADY, J. J.; KOHEN, F.; NAGAMANI, M. Decreased ovarian hormones during a soya diet: implications for breast cancer prevention. **Cancer and Research**, v.60, p.4112-4121, 2000.
70. LUNDH, T. Metabolism of estrogenic isoflavones in domestic animals. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v.208, p.33-39, 1995.
71. MACIEL, M. A.; PINTO, A. C.; VEIGA, V. F.; GRYNBERG, N. F.; ECHEVARRIA, A. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v.25, n.3, p.429-438, 2002.

72. MARKIEWICZ, L.; GAREY, J.; ADLERCREUTZ, H; GURPIDE, E. In vitro bioassays of non-steroidal phytoestrogens. **J Steroid Biochem. Mol. Biol**, v.45, n.5, p.399-405, 1993.
73. MATSUDA, S.; MIYAZAKI, T.; MATSUMOTO, Y.; OHBA, R.; TERAMOTO, Y.; OHTA, N.; UEDA, S. Hydrolysis of isoflavones in soybean cooked syrup by *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus* IFO 3425. **Journal of Fermentation Bioengineering**, v.74, n.5, p.301-304, 1994.
74. MAZZUR, W.; ADLERCREUTZ, H. Natural and anthropogenic environmental oestrogens: the scientific basis for risk assessment: Naturally occurring oestrogens in food. **Pure and Applied chemistry**. Helsinque, v.70, n.9, p.1.759-1.776, 1998.
75. MC PHERSON, K.; STEEL, C. M.; DIXON, J. M. Breast Cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. **British Medical Journal**, London, v.321, p.624-628, 2000.
76. MESSINA, M. J. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. **Am J Clin Nutr**, v.70, p.439-450, 1999.
77. MESSINA, M.; ERDMAN, J. W. First International symposium on the role of soy in preventing and treating chronic disease. **Journal of Nutrition**, v.125, n.3, p. 698S-797S, 1995.
78. MESSINA, M. J.; LOPRINZI, C. L. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. **The Journal of Nutrition**, v.131, p.3095-3108, 2001.
79. 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.
80. 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.
81. MURRIL, W. B.; BROWN, N .M.; ZHANG, J. X.; MANZOLILLO, P. A.; BARNES, S.; LAMARTINIERE, C. A. Prepubertal genistein exposure suppresses mamary cancer and enhances gland differentiation in rats. **Carcinogenesis**, v.17, p.1451-1457, 1996.
82. MURTAUGH, M. A.; SWEENEY, C.; GIULIANO, A. R., *et al.* Diet patterns and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women: the Four-Corners Breast Cancer Study. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.87, n.4, p.978-984, 2008.



83. 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.
84. NAKAMURA, Y.; TSUJI, S.; TONOGAI, Y. Determination of the levels of isoflavonoids in soybeans and soy-derived foods and estimation of isoflavonoids in the japanese daily intake. **Journal of AOAC International**, v.8, n.3, p.635-650, 2000.
85. ONOZAWA, M.; FUKUDA, K.; OHTANI, M.; AKAZA, H.; SUGIMURA, T.; WAKABAYASHI, K. Effects of soybean isoflavones on cell growth and apoptosis of the human prostatic cancer cell line LNCaP. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v.28, n.6, p.360-363, 1998.
86. PARK, Y.K.; ALENCAR, S.M.; NERY, I.A.; AGUIAR, C.L.; PACHECO, T.A.R.C. Enrichment of isoflavone aglycones in extracted soybean isoflavones by heat and fungal  $\beta$ -glucosidase. **Food and Science Industry**, v.34, n.4, p.14-19, 2001.
87. PARKIN, D. M.; BRAY, F.; FERLAY, J.; PISANI, P. Global Cancer Statistics, 2002. CA: **Cancer Journal for Clinicians**, New York, v.55, p.74-108, 2005.
88. PETRAKIS, N. L.; BARNES, S.; KING, E. B.; LOWENSTEIN, J.; WIENCKE, J.; LEE, M. M.; MIIKE, R.; KIRK, E. B.; COWARD, L. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre and postmenopausal women. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, v.5, p.785-794, 1996.
89. PIETTA, P. G. Flavonoids as antioxidants. **Journal of Natural Products**, v.63, n.7, p.1035-1042, 2000.
90. REINLI, K.; BLOCK, G. Phytoestrogen content of foods – a compendium of literature values. **Nutrition and Cancer**, v.26, p.123-148, 1996.
91. REN, M. Q.; KUHN, G.; WEGNER, J.; CHEN, J. Isoflavones, substances with multi-biological and clinical properties. **European Journal of Cancer**, v.40, p.135-146, 2001.
92. ROCK, C. L.; DEMARK-WAHNEFRIED, W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. **J Clin Oncol**, v.20, n.15, p.3302-3316, 2002.
93. ROESSING, A. C. Situação mundial de oleaginosas. **Informe econômico CNPSo**, n.2, p.9-10, 1995.

94. ROSA, A. M.; CLAVISO, J.; PASSOS, L. M. L.; AGUIAR, C. L. Alimentos fermentados à base de soja (*Glycine max* (Merrill) L.): importância econômica, impacto na saúde e efeitos associados às isoflavonas e seus açúcares. **R. bras. Bioci.**, Porto Alegre, v.7, n.4, p.454-462, 2009.
95. ROSSI, E. A.; ROSIER, I.; SETCHELL, K. D. R.; CARLOS, I. Z.; VENDRAMINI, R. C.; ADDALLA, L.; TALARICO, V. H.; MINTO, D. F. Quantificação de isoflavonas nas diversas etapas do processamento do “iogurte” de soja. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE ALIMENTOS, 18., Porto Alegre. **Anais...**Porto Alegre: SBCTA, 2002. p. 812-815, 2002.
96. ROWLAND, L.R.; WISEMAN, H.; SANDERS, T.A.B.; ADLERCREUTZ, H.; BOWEY, E.A. Interindividual variation in metabolism of soy isoflavones and lignans: influence of habitual diet on equol production by the gut microflora. **Nutrition and Cancer**, v.36, p.27-32, 2000.
97. SALT, G. I.; GREWAL, S.; MEHTA, R. R.; DAS, G. T.; BODDIE, A. W.; CONSTANTINOU, A. I. Genistein induces apoptosis and topoisomerase II-mediated DNA breakage in colon cancer cells. **European Journal of Cancer**, v.36, p.796-802, 2000.
98. SCHWEIGERER, L.; CHRISLEIT, 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.
99. SETCHELL, K. D. Absorption and metabolism of soy isoflavones - from food to dietary supplements and adults to infants. **The Journal of Nutrition**, v.130, p.654S-655S, 2000.
100. SETCHELL, K. D. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology and implications for human health of soy isoflavones. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.68, p.1333S-1346S, 1998.
101. SETCHELL, K. D.; CASSIDY, A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. **The Journal of Nutrition**, v.129, p.758S-767S, 1999.
102. SHAMI, N. J. I. E.; MOREIRA, E. A. M. Licopeno como agente antioxidante. **Revista de Nutrição**, v.17, n.2, p.227-236, 2004.
103. SHU, X. O. *et al.* Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. **Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention**, Philadelphia, v.10, p.483-8, 2001.

104. SHU, X. O.; YING ZHENG; HUI CAI. Soy food intake and breast cancer survival. **Jama**, v.302, n.22, p.2437-2443, 2009.
105. SILVA, M. C. P.; LADEIRA, A. M.; GARCIA, D.; FURLAN, M. R. Isoflavona. **Thesis**, São Paulo, ano VI, n.12, p.31-59, 2009.
106. SKIBOLA, C. F.; SMITH, M. T. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. **Free Radicals and Biological Medicine**, v.29, n.3-4, p.375-383, 2000.
107. 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.
108. SUH, K. S. Soybean inhibit tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced apoptosis and the production of interleukin-6 and prostaglandin E2 in osteoblastic cells. **Phytochemistry**, v.63, p.209-215, 2003.
109. TAIPINA, M. S.; FONTS, M. A. S.; COHEN, V. H. Alimentos funcionais - nutracêuticos. **Higiene Alimentar**, v.16, n.100, p.28-29, 2002.
110. TAYLOR, C. K.; LEVY, R. M.; ELLIOTT, J. C.; BURNETT, B. P. The effect of genistein aglycone on cancer and cancer risk: a review of in vitro, preclinical, and clinical studies. **Nutr Rev**, v.67, n.7, p.398-415, 2009.
111. THAM, D. M.; GARDENER, C. D.; HASKELL, W. L. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.83, p.2223-2235, 1998.
112. THIS et al. Phytoestrogens after breast cancer. **Endocrinology**, n.8, p.129-134, 2001.
113. TROCK, B. J.; HILAKIVI-CLARKE, L.; CLARKE, R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. **J Natl Cancer Inst**, v.98, n.7, p.459-471, 2006.
114. 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, 2004.
115. WANG, H. J.; MURPHY, P. A. Isoflavone composition of American and Japanese soybeans in Iowa: effects of variety, crop year, and location. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v.42, p.1674-1677, 1994a.

116. WANG, H. J.; MURPHY, P. A. Isoflavone content in commercial soybean foods. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v.42, p.1666-1673, 1994b.
117. WATANABE, S.; YAMAGUCHI, M.; SOBUE, T.; TAKAHASHI, T.; MIURA, T.; ARAI, Y.; MAZUR, W.; WAHALA, K.; ADLERCREUTZ, H. Pharmacokinetics of soybean isoflavone in plasma, urine and feces of men after ingestion of 60g baked soybean powder (kinako). **The Journal of Nutrition**, v.128, p.1710-1715, 1998.
118. 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.
119. WILLET, W. C. Diet and cancer: one view at the start of the millennium. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v.10, p.3-8, 2001.
120. WOLF, W. D.; COWAN, J. C. Soybean as a protein source. **Butterworth**, London, p.150, 1971.
121. WORLD HEALTH ORGANIZATION; STEWART, B.; KLEIHUES, P. (Ed.). **World Cancer Report**, Lyon, p.342. WHO, 2003.
122. WORLD CANCER RESEARCH FOUNDATION. **Food, nutrition and prevention of cancer: a global perspective**. Washington, WCRF, 1997.
123. WU, A. H; YU, M. C.; TSENG, C. C.; Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. **Br J Cancer**, v.98, p.9-14, 2008.
124. XU, X.; HARRIS, K. S.; WANG, H-J.; MURPHEY, P. A.; HENDRICH, S. Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. **The Journal of Nutrition**, v.125, p.2307-2315, 1995.
125. YE, R.; BORDERO, A.; ZHOU, B. B.; KHANNA, K. K.; LAVIN, M. F.; LEESMILLER, S. P. The plant isoflavonoid, genistein, activates p53 and Chk2 in an ATM-dependent manner. **The Journal of Biological Chemistry**, v.276, p.4828-4833, 2001.
126. 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, 1997.
127. ZEIMERT, A. G.; RIHA, K.; BERGER, J.; WIDSCHWENDTER, M.; HERMANN, M.; DAXENBICHLER, G.; MARTH, C. New insights into p53

- regulation and gene therapy for cancer. **Biochemical and Pharmacology**, v. 60, p. 1153-1163, 2000.
128. ZHANG, Y.; WANG, G-J.; SONG, T. T.; MURPHY, P. A.; HENDRICH, S. Urinary disposition of soybean isoflavones daidzein, genistein and glycitein differs among humans with moderate fecal isoflavonase degradation activity. **The Journal of Nutrition**, v.129, p.957-962, 1999b.
129. ZHENG, Y.; HU, J.; MURPHY, P.A.; ALEKEL, D.L.; FRANKE, W.D.; HENDRICH, S. Rapid gut transit time and slow fecal isoflavone disappearance phenotype are associated with greater genistein bioavailability in women. **Human Nutrition and Metabolism**, v.133, p.3110-3116, 2003.
130. ZHOU, J.R.; GUGGER, E.T.; TANAKA, T.; GUO, Y.; BLACKBURN, G.L.; CLINTON, S.K. Soybean phytochemicals inhibit the growth of transplanted human prostate carcinoma and tumor angiogenesis in mice. **The Journal of Nutrition**, v.129, p.1628-1635, 1999.
131. ZHOU, J. R.; MUKHEJEE, P.; GUGGER, E. T.; TANAKA, T.; BLACKBURN, G. L.; CLINTON, S. K. Inhibition of murine bladder tumorigenesis by soy isoflavones via alterations in the cell cycle, apoptosis and angiogenesis. **Cancer Research**, v.58, p.5231-5238, 1998.