

**Universidade Federal do Rio Grande Do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**  
**Cardiologia e Ciências Cardiovasculares**



**TESE DE DOUTORADO**

**Efeito do Gérmen de Soja sobre o Perfil Lipídico de Pacientes em  
Tratamento com Sinvastatina: Ensaio Clínico Randomizado**

**Viviane Maria Ferrari Franco**

**Porto Alegre, 2011**

**Universidade Federal do Rio Grande Do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**  
**Cardiologia e Ciências Cardiovasculares**



**TESE DE DOUTORADO**

**Efeito do Gérmen de Soja sobre o Perfil Lipídico de Pacientes em  
Tratamento com Sinvastatina: Ensaio Clínico Randomizado**

**Viviane Maria Ferrari Franco**

**Orientador Prof. Dr. Waldomiro Carlos Manfroi**

Tese de Doutorado, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina - FAMED, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

**Porto Alegre, 2011**

### CIP - Catalogação na Publicação

Franco, Viviane Maria Ferrari

Efeito do gérmen de soja sobre o perfil lipídico de pacientes em tratamento com sinvastatina: ensaio clínico randomizado / Viviane Maria Ferrari Franco.

-- 2011.

71 f.

Orientador: Waldomiro Carlos Manfroi.

Coorientador: Emílio Moriguchi.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Dislipidemias. 2. Isoflavonas. 3. Gérmen de soja. I. Manfroi, Waldomiro Carlos, orient. II. Moriguchi, Emílio, coorient. III. Título.

## **BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Cardiologia e Ciências Cardiovasculares (UFRGS).

Profa. Dra. Zilda Elisabeth de Albuquerque Santos, Centro Universitário Metodista IPA.

Profa. Dra. Daniele Botelho Vinholes, Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).

Profº. Dr. Waldomiro Carlos Manfroi, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Cardiologia e Ciências Cardiovasculares (UFRGS).

Porto Alegre, Dezembro de 2011.

Não sei se a vida é curta ou longa para nós, mas sei que nada do que vivemos tem sentido, se não tocarmos o coração das pessoas.

Muitas vezes basta ser: colo que acolhe, braço que envolve, palavra que conforta, silêncio que respeita, alegria que contagia, lágrima que corre, olhar que acaricia, desejo que sacia, amor que promove.

E isso não é coisa de outro mundo, é o que dá sentido à vida. É o que faz com que ela não seja nem curta, nem longa demais, mas que seja intensa, verdadeira, pura enquanto durar. Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina

Cora Coralina

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu marido, companheiro de todas as horas, principal incentivador e pelo amor que sempre me dedica.

A minha filha, minha razão de viver.

A minha mãe, por servir de exemplo na luta por novos ideais, pelo carinho e amor.

Ao meu orientador Prof. Dr. Waldomiro Carlos Manfroi, meu agradecimento pelo estímulo e dedicação que tornaram possível este trabalho.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Sandra Costa Fuchs pelo apoio, confiança e importante auxílio na elaboração da tese.

À Nutricionista Sinara Rossato, pela mão sempre disponível e participação imprescindível na finalização e apresentação da tese.

Às alunas bolsistas, do Centro Universitário Metodista IPA, pelo auxílio na coleta dos dados.

À Sirlei Reis pelo apoio e carinho dedicados durante a realização do trabalho.

Aos funcionários do Centro de Pesquisa Clínica pela colaboração inestimável.

Aos pacientes do Ambulatório de Dislipidemia, sem os quais este estudo não seria realizado, pela disponibilidade, confiança e carinho dispensados.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da UFRGS, pela dedicação à pesquisa e desenvolvimento da ciência, pela contribuição, apoio e incentivo recebido, fundamental ao meu crescimento.

À Herborisa<sup>®</sup> pelo fornecimento das cápsulas de gérmen de soja e placebo, tornando possível a execução da pesquisa.

## SUMÁRIO

<b>ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	07
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	08
<b>1 APRESENTAÇÃO</b> .....	09
<b>2 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	13
<b>3.1 Fatores de Risco</b> .....	13
<b>3.2 Lipídios e Lipoproteínas</b> .....	15
<b>3.3 Dislipidemias</b> .....	16
3.3.1 Classificação das Dislipidemias .....	16
3.3.2 Tratamento das Dislipidemias .....	18
<b>3.4 Soja e Saúde Humana</b> .....	20
<b>3.5 Isoflavonas</b> .....	21
3.5.1 Mecanismos de Ação .....	25
3.5.2 Equol .....	26
<b>3.6 Efeito da Soja sobre as Doenças Cardiovasculares</b> .....	27
<b>4 JUSTIFICATIVA</b> .....	40
<b>5 OBJETIVOS</b> .....	41
<b>6 REFERÊNCIAS</b> .....	42
<b>ARTIGO</b> .....	50
<b>APENDICE A – Fluxograma do Estudo</b> .....	64
<b>APÊNDICE B- Instrumento de Coleta de Dados</b> .....	65
<b>APENDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	68
<b>ANEXO A – Termo de Aprovação do Comitê de Ética</b> .....	70

## **ABREVIATURAS E SIGLAS**

**AHA** – American Heart Association

**CT** – Colesterol total

**DAC** – Doença arterial coronariana

**DCV** – Doenças cardiovasculares

**DCNT** – Doenças crônicas não transmissíveis

**FDA** – Food and Drug Administration

**HDL-C** – High density lipoprotein cholesterol

**LDL-C** – Low density lipoprotein cholesterol

**NCEP-ATPIII** – National Cholesterol Education Program – Adult Treatment  
Panel III

**Qm** – Quilomicrons

**RE** – Receptores de estrógenos

**SANA** – Soyfoods Association of North America

**TG** – Triglicerídeos

**TGF** – Fator de crescimento tumoral

**VLDL-C** – Very low density lipoprotein cholesterol

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Valores de referência de lipídios séricos para indivíduos com idade > 20 anos .....	18
<b>Tabela 2.</b> Fontes de Proteína e Isoflavonas nos produtos da soja .....	24
<b>Tabela 3.</b> Características de estudos avaliando o efeito da soja, derivados ou isoflavonas sobre o perfil lipídico.....	35

### Artigo

<b>Tabela 1.</b> Características basais dos participantes alocados no grupo placebo e GS [médias $\pm$ DP ou <i>n</i> (%)] .....	58
<b>Tabela 2.</b> Adesão ao tratamento com sinvastatina e GS de soja [médias $\pm$ DP ou <i>n</i> (%)] .....	59
<b>Tabela 3.</b> Concentrações de colesterol total, LDL - colesterol, HDL - colesterol e triglicérides antes e depois da intervenção e valores delta correspondentes [(médias $\pm$ DP).....	60

## 1 APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “**Efeito do Gérmen de Soja sobre o Perfil Lipídico em Pacientes em Tratamento com Sinvastatina: Ensaio Clínico Randomizado**”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em dezembro de 2011.

O trabalho é apresentado em quatro partes, na ordem que segue:

1. Introdução
2. Revisão de literatura
3. Objetivos
4. Artigo

Os documentos de apoio, incluindo, Termo de Aprovação do Comitê de Ética, Instrumento de Coleta de Dados e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) estão incluídos nos Apêndices.

## 2 INTRODUÇÃO

A associação de níveis de CT (colesterol total), LDL-C (*low density lipoprotein*) com risco de eventos cardiovasculares tem sido documentada ao longo das últimas décadas <sup>1,2</sup>. Intervenções para reduzir LDL-C através de estatinas mostraram efeito substancial sobre a taxa de eventos <sup>3,4</sup>, havendo diminuição de 24% na incidência de eventos cardiovasculares maiores com redução de 40 mg/dL no LDL-C <sup>5</sup>.

A relação entre níveis de triglicerídeos e eventos cardiovasculares permanece sendo investigada quanto a associação ser causal ou apenas marcadora de risco, mas demanda intervenções para controle de triglicerídeos<sup>6,7</sup>. Meta-análise de estudos de coorte de base populacional demonstrou que triglicerídeos plasmáticos elevados associam-se com incremento de 32%, em homens, e 76%, em mulheres, no risco de desenvolver doença cardiovascular <sup>5</sup>. Essas evidências por si só são suficientes para indicar controle da dislipidemia como meio de reduzir morbimortalidade cardiovascular.

Dados de prevalência de dislipidemia na população brasileira indicam que a taxa não difere das detectadas em países desenvolvidos <sup>8,9</sup>. Em 1998, estudo conduzido em nove capitais brasileiras avaliou níveis séricos de colesterol total (CT) em 8.045 indivíduos, com idade mediana de 35 ± 10 anos, mostrando que 38% dos homens e 42% das mulheres possuíam CT > 200 mg/dL. Nesse estudo, os valores do CT foram mais altos no sexo feminino e nas faixas etárias mais elevadas <sup>10</sup>.

O efeito do tratamento medicamentoso para controle de dislipidemias está bem estabelecido e o uso de estatinas faz parte das intervenções preventivas recomendadas em diretrizes<sup>9,11</sup>. Diferentes abordagens dietéticas têm sido investigadas<sup>12,13</sup> e soja e seus derivados têm recebido especial atenção, principalmente devido à qualidade e quantidade de proteína e pela composição, conter isoflavonas (componente ativo, com estrutura molecular semelhante ao estrogênio humano, denominado de fitoestrógeno), sendo apontadas como fator associado a menor incidência de doenças, entre elas as doenças cardiovasculares<sup>14</sup>.

Em 1995, foi publicada meta-análise cujos resultados demonstraram que a ingestão de 47 g/dia de proteína de soja reduziu colesterol total em 9,3%, LDL-C em 12,9%, e triglicerídeos em 10,5% e aumentou HDL-C em 2,4%<sup>15</sup>. Isso levou a *Food and Drug Administration* (FDA), a aprovar a alegação de que alimentos que contenham mais de 6,25 g de proteína de soja por porção reduzem risco de doenças cardiovasculares.

Nas últimas décadas, há resultados contraditórios em relação aos efeitos da proteína de soja sobre o perfil lipídico. Resultados divergentes podem ser atribuídos às variações no processo de extração das isoflavonas da soja, a forma de apresentação dos produtos utilizados na intervenção (proteína de soja isolada, proteína texturizada de soja, extrato de soja, entre outros), além dos desenhos dos próprios estudos<sup>16,17</sup>.

Ainda não se tem conhecimento do papel das isoflavonas, contidas no hipocótilo do grão de soja, popularmente denominado de gérmen de soja

(parte do grão com maior teor de isoflavonas, moído naturalmente cuja extração não utiliza processos químicos) em associação com o tratamento medicamentoso. Tonstad e colaboradores<sup>17</sup> investigaram isoflavonas da soja extraídas com álcool, obtendo efeitos mínimos nas concentrações lipídicas. Nestel e colaboradores<sup>16</sup> não demonstraram nenhum efeito hipocolesterolêmico da proteína de soja em mulheres consumindo isoflavonas isoladas.

Dessa forma, esse estudo foi delineado para avaliar a efetividade do hipocódilo da soja (gérmen de soja) sobre o perfil lipídico de homens de qualquer idade e mulheres pós-menopausa, dislipidêmicos, ambos em uso regular de sinvastatina.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade no mundo e a previsão é de que entre 2006 e 2015, ocorra aumento de 17% de mortes por doenças não transmissíveis (DNT) (metade das quais serão devido à DCV) enquanto que as mortes por doenças infecciosas reduzirão em aproximadamente 3% <sup>18</sup>.

No Brasil, as DCV ocupam o primeiro lugar dentre as causas de mortalidade entre homens e mulheres, com 35 a 64 anos, desde a década de 60. Nessa faixa etária, as principais causas de óbito por doenças do aparelho circulatório são as doenças isquêmicas do coração, como a doença arterial coronariana (DAC), as doenças cerebrovasculares e as doenças hipertensivas<sup>19</sup>. Na fisiopatogenia dessas doenças, colesterol total, LDL-C e HDL-C participam da formação das placas ateroscleróticas, sua progressão e/ou oclusão do fluxo sanguíneo, além do aumento da lesão e da inflamação endotelial. Tais medidas podem interferir na formação e oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) <sup>9</sup>.

#### 3.1 FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Os estudos populacionais com grande número de participantes, como o consagrado estudo *Framingham Heart Study* (uma das primeiras coortes onde

foi demonstrada a importância de alguns fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardio e cerebrovascular), determinaram com segurança alguns fatores de risco<sup>20, 21</sup>.

Embora fatores de risco para DAC como idade, sexo e hereditariedade não possam ser alterados, muitos outros são modificáveis, incluindo hipertensão, dislipidemia, diabetes tipo 2, tabagismo, sedentarismo e obesidade (especialmente excesso de gordura abdominal). Essas condições clínicas compartilham as características de responderem às mudanças na dieta e de comumente coexistirem nos mesmos pacientes<sup>22</sup>. Os fatores de risco modificáveis explicam a grande maioria das mortes por doenças não transmissíveis em todas as idades, em homens e mulheres, e em todas as partes do mundo. Eles incluem: dieta pouco saudável; inatividade física; tabagismo. A cada ano pelo menos 4,9 milhões de pessoas morrem como resultado do hábito de fumar; 2,6 milhões de pessoas morrem devido ao sobrepeso e obesidade; 4,4 milhões de pessoas decorrente de níveis elevados de colesterol e 7,1 milhões em função do aumento de pressão arterial<sup>18</sup>.

Avanços terapêuticos e preventivos têm contribuído para reduzir taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares, entretanto para diminuirmos de forma substancial essas mortes, é necessário obter maior adesão ao controle de fatores de risco. Nos últimos anos, a redução do LDL-C, trouxe reflexos importantes sobre a mortalidade<sup>23</sup>.

Em 1913, estudo utilizando modelo com coelhos documentou pela primeira vez a importância do papel do colesterol dietético na patogênese da aterosclerose<sup>24</sup>. Desde então muitos estudos demonstraram que o aumento do colesterol na

dieta resulta em aumento dos níveis plasmáticos, aumentando, assim, o risco para doenças cardiovasculares <sup>25-28</sup>.

### 3.2 LIPÍDIOS E LIPOPROTEÍNAS

Lipídios - colesterol e seus ésteres, triglicerídeos e fosfolipídios - são moléculas orgânicas insolúveis em água. Não podem circular livremente na corrente sanguínea, por serem moléculas hidrofóbicas, sendo transportadas por partículas chamadas lipoproteínas <sup>29</sup>. As lipoproteínas plasmáticas são classificadas segundo a densidade, que depende do seu teor de lipídios. As principais lipoproteínas são os quilomicrons (Qm), as lipoproteínas de muito baixa densidade (*very high density lipoprotein* - VLDL), as lipoproteínas de baixa densidade (*low density lipoprotein* – LDL) e as lipoproteínas de alta densidade (*high density lipoprotein* – HDL) <sup>30</sup>.

As lipoproteínas de baixa densidade são a principal fonte de colesterol para os tecidos, exceto fígado e intestinos. A LDL-C é constituída por ésteres de colesterol, possui pouca implicação no transporte dos triglicerídeos e é mais um produto residual do transporte endógeno dos mesmos. Sendo assim, a LDL-C é a maior lipoproteína carreadora de colesterol para os tecidos periféricos e está associada ao início e à aceleração do processo aterosclerótico <sup>30</sup>. Já as lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) participam do transporte reverso do colesterol, sendo consideradas anti-aterogênicas <sup>30</sup>.

### 3.3 DISLIPIDEMIAS

As dislipidemias são distúrbios do metabolismo lipídico, com repercussões sobre os níveis de lipoproteínas do sangue e também sobre as concentrações sanguíneas de seus diversos componentes <sup>30</sup>. São caracterizadas por níveis anormais de lipídios ou lipoproteínas no sangue, que podem estar associadas a manifestações clínicas diversas, como: acidente vascular cerebral, doença vascular periférica e infarto agudo do miocárdio <sup>30</sup>.

#### 3.3.1 *Classificação das Dislipidemias*

Quanto à classificação, podem ser primárias, de origem genética e incluem alterações neuroendócrinas e distúrbios metabólicos; ou secundárias causadas por doenças como diabetes mellitus, síndrome nefrótica, hipotireoidismo, insuficiência renal crônica, obesidade, alcoolismo ou pelo uso indiscriminado de medicamentos como: diuréticos, betabloqueadores, corticosteróides e anabolizantes ou por desequilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto calórico <sup>31</sup>. Tabagismo, sedentarismo e dieta são causas externas que podem influenciar o perfil lipídico. Uma alimentação em que a ingestão calórica é excessiva, com alto teor de gordura e colesterol é capaz de alterar os níveis plasmáticos de colesterol total, bem como a fração LDL-C <sup>9</sup>.

Dislipidemias são classificadas laboratorialmente em hipercolesterolemia isolada (aumento do colesterol total e ou LDL-C) hipertrigliceridemia isolada

(aumento dos triglicérides) e redução isolada do HDL-C ou associada ao aumento dos triglicérides ou LDL-C <sup>9</sup>.

Estudos têm demonstrado que elevações de concentrações séricas de CT, LDL-C e redução do HDL-C estão associadas a maior incidência de eventos cardiovasculares, em especial DAC <sup>32, 33</sup>.

Altas concentrações sanguíneas de LDL-C permite sua penetração no endotélio vascular. Após passar pela parede endotelial e penetrar na parede da artéria, a LDL-C sofre oxidação na camada da íntima e como consequência ocorre a formação de placas ateroscleróticas culminando na doença cardiovascular. Em geral, a diminuição de 1% nos níveis séricos de LDL-C está associado a redução de 2-3% no risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares <sup>35</sup>. Assim, intervenção precoce nos níveis elevados de colesterol permite modificar um fator de risco importante para DAC <sup>32,35</sup>.

Na Tabela 1 encontram-se as recomendações de colesterol no sangue <sup>9</sup>.

**Tabela 1.** Valores de referência de lipídios séricos para indivíduos com idade > 20 anos.

Lipídios	Valores em mg/dL	Categorias
Colesterol-total	< 200	Ótimo
	200-239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-C	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito Alto
HDL- C	< 40 - Homens	Baixo
	< 50 - Mulheres	Baixo
Triglicerídeos	>150	Alto
	≥ 500	Muito Alto

Fonte: IV Diretriz, 2007<sup>9</sup>

### 3.3.2 Tratamento das dislipidemias

A redução dos níveis de colesterol circulante por intervenção alimentar e/ou uso de medicação já foi consagrada como eficaz para reduzir as taxas de morbidade e mortalidade por doença arterial coronariana (DAC). Dados provenientes de grandes ensaios clínicos demonstraram uma associação forte entre redução dos níveis de colesterol total e LDL- colesterol com incidência de DAC<sup>28, 33,34</sup>.

As IV Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose recomendam como tratamento das dislipidemias:

estatinas (inibidores da hidroximetilglutaril – HMG COA-redutase), ezetimiba, resinas de troca, fibratos e ácido nicotínico <sup>9</sup>. As estatinas são medicamentos de escolha para reduzir LDL-C em indivíduos adultos. O efeito das estatinas se traduz pela redução da concentração de LDL-C plasmático (25% em média), do CT (aproximadamente 30%), dos TG e das VLDL (20%) e se possível a elevação do HDL-C (até 10%) (7,8) <sup>9,36</sup>. Porém, a intolerância referida por alguns pacientes tratados com diferentes estatinas manifesta-se através de sintomas gastrintestinais, cefaléia, disfunção hepática, mialgia, além de miopatia <sup>37</sup>.

As diretrizes para tratamento e prevenção de DAC destacam o uso das recomendações do “*National Cholesterol Education Program*” (NCEP-ATP III), com baixos teores de gorduras saturadas e colesterol, contendo outras opções alimentares com vegetais e fibras dietéticas, redução do peso, e prática de atividade física como uma terapia de primeira linha para a redução do LDL-C <sup>38</sup>.

Da mesma forma, a *American Heart Association* (AHA) <sup>39</sup> recomenda a redução da ingestão de gorduras saturadas e colesterol e um balanço calórico adequado, incluído na dieta peixes e frutos do mar, óleos vegetais como oliva, soja e canola, grãos como feijão, lentilha, frutas e vegetais que constituem os principais ingredientes de uma dieta saudável do ponto de vista qualitativo <sup>40</sup>. O controle do peso corpóreo, evitando sobrepeso e obesidade, é fundamental sob o ponto de vista quantitativo <sup>41</sup>. O consumo de bebidas alcoólicas não constitui recomendação preventiva e em algumas pessoas é formalmente contra-indicado <sup>42,43</sup>.

Além de uma dieta adequada, a prática de atividade física, é útil para a redução das taxas de lipídios e também na prevenção e tratamento de outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) <sup>44</sup>.

### **3.4 SOJA E SAÚDE HUMANA**

Há mais de 30 anos a soja e seus derivados têm recebido considerável atenção dos pesquisadores, principalmente devido à qualidade e quantidade de sua proteína e também, por possuir em sua composição, substâncias como as isoflavonas (responsáveis pelo possível efeito na redução dos níveis de colesterol sérico), sendo considerada, dentre os vegetais, um excelente substituto para alimentos de origem animal <sup>45</sup>. A soja contém muitos compostos biologicamente ativos como saponinas, lecitina, fitatos, inibidores das proteases, fitosteróis, ácidos graxos ômega 3 e isoflavonas <sup>30</sup>.

Dados epidemiológicos indicam que o consumo elevado por populações orientais (principalmente na China e no Japão), poderia ser um dos fatores determinantes da baixa incidência de doenças, como certos tipos de câncer (mama, próstata e cólon), cardiovasculares, osteoporose e sintomas da menopausa <sup>46</sup>. Uma dieta rica em alimentos com soja, consumida tradicionalmente pelos japoneses, costuma conter entre 25 e 50 mg de isoflavonas por dia, enquanto uma dieta típica dos países do ocidente fornece de 1 a 3 mg de isoflavonas diariamente <sup>47</sup>.

As principais formas de comercialização da soja encontradas no mercado são grãos de soja, proteína texturizada de soja, extrato de soja e outros produtos

industrializados. A proteína isolada de soja tem sido utilizada para a fabricação de produtos pela indústria de alimentos e o gérmen de soja é comercializado como suplemento alimentar.

Em geral, a soja e seus componentes são bem tolerados e tem poucos efeitos adversos. Os efeitos mais comuns são sintomas gastrointestinais (diarréia) seguidos de distúrbios menstruais (períodos prolongados, amenorréia) <sup>48</sup>. A alergia a soja é relatada em aproximadamente 1% das crianças que consomem fórmulas a base de soja e geralmente é sanada por volta dos três anos de idade. Cabe salientar que a incidência de alergia alimentar entre adultos é muito menor e a soja é bem menos alergênica do que muitos alimentos habitualmente consumidos <sup>49</sup>.

### **3.5 ISOFLAVONAS**

As isoflavonas, conhecidas como fitoestrógenos por possuírem propriedades similares aos estrógenos, pertencem à família dos polifenóis, são encontradas nas leguminosas e estão presentes em maior quantidade na soja. São as formas mais comuns de fitoestrógenos esteróides (vegetais que apresentam atividade estrogênica). Encontram-se associadas com a proteína e são depreedadas quando são isoladas da proteína por meio de processos que incluem sua extração com álcool <sup>50</sup>.

Genisteína, daitzeína e gliciteína são as principais isoflavonas da soja. As duas isoflavonas importantes disponíveis para consumo humano são genisteína e daidzeína. Podem apresentar-se em diversas formas moleculares: malonil

derivados e beta-glicosídeos, que ocorrem naturalmente nos grãos e na farinha de soja, e os acetil derivados e as agliconas formados durante o processamento industrial ou no metabolismo da soja no organismo <sup>50</sup>.

As isoflavonas são moléculas inativas quando em forma de glicosídeos (genistina e daidzina), mas como aglicona (genisteína e daidzeína) a absorção intestinal é possível e varia amplamente entre os indivíduos, podendo estar relacionada com o conteúdo de fibra dietética e com o estado da microflora intestinal <sup>50</sup>.

Após absorção, as isoflavonas são reconjugadas e excretadas na urina. O aumento nos níveis plasmáticos ocorre 6h30min após ingestão e os níveis urinários aumentam drasticamente após iniciar dietas suplementadas <sup>51</sup>.

Concentrações dos fitoestrógenos e seus metabólitos podem ser medidos na urina, plasma e em outros fluídos corpóreos variando amplamente, mesmo durante estudos controlados de nutrição. O metabolismo dos fitoestrógenos dietéticos é profundamente influenciado pela flora gastrointestinal e por isso, o uso de antibióticos ou doença intestinal poderá modificar o metabolismo e a sua biodisponibilidade <sup>52</sup>. Não mais que 30% das isoflavonas ingeridas alcançam a corrente sanguínea. Em indivíduos consumindo 50mg de isoflavonas de soja por dia, as concentrações plasmáticas das mesmas alcançam valores semelhantes aos observados na população japonesa <sup>53,54</sup>.

As isoflavonas – genisteína, daidzeína e gliciteína – têm sua maior atividade estrogênica quando utilizadas em conjunto, como no caso do hipocótilo de soja (gérmen de soja) que corresponde a 2% do peso do grão, contém 80% do teor

de isoflavonas e cujo preparo não utiliza processos químicos. Isso não ocorre na preparação dos extratos de isoflavonas e das proteínas isoladas de soja, cuja obtenção exige a utilização de produtos químicos que, por sua vez, prejudicam as propriedades dos nutrientes encontrados na soja <sup>55</sup>. Em 60 g de soja, uma média de 70 mg de isoflavonas são encontradas (40 mg de genisteína e 30 mg de daidzeína) <sup>56</sup>, enquanto que em 60 g de gérmen de soja, 1392 mg de isoflavonas são encontrados (672 mg de daidzeína, 185 mg de genisteína e 534 mg de gliciteína) <sup>57</sup>.

A importância da composição integral, com todos os nutrientes (isoflavonas, saponinas, ácidos graxos essenciais, vitamina E, fibras, cálcio, proteínas etc.), atribui-se ao fato de manter o sinergismo natural que envolve todos os componentes da soja, cujo resultado poderá ser sentido em todo o aparelho circulatório: diminuição dos índices do LDL e aumento do HDL; reduzindo as possibilidades de formação de ateromas e trombos que são, em última análise, os causadores de infartos, trombozes e acidente vascular cerebral (AVC); melhoria da elasticidade das paredes vasculares propiciando uma boa reatividade, que influirá na pressão arterial e a ação antioxidante, prevenindo a formação de radicais livres <sup>58</sup>.

O conteúdo de isoflavonas nos alimentos derivados da soja (Tabela 2) <sup>59</sup> se altera de acordo com as diferentes variedades, cultivo, clima e solo onde a soja é plantada. Além disso, o tipo de processamento ao qual o grão é submetido também atinge o conteúdo de isoflavona dos produtos de soja <sup>60</sup>. Como a isoflavona é encontrada em maior quantidade na soja, a ingestão da

mesma através dos alimentos poderá exercer um efeito importante na redução dos níveis de colesterol sérico <sup>61</sup>.

**Tabela 2.** Fontes de Proteína e Isoflavonas nos produtos da soja.

<b>Alimentos</b>	<b>Porção</b>	<b>Proteína de soja (g)</b>	<b>Isoflavonas (mg)</b>
Misso	1 colher sopa	2	7
Feijão de soja verde, cozido	½ xícara	11	50
Feijão de soja amarelo, cozido	½ xícara	14	78
Feijão de soja, torrado	¼ xícara	15	78
Leite de soja	1 xícara	7	10
Leite de soja , fortificado	1 xícara	10	43
Farinha de soja, desengordurada	¼ xícara	12	42
Farinha de soja, rica em gordura	¼ xícara	8	33
Farinha de soja, pobre em gordura	¼ xícara	11	50
Farelo de soja	½ xícara	11	9
Proteína Isolada, pó	1/3 xícara	23	53
Proteína texturizada de soja, seca	¼ xícara	11	33
Tempeh	½ xícara	16	53
Tofu	½ xícara	10	25

Fonte: Soyfoods Association of North America (SANA) <sup>59</sup>

Em outubro de 1999, o FDA disponibilizou documento oficial informando o potencial terapêutico da soja para a prevenção de doenças cardiovasculares. Nesse documento, ficou determinado que 25 g de proteína de soja, distribuídas em pelo menos 4 porções de 6,25 g por dia, como parte de uma dieta pobre em gorduras e colesterol, pode reduzir o risco de doenças cardiovasculares por diminuir os níveis de colesterol sérico <sup>62</sup>.

### 3.5.1 *Mecanismos de ação*

Sabe-se que dietas com elevado conteúdo de proteína de soja exercem benefícios sobre o perfil lipídico. Entretanto, os mecanismos pelos quais a proteína de soja altera as concentrações de colesterol e lipídios séricos ainda não estão completamente elucidados <sup>63</sup>. As isoflavonas são as substâncias presentes na soja que possivelmente têm efeitos benéficos nos níveis de colesterol e podem agir de três formas: <sup>61</sup>

Inibindo a produção de oxigênio reativo, que está envolvido na formação de radicais livres, demonstrando o efeito antioxidante das isoflavonas. Estudos mostram que como antioxidantes, têm a capacidade de neutralizar ou tornar mais lenta a taxa de oxidação do LDL-C <sup>64</sup>. A genisteína inibe também a agregação plaquetária e a migração e proliferação de células da musculatura lisa <sup>65</sup>.

Ligando-se aos receptores de estrógeno, podendo exercer tanto ação estrogênica quanto antiestrogênica, dependendo do nível de hormônios sexuais. Estudos mostram que esse efeito estrogênico apesar de fraco, pode exercer efeito agonístico e antagonístico sobre os estrogênios endógenos, porque competem pelos mesmos receptores. Assim, as isoflavonas têm efeito benéfico durante toda a vida reprodutiva da mulher e durante o climatério <sup>66</sup>. A ação de fitoesteróis genisteína e daidzeína, sobre os receptores  $\beta$ -estrogênicos presentes no fígado, tem como consequência efeitos benéficos ao perfil lipídico, pelo aumento do número de receptores hepáticos do LDL-C, favorecendo o catabolismo de colesterol. Esta estimulação dá lugar à inibição da lipase hepática, implicada no metabolismo de HDL-C, ocasionando seu

incremento <sup>67</sup>. Outra forma de agir é inibir a atividade de enzimas como a tiroxina proteína quinase, responsável pela indução tumoral promovida pela fosforilação dos oncogenes entre outras que controlam o crescimento e a regulação celular; e também aumentam a concentração do fator  $\beta$  de crescimento tumoral (TGF  $\beta$ ), que atua na inibição do crescimento de células cancerosas <sup>50,68</sup>.

### 3.5.2 Equol

O Equol é um metabólito da daidzeína produzido exclusivamente pela ação da microbiota intestinal. Não é encontrado em alimentos de origem vegetal os quais são fontes de isoflavonas. Apresenta atividade antioxidante e estrogênica, tendo afinidade com ambos os receptores de estrógenos Re $\beta$  e Re $\alpha$ . Nos adultos que possuem baixa quantidade de bactérias intestinais o equol é pouco produzido <sup>69</sup>.

A maioria dos animais produz equol após consumir soja, enquanto que somente 30 a 50% da população humana apresenta a capacidade de sintetizar equol a partir da daidzeína. A incapacidade de produzir equol por parte da população é capaz de explicar a falta de benefícios à saúde pela ingestão de soja, demonstrada em ensaios clínicos <sup>70</sup>.

O equol é produzido, exclusivamente, por diferentes bactérias intestinais e, provavelmente, pela ação conjunta de várias bactérias. A microbiota intestinal, bem como os fatores que influenciam a sua composição, são importantes para a natureza dos metabólitos formados a partir da daidzeína. Sua variabilidade

individual, juntamente à predisposição genética, pode explicar a existência de pessoas produtoras ou não de equol, em populações que fazem uso do mesmo tipo de dieta contendo isoflavonas <sup>71</sup>.

A habilidade de produzir equol tem sido proposta como uma hipótese para os efeitos da soja e seus produtos <sup>69</sup>. Distinguir quais sujeitos são “equol-produtores” e “não produtores” em ensaios clínicos poderia abrir uma possibilidade para explicar a variação de benefícios associados ao consumo de soja <sup>71</sup>. Em relação às doenças cardiovasculares o equol pode apresentar relativa capacidade vasodilatadora, efeitos sobre a síntese de óxido nítrico, maior afinidade por receptores estrogênicos, propriedade antiandrogênica e potente atividade antioxidante <sup>70</sup>.

### **3.6 EFEITO DA SOJA SOBRE DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

As investigações sobre o papel do estilo de vida (consumo alimentar, ingestão de álcool e tabagismo) na etiologia das DCV cresceram devido às mudanças no perfil epidemiológico e ao aumento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) <sup>16</sup>. Especificamente, na área da epidemiologia nutricional, diversos estudos <sup>72-74</sup> têm evidenciado o efeito específico de nutrientes ou de alimentos sobre a saúde, tal como a proteção oferecida por uma dieta rica em frutas e hortaliças.

Ensaio clínicos e metanálises foram realizados para verificar os efeitos das isoflavonas e da proteína de soja sobre os níveis de lipídios séricos em seres

humanos. Os resultados dos estudos ainda são controversos, uma vez que há uma ampla variação no tipo de amostra e de intervenções realizadas, principalmente quanto ao gênero e número de indivíduos, quantidade e tipo de produto utilizado, quantidade de isoflavonas e tempo de intervenção<sup>28, 15, 75, 76</sup>.

Estudos clínicos usando proteína de soja para a redução do colesterol datam do final da década de 60, quando Hodges e colaboradores demonstraram as propriedades da soja em reduzir o colesterol em presidiários hipercolesterolêmicos<sup>45</sup>.

No final da década de 70 a hipótese de que o consumo de proteína de soja reduz a dislipidemia foi reforçada em consequência de estudos conduzidos por Sirtori e colaboradores e Descovich e colaboradores, os quais definiram que as dietas ricas em proteína de soja em substituição a proteína animal reduziram substancialmente o LDL-C em 20% a 30% dos pacientes hipercolesterolêmicos<sup>77, 78</sup>.

Anderson e colaboradores, em 1995, concluíram através de uma meta-análise que o consumo de proteína de soja diminuía as concentrações de colesterol total e LDL-C em 9% e 13%, respectivamente, da mesma forma que diminuía significativamente as concentrações de triglicerídeos séricos. Por outro lado, houve aumento não significativo nas concentrações de HDL-C de aproximadamente 2,4%. A diminuição nos níveis séricos de colesterol total e LDL-C foi fortemente associada às concentrações iniciais de colesterol dos participantes do estudo. Indivíduos com níveis moderados ou elevados de colesterol podem ter as concentrações de colesterol sérico diminuídas quando a proteína de soja substituir a proteína animal na dieta<sup>15</sup>.

Em outubro de 1999, a eficácia da proteína de soja na redução do risco de desenvolver DAC foi confirmada, quando o “Food and Drug Administration” (FDA) aprovou a “health claim” para alimentos contendo proteína de soja como protetor das doenças cardiovasculares. Esta decisão baseou-se em ensaios clínicos e mostrou que o consumo de 25g/d de proteína de soja pode reduzir o LDL-C <sup>62</sup>. Este documento definiu o efeito somente após o consumo específico de proteína de soja destacando que os estudos que utilizam somente as isoflavonas da soja ainda são controversos <sup>79</sup>.

Nesse mesmo ano, Crouse e colaboradores sugeriram a existência de uma relação dose resposta entre a isoflavona e os lipídios plasmáticos. Homens e mulheres (pré e pós menopausa) hipercolesterolêmicos receberam a dieta NCEP (*National Cholesterol Education Program*) fase I, contendo como única fonte protéica bebida a base de proteína de soja isolada, fornecendo 3, 27, 37 ou 62 mg de isoflavonas por dia ou uma bebida a base de caseína sem isoflavonas. Os resultados demonstraram diminuição nas concentrações de colesterol plasmático total e no HDL-C com o consumo de 62 mg de isoflavonas por dia durante nove semanas. Naqueles indivíduos, cujas concentrações iniciais de LDL-C eram superiores, a diminuição no colesterol total e LDL-C foi mais pronunciada e seu efeito benéfico foi também observado em homens consumindo 37 mg de isoflavonas por dia. Assim, a relação dose resposta foi observada com o consumo de 37 mg e 62 mg de isoflavonas por dia. Os autores concluíram que é possível que uma quantidade mínima de isoflavonas seja necessária para obter um efeito hipocolesterolêmico da proteína da soja <sup>75</sup>.

Estudo realizado em 2004 visando avaliar os efeitos das isoflavonas do gérmen de soja nos sintomas vasomotores e lipídios sanguíneos, em 50 mulheres pós-menopausa, randomicamente divididas em 2 grupos: 25 no grupo gérmen de soja (cápsulas de 60mg/dia) e 25 no grupo placebo. Após 6 meses o grupo do gérmen de soja foi significativamente superior ao grupo placebo em reduzir o LDL-C em 11,8% e aumentar o HDL-C em 27,3% ( $P < 0,05$ ). Os autores concluíram que as isoflavonas do gérmen de soja exercem efeitos favoráveis no perfil lipídico mostrando ser uma interessante alternativa terapêutica <sup>80</sup>.

Em 2006, houve o primeiro estudo no Brasil que comprovou a eficácia do gérmen de soja no sistema cardiovascular de mulheres na pós-menopausa. Participaram do estudo 60 mulheres, com idades entre 50 e 65 anos e em menopausa natural há pelo menos 1 ano. Os resultados indicaram redução de 11,8% no LDL-C e um aumento de 27,3% no HDL-C ( $P < 0,05$ ). O estudo comprovou que, na comparação do efeito da soja com a terapia de reposição hormonal convencional ou sintética simples e combinada, o gérmen de soja teve resultados positivos, apresentando ações potencialmente benéficas que poderiam contribuir para a redução do risco de doença cardiovascular em mulheres na menopausa <sup>81</sup>.

Com o objetivo de comparar os efeitos de um macarrão de gérmen de soja, naturalmente enriquecido com isoflavonas, com um macarrão convencional sobre os lipídios séricos e outros marcadores cardiovasculares, foi realizado um ensaio clínico randomizado com 62 adultos hipercolesterolêmicos. Os resultados demonstraram que o macarrão de gérmen de soja reduziu o colesterol total e o LDL-C colesterol mais do que o macarrão convencional. Os

autores concluíram que o macarrão enriquecido com isoflavonas, sem a presença de proteína de soja, teve um significativo efeito hipocolesterolêmico e melhorou outros marcadores de risco cardiovascular <sup>76</sup>.

Uma meta-análise conduzida em 2007, com o objetivo de avaliar o efeito das isoflavonas da soja sobre o perfil lipídico, por meio de onze ensaios clínicos, concluiu que o consumo de isoflavonas reduziu significativamente os níveis de LDL-C em 4,98% e aumentou HDL-C em 3%. A redução de LDL-C foi maior em indivíduos hipercolesterolêmicos do que em normocolesterolêmicos <sup>82</sup>.

No ano seguinte, os mesmos pesquisadores realizaram outra meta-análise com o intuito de verificar o efeito das isoflavonas extraídas da soja, isoladamente, sobre colesterol total e LDL-C. Ao contrário dos resultados da meta-análise anterior, a ingestão de cerca de 70 mg/dia de isoflavonas (na forma de agliconas) sozinhas (sem a ingestão concomitante com a proteína de soja), por períodos de 1 a 3 meses, não reduziram as taxas de colesterol total e LDL-C, em mulheres normocolesterolêmicas, na menopausa. Os autores sugeriram que novos estudos deveriam ser realizados para verificar, em longo prazo, os efeitos das isoflavonas da soja sozinhas, em outros grupos de indivíduos <sup>83</sup>.

Para examinar os efeitos da suplementação com isoflavonas da soja no perfil lipídico de 47 mulheres pós-menopausa, normocolesterolêmicas foi realizado um estudo duplo-cego, placebo controlado durante seis meses. As mulheres foram randomizadas para receber 40mg de isoflavonas (n=25) ou 40 mg de placebo (n=22). Os fatores de risco cardiovascular foram avaliados por meio do perfil lipídico medido no início da intervenção e após 6 meses de tratamento. Os níveis de colesterol total e LDL-C reduziram similarmente em ambos os

grupos. Os níveis de HDL-C aumentaram significativamente nos dois grupos, o que não pode ser atribuído ao tratamento. Assim, os resultados do estudo não suportaram nenhum efeito estrogênico biologicamente significativo das isoflavonas nos parâmetros avaliados <sup>84</sup>.

Estudo chinês avaliou a relação entre a ingestão dietética de isoflavonas da soja e os lipídios do sangue dos moradores de província chinesa (Guangzhou). A ingestão dietética foi verificada por meio de um questionário de frequência alimentar. A média de isoflavonas ingeridas entre os homens foi de 11,95 mg/dia e entre as mulheres foi de 14,90 mg/dia. As diferenças dos níveis de colesterol total e LDL-C, na população total e o colesterol total nas mulheres foram estatisticamente significativas entre os grupos ( $p= 0,002, 0,008, 0,004$ , respectivamente) e a relação dose-efeito ( $p<0,001, 0,012, 0,001$ , respectivamente) foi observada entre ingestão dietética das isoflavonas da soja e os três índices acima mencionados. Comparado com o grupo de baixa ingestão, estes três índices baixaram 7,06%, 10,13% e 7,48%, respectivamente, no grupo de alto consumo. Os autores concluíram que ingestão moderada de isoflavonas da soja como parte de uma dieta regular parece estar associada com níveis favoráveis de lipídios sanguíneos <sup>85</sup>.

Em 2010, foi realizado estudo piloto para avaliar o efeito das isoflavonas derivadas da soja sobre o perfil lipídico de 12 crianças hipercolesterolêmicas. Após receberem uma dieta pobre em gordura saturada, por 12 semanas, aquelas que permaneceram com níveis de colesterol total e LDL-C elevados foram randomizadas para receber uma das três intervenções: placebo, dieta rica em isoflavonas (48 mg) ou dieta pobre em isoflavonas (16 mg), por oito

semanas. Os resultados demonstraram que as isoflavonas não tiveram efeito na redução do colesterol total, LDL-C, triglicerídeos e aumento do HDL-C, nem na dieta rica e nem na pobre em isoflavonas, não demonstrando efeitos benéficos no perfil lipídico de crianças hipercolesterolêmicas <sup>86</sup>.

Campbell e colaboradores (2010), com a intenção de examinar os efeitos do consumo de proteína de soja para o risco da doença cardiovascular em mulheres pós-menopausa, randomizou 62 mulheres moderadamente hipercolesterolêmica para consumir alimentos contendo soja ou uma alimentação controle com alimentos lácteos por 1 ano. Ao final deste período, verificaram que houve uma tendência para o aumento do colesterol total e do HDL-C com a suplementação de proteína de soja. Não houve diferença significativa nos níveis de LDL-C e triglicerídeos. Concluíram que a suplementação com proteína de soja, por um ano, não conferiu benefícios cardiovasculares, em termos de alterações favoráveis no perfil lipídico, nesta coorte de mulheres pós-menopausa <sup>87</sup>.

Considerando todos os resultados dos artigos publicados após 1999 e verificando a controvérsia presente, o FDA anunciou reavaliação do documento elaborado anteriormente sobre os efeitos do consumo de proteína de soja e os fatores de risco para as doenças cardiovasculares. Nesse contexto, justifica-se o estudo sobre os efeitos das isoflavonas, presentes no gérmen de soja, no perfil lipídico de homens e mulheres pós-menopausa e hipercolesterolêmicos em uso regular de sinvastatina.

Na tabela 3 apresentamos as características dos ensaios clínicos realizados com soja, seus componentes e derivados e o efeito nos níveis de lipídios

séricos, destacando-se os resultados referentes aos efeitos no CT, LDL-C, HDL-C e TG.

**Tabela 3.** Características de estudos avaliando o efeito da soja, derivados ou isoflavonas sobre o perfil lipídico.

REFERÊNCIAS	Nº de sujeitos/Sexo	Delineamento / População	Intervenção/Controle	Resultados (Médias± DP)	Comentário
Crouse et al, 1999 <sup>75</sup>	N=156 Mulheres=62 Homens=94	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, paralelo.  Indivíduos com LDL-C entre 140 e 200 mg/dL com instruções para seguir NCEP-1, recrutados na comunidade.	<b>9 semanas de seguimento</b>  Dieta com 25 g de proteína isolada de soja contendo diferentes quantidades de isoflavonas (Isof.):  1) 3mg de Isof. 2) 27mg de Isof. 3) 37mg de Isof. 4) 62mg de Isof.  <b>Placebo)</b> Bebida com caseína	<b>Proteína de soja</b> <b>CT</b>  Linha de base <b>9 semanas</b> Controle    258 ± 16    258 ± 21 Isof. 3mg    261 ± 22    252 ± 21 Isof. 27mg    264 ± 27    250 ± 31 Isof. 37mg    260 ± 16    240± 25 Isof. 62mg    261 ± 23    237± 21  <b>LDL-C</b>  Linha de base <b>9 semanas</b> Controle    182 ± 12    180 ± 18 Isof. 3mg    185 ± 18    175 ± 17 Isof. 27mg    186 ± 20    174 ± 24 Isof. 37mg    182 ± 19    165± 22 Isof. 62mg    185± 21    163± 18	Conclusão: Isoflavonas naturais com proteína isolada de soja diminui os níveis de colesterol sem afetar as concentrações de triglicerídeos ou HDL-C em voluntários hipercolesterolêmicos sob orientações baseadas no NCEP-1. Proteína de soja extraída com etanol não tem efeito significativo nas concentrações de LDL-C.
Jenkins et al, 2000 <sup>91</sup>	N=25 Mulheres=10 Homens=15	Ensaio clínico randomizado, <i>cross-over</i> (com 2 semanas de <i>washout</i> ), controlado, com indivíduos hiperlipidêmicos, mulheres pós-menopausa,	<b>Seguimento de 8 semanas (3+2+3 semanas)</b>  <b>Fase 1)</b> Cereal contendo 36g/d de proteína de soja com 168mg de isoflavonas (3 semanas)* <b>2 semanas de washout)</b> Dieta NCEP-2 <b>Fase 2)</b> Controle com suplementação de 8g/dia de proteína de trigo  *Receberam caixas com cereais matinais suplementados para cada tratamento - Infranization, Briess Industries, Chilton, WI	<b>Cereal c/Proteína de soja</b>  <b>Semana 0</b> <b>Semana 3</b> <b>CT</b> 257 ± 9,7                      258 ± 8,9 <b>LDL-C</b> 187 ± 9,7                      180 ± 9,3  <b>Placebo</b>  <b>Semana 0</b> <b>Semana 3</b> <b>CT</b> 267 ± 11,2                      262 ± 10,4 <b>LDL-C</b> 181 ± 9,7                      181 ± 10,4	Conclusão: A alta composição de soja no desjejum pode reduzir o risco para doença cardiovascular pela diminuição no LDL-C.  OBS: Composição do placebo não foi neutra; Processamento da proteína de soja pode ter perda de componentes.

REFERÊNCIAS	Nº de sujeitos/Sexo	Delineamento / População	Intervenção/Controle	Resultados (Médias ± DP)	Comentário
Lichtenstein et al, 2002 <sup>88</sup>	N=42 Mulheres =24 Homens=18	Ensaio clínico randomizado, com desenho fatorial, indivíduos com LDL-C ≥3.36mmol recrutados em Boston, US	<p><b>Seis semanas por fase</b> Dietas: 25g de proteína animal ou de soja isolada/4.2MJ e traços ou 50 mg de isoflavonas/4.2MJ</p> <p>1) Proteína de soja depletada de isoflavonas(Soy/-) 2) Proteína de soja enriquecida com isoflavonas* (Soy/+) 3) Proteína animal sem isoflavonas* (An/-) 4) Proteína animal com isoflavonas* (An/+)</p> <p>*Isoflavonas: Archer Daniels Midland Company".</p>	<p><b>CT (mg/dL)</b> Inicial 238 ± 30,2 <b>Soy/- 246 ± 43,3*</b> Soy/+ 241 ± 42,9 An/- 250 ± 45,2 An/+ 248 ± 45,2</p> <p><b>LDL-C (mg/dL)</b> Inicial 160 ± 25,1 <b>Soy/- 168 ± 35,6*</b> Soy/+ 166 ± 37,1 An./- 171 ± 37,5 An./+ 172 ± 39,0</p> <p><b>TG (mg/dL)</b> Inicial 136 ± 58,4 <b>Soy/- 112 ± 44,3*</b> Soy/+ 112 ± 40,7 An./- 127 ± 50,5 An./+ 129 ± 46,0</p> <p>*P&lt;0,05</p>	Conclusão: A proteína de soja teve um modesto efeito sobre o CT somente em indivíduos com LDL-C elevado. Isoflavonas derivadas da soja não tiveram efeito significativo.
Jenkins et al, 2002 <sup>92</sup>	N= 41 Mulheres=18 Homens=23	.Ensaio clinic randomizado, <i>cross-over</i> , com 2 semanas de <i>washout</i>	<p><b>Um mes de seguimento</b> Dieta base de acordo com NCEP-2.</p> <p><b>Fase 1)</b> Controle: Dieta a base de proteína de leite e ovos <b>Fase 2)</b> Proteína de soja * com alta quantidade de isoflavonas (↑ Isoflavona) <b>Fase 3)</b> Proteína de soja * com baixa quantidade de isoflavonas (↓ Isoflavona)</p> <p>*Produtos de soja produzidos por diversas indústrias, todas citadas no artigo.</p>	<p><b>Controle</b></p> <p><b>Semana 0</b> <b>semana 4</b> CT 264 ± 3,9 257 ± 4,6 LDL-C 179 ± 3,9 173 ± 4,2</p> <p><b>↑ Isoflavona</b></p> <p><b>Semana 0</b> <b>semana 4</b> CT 258 ± 5,0 240 ± 4,6 LDL-C 174 ± 4,6 162 ± 4,2</p> <p><b>↓ Isoflavona</b></p> <p><b>Semana 0</b> <b>semana 4</b> CT 261 ± 4,6 244 ± 4,6 LDL-C 176 ± 4,2 160 ± 4,1</p>	Conclusão: A substituição de produtos de origem animal por alimentos com soja, independente da concentração de isoflavonas, reduz o risco de DCV por causa da modesta redução nos lipídios sanguíneos.

REFERÊNCIAS	Nº de sujeitos/Sexo	Delineamento / População	Intervenção/Controle	Resultados (Médias ± DP)	Comentário																								
Cuevas et al, 2003 <sup>89</sup>	Mulheres= 18	<p>Ensaio clínico randomizado, cegado, <i>cross-over</i> (sem fase de <i>washout</i> entre os períodos)</p> <p>Mulheres (47 a 70 anos) em fase pós-menopausa hipercolesterolemicas</p> <p>Atendidas em ambulatório na Universidade Católica do Chile.</p>	<p><b>Seguimento de 8 semanas (4 + 4 semanas)</b></p> <p>Todas as pacientes seguiram dieta pobre em gorduras e colesterol – recomendações NCEP.</p> <p><b>Fase 1)</b> 40g de Proteína Isolada de Soja (PIS) em pó* c/80mg de isoflavonas por dia (4 semanas)</p> <p><b>Fase 2)</b> Caseinato ( até a 8ª semana)</p> <p>*Protein Technologies International, St Louis, MO, USA”.</p>	<p><b>CT (mg/dL)</b> Inicial – 286 ± 6,8 Placebo – 244 ± 9,6 PIS – 240 ± 7,5</p> <p><b>LDL-C (mg/dL)</b> Inicial – 195 ± 6,0 Placebo – 161 ± 8,0 PIS – 160 ± 6,8</p> <p><b>TG</b> Inicial – 190 ± 18,7 Placebo – 160 ± 19,5 PIS – 136 ± 15,9</p>	<p>Conclusão: Em mulheres pos-menopausa hipercolesterolemicas a proteína de soja melhora a função endotelial, independentemente das mudanças plasmáticas de lipoproteínas.</p> <p>OBS: As concentrações de CT e o LDL-C foram significativamente mais baixos quando comparadas ao pré-estudo seja com o caseinato ou PIS.</p>																								
Sagara et al, 2003 <sup>90</sup>	Homens=61	<p>Ensaio clinico randomizado, duplo-cego, paralelo comparado com placebo.</p> <p>Homens de meia idade (45 – 59), com Pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg e/ou coleesterol total ≥200 mg/dL; habitantes das ilhas de Lewis e Harris na Escócia.</p>	<p><b>5 semanas de seguimento</b></p> <p><b>Dieta)</b> No mínimo 20g de proteína de soja e 80mg de IS (em pó) misturadas em alimentos (pães, biscoitos, cereais...)</p> <p><b>Placebo)</b> apenas os alimentos</p>	<p><b>Proteína de soja</b></p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>Semana 0</th> <th>Semana 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CT</td> <td>239 ± 7,9</td> <td>225 ± 8,7</td> </tr> <tr> <td>HDL-C</td> <td>54 ± 2,0</td> <td>57 ± 1,9</td> </tr> <tr> <td>N-HDL-C</td> <td>186 ± 7,5</td> <td>167 ± 8,2</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Placebo</b></p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>Semana 0</th> <th>Semana 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CT</td> <td>231 ± 7,2</td> <td>226 ± 7,2</td> </tr> <tr> <td>HDL-C</td> <td>55 ± 2,5</td> <td>60 ± 2,2</td> </tr> <tr> <td>N-HDL-C</td> <td>176 ± 7,8</td> <td>167 ± 7,1</td> </tr> </tbody> </table>		Semana 0	Semana 5	CT	239 ± 7,9	225 ± 8,7	HDL-C	54 ± 2,0	57 ± 1,9	N-HDL-C	186 ± 7,5	167 ± 8,2		Semana 0	Semana 5	CT	231 ± 7,2	226 ± 7,2	HDL-C	55 ± 2,5	60 ± 2,2	N-HDL-C	176 ± 7,8	167 ± 7,1	<p>Conclusão: A ingestão dietética de pelo menos 20g de proteína de soja contendo, no mínimo, 80mg de isoflavonas, por 5 semanas, pode ser efetiva em reduzir os riscos de DCV em homens com risco elevado.</p>
	Semana 0	Semana 5																											
CT	239 ± 7,9	225 ± 8,7																											
HDL-C	54 ± 2,0	57 ± 1,9																											
N-HDL-C	186 ± 7,5	167 ± 8,2																											
	Semana 0	Semana 5																											
CT	231 ± 7,2	226 ± 7,2																											
HDL-C	55 ± 2,5	60 ± 2,2																											
N-HDL-C	176 ± 7,8	167 ± 7,1																											

REFERÊNCIAS	Nº de sujeitos/Sexo	Delineamento / População	Intervenção/Controle	Resultados (Médias± DP)	Comentário																																
Clerici et al, 2007 <sup>76</sup>	N= 62 Mulheres=37 Homens= 25	Ensaio clínico randomizado, controlado, em paralelo, com adultos hipercolesterolêmicos.	<p><b>8 Semanas de seguimento</b></p> <p><b>Intervenção)</b> 80g massa enriquecida com 2% de gérmen de soja. 33mg de isoflavonas por porção e quantidade insignificante de proteína de soja</p> <p><b>Placebo)</b> Massa de soja não enriquecida.</p> <p>*Massa produzida por Aliveris srl, Perugia, Italy</p>	<p><b>Massa c/ Gérmen de soja</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Linha de base</th> <th>semana 4</th> <th>semana 8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CT</td> <td>261 ± 3</td> <td>↓19 ± 4</td> <td>↓5 ± 3</td> </tr> <tr> <td>LDL-C</td> <td>185 ± 4</td> <td>↓16 ± 4</td> <td>↓4 ± 3</td> </tr> <tr> <td>HDL-C</td> <td>50 ± 2</td> <td>↓1 ± 1</td> <td>↓0 ± 1</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Placebo</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Linha de base</th> <th>semana 4</th> <th>semana 8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CT</td> <td>273 ± 6</td> <td>↓3 ± 3</td> <td>↓3 ± 3</td> </tr> <tr> <td>LDL-C</td> <td>186 ± 6</td> <td>↓2 ± 3</td> <td>↓1 ± 3</td> </tr> <tr> <td>HDL-C</td> <td>55 ± 2</td> <td>↓1 ± 2</td> <td>↓1 ± 1</td> </tr> </tbody> </table>		Linha de base	semana 4	semana 8	CT	261 ± 3	↓19 ± 4	↓5 ± 3	LDL-C	185 ± 4	↓16 ± 4	↓4 ± 3	HDL-C	50 ± 2	↓1 ± 1	↓0 ± 1		Linha de base	semana 4	semana 8	CT	273 ± 6	↓3 ± 3	↓3 ± 3	LDL-C	186 ± 6	↓2 ± 3	↓1 ± 3	HDL-C	55 ± 2	↓1 ± 2	↓1 ± 1	Conclusão: A massa enriquecida com isoflavonas sem proteína de soja apresentou efeito hipocolesterolêmico quando comparada com a massa convencional.
	Linha de base	semana 4	semana 8																																		
CT	261 ± 3	↓19 ± 4	↓5 ± 3																																		
LDL-C	185 ± 4	↓16 ± 4	↓4 ± 3																																		
HDL-C	50 ± 2	↓1 ± 1	↓0 ± 1																																		
	Linha de base	semana 4	semana 8																																		
CT	273 ± 6	↓3 ± 3	↓3 ± 3																																		
LDL-C	186 ± 6	↓2 ± 3	↓1 ± 3																																		
HDL-C	55 ± 2	↓1 ± 2	↓1 ± 1																																		
Campbell et al, 2010 <sup>87</sup>	Mulheres= 62	Ensaio clínico controlado, duplo-cego em paralelo.  Mulheres com menos de 65 anos, pós-menopausa, usando qualquer tipo de terapia hormonal,	<p><b>Seguimento de um ano</b></p> <p><b>Intervenção )</b> 25g de proteína de soja * com 60g de isoflavonas/dia em cereais, bebidas, snacks</p> <p><b>Controle )</b> Caseína</p> <p>* Doados pela DrSoy Nutrition, Irvine, CA.</p>	<p><b>Proteína de soja</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Linha de base</th> <th>12 meses</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CT</td> <td>231 ± 6,1</td> <td>243 ± 6,2</td> </tr> <tr> <td>TG</td> <td>119 ± 10,5</td> <td>135 ± 10,7</td> </tr> <tr> <td>HDL-C</td> <td>57 ± 2,5</td> <td>60 ± 2,5</td> </tr> <tr> <td>LDL-C</td> <td>150 ± 5,9</td> <td>155 ± 5,9</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Placebo</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Linha de base</th> <th>12 meses</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CT</td> <td>237 ± 6,8</td> <td>254 ± 6,9</td> </tr> <tr> <td>TG</td> <td>131± 11,7</td> <td>150 ± 11,9</td> </tr> <tr> <td>HDL-C</td> <td>58 ± 2,7</td> <td>63 ± 2,8</td> </tr> <tr> <td>LDL-C</td> <td>153 ± 6,5</td> <td>161 ± 6,6</td> </tr> </tbody> </table>		Linha de base	12 meses	CT	231 ± 6,1	243 ± 6,2	TG	119 ± 10,5	135 ± 10,7	HDL-C	57 ± 2,5	60 ± 2,5	LDL-C	150 ± 5,9	155 ± 5,9		Linha de base	12 meses	CT	237 ± 6,8	254 ± 6,9	TG	131± 11,7	150 ± 11,9	HDL-C	58 ± 2,7	63 ± 2,8	LDL-C	153 ± 6,5	161 ± 6,6	Conclusão: Um ano de suplementação com proteína de soja não conferiu benefícios cardiovasculares, em termos de perfil lipídico, para as mulheres pós-menopausa deste estudo.		
	Linha de base	12 meses																																			
CT	231 ± 6,1	243 ± 6,2																																			
TG	119 ± 10,5	135 ± 10,7																																			
HDL-C	57 ± 2,5	60 ± 2,5																																			
LDL-C	150 ± 5,9	155 ± 5,9																																			
	Linha de base	12 meses																																			
CT	237 ± 6,8	254 ± 6,9																																			
TG	131± 11,7	150 ± 11,9																																			
HDL-C	58 ± 2,7	63 ± 2,8																																			
LDL-C	153 ± 6,5	161 ± 6,6																																			

Resultados expressos em médias ± DP\* (mg/dL)

CT – Colesterol total;

HDL-C – high density; lipoprotein;

LDL -C– low density lipoprotein;

TG – triglicérides.

Embora a proteína de soja tenha apresentado efeitos hipolipemiantes em estudos com animais <sup>62, 63, 64</sup>, experimentos em seres humanos têm mostrado resultados conflitantes. Muitos são inconclusivos apresentando resultados contraditórios, constituídos por populações heterogêneas formadas de homens e mulheres pré e pós-menopausa, com padrão hormonal diferente, o que provavelmente produziria efeitos diferentes em função da atividade estrogênica e anti-estrogênica desta substância <sup>84</sup>. Sendo assim, alguns estudos com soja relataram efeitos hipolipemiantes, com conteúdo variável de isoflavonas, em amostras pequenas com doses insuficientes de isoflavonas <sup>65 - 68</sup>. Em outros, tal efeito não foi evidenciado <sup>69 - 74</sup>. Na maioria das pesquisas que apontaram resultados positivos, a proteína de soja foi mais eficaz em hipercolesterolêmicos do que em normocolesterolêmicos. Por outro lado, existem estudos demonstrando efeitos insignificantes inclusive em indivíduos hipercolesterolêmicos <sup>69, 70</sup>. Adicionalmente, estudos demonstraram que a proteína de soja é mais efetiva em reduzir os lipídios do que as isoflavonas isoladas. Desta forma, alguns autores consideram as isoflavonas como componente ativo da proteína de soja capaz de produzir efeitos benéficos sobre a saúde cardiovascular <sup>85</sup>.

#### 4 JUSTIFICATIVA

Há indícios de que as isoflavonas provenientes da soja possam se constituir em uma alternativa viável para a redução do risco de doenças cardiovasculares, especialmente por seu potencial de redução nas concentrações sanguíneas de colesterol. No entanto, a significância clínica dos benefícios das isoflavonas da soja na diminuição das concentrações de lipídios séricos, em humanos, continua apresentando resultados contraditórios. Sendo assim, nenhum ensaio clínico randomizado até o momento, apresentou resultados conclusivos sobre o benefício inequívoco da soja ou de seus componentes sobre o perfil lipídico em seres humanos. Da mesma forma, não se tem conhecimento de estudos em indivíduos hipercolesterolêmicos que utilizam estatinas em associação a cápsulas de gérmen de soja com vistas à potencialização dos efeitos na busca pelo LDL-C alvo.

## **5 OBJETIVO**

Avaliar se o gérmen de soja teria efeito adicional àquele do tratamento com estatinas, sobre o perfil lipídico de pacientes com dislipidemia, em tratamento regular com sinvastatina.

## 6 REFERÊNCIAS

1. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108-13.
2. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-28.
3. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-89.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Pollicino C, Kirby A, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78. Epub 2005 sep 21
6. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, Gordon DJ, Wolz M, et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960–2002. *JAMA*. 2005;294:1773–81.
7. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 1998;81:7B–12B
8. NIH Consensus Development Panel on Triglyceride, High-Density Lipoprotein, and Coronary Heart Disease. NIH Consensus Conference: triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease. *JAMA*.1993;269:505–10.
9. IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(1):2-19.
10. Martinez TLR, Santos RD, Armaganijan D, Torres KP, Loures-Vale A, Magalhães ME, et al. National alert campaign about increased cholesterol: determination of cholesterol levels in 81,262 Brazilians. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80(6):635-34.

11. McPherson R, Frohlich J, Fodor G, Genest J. Canadian Cardiovascular Society position statement – Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2006; 22(11): 913-27.
12. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, Souza R, et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(2):380-87.
13. Jenkins DJ, Kendall CW, Faulkner DA, Kemp T, Marchie A, Nguyen TH, et al. Long-term effects of a plant-based dietary portfolio of cholesterol-lowering foods on blood pressure. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(6):781-88.
14. Anderson JW, Bush HM. Soy protein effects on serum lipoproteins: a quality assessment and meta-analysis of randomized, controlled studies. *J Am Coll Nutr*. 2011;30(2):79-91.
15. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME, et al. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333:276-82.
16. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A, Komesaroff P, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal woman. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:3392-98.
17. Tonstad S, Smerud K, Hoie L. A comparison of effects of 2 doses of soy protein or casein on serum lipids, serum lipoproteins, and plasma total homocysteine in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2002;76:78-84.
18. WHO. Preventing chronic disease: a vital investment. Geneva, World Health Organization, 2005.
19. Fernandes CE, Pinho-Neto JSL, Gebara OCE, Santos Filho RD, Pinto Neto AM, Pereira Filho AS, et al. I Diretriz Brasileira sobre prevenção de DCV em mulheres climatéricas e a influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(1):1-23.
20. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE: Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1951;41:279.
21. Polanczyk CA. Fatores de risco cardiovascular no Brasil: os próximos 50 anos. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84(3): 199-01.
22. Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf P, Brancati FL, Sharrett AR, et al. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its

association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Metabolism* 1996;45:699-06.

23. Ineu ML, Manenti E, Costa JLV, Moriguchi E. Manejo da HDL: avanços recentes e perspectivas além da redução LDL. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(6):788-94.
24. Anitschkow N, Chalатов S. Ueber Experimentelle Cholesterin-insteatose und ihre Bedeutung fuer die Entstehung einiger Pathologischer Prozesse. *Zentrbl Allg Pathol Pathol Anat.* 1913;24:1-9.
25. Connor WE, Stone DB, Hodges RE. The interrelated effects of dietary cholesterol and fat upon human serum lipid levels. *J Clin Invest* 1964;43:1691–702.
26. Quintao E, Grundy SM, Ahrens EH Jr. Effects of dietary cholesterol on the regulation of total body cholesterol in man. *J Lipid Res* 1971;12:233–45.
27. Brown SA, Morrisett J, Patsch JR, Reeves R, Gotto AM, Patsch W. Influence of short term dietary cholesterol and fat on human plasma Lp[a] and LDL levels. *J Lipid Res* 1991;32:1281–94.
28. Hopkins PN. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta- analysis and review. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1060–70.
29. Marzzoco A, Torres BB. *Bioquímica básica.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
30. Marks DB, Marks AD, Smith CM. *Basic Medical Biochemistry: a clinical approach.* USA: Lippincott Williams & Wilkins, 1996.
31. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001; v. 77, Supl 3.
32. Coelho VG, Caetano LF, Liberatore JRDR, Cordeiro JA, Souza DRS. Perfil lipídico e fatores de risco para doenças cardiovasculares em estudante de medicina. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85:57-62.
33. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Cantin B, Bergeron J, Dagenais GR, Després JP. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med.* 2001;161(22):2685-92.
34. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP. The Residual Risk Reduction Initiative: A Call to Action to Reduce Residual Vascular Risk in Patients with Dyslipidemia. *The American Journal of Cardiology* 2008;102(17):1K-36K.

35. Prado ES, Dantas EH. Efeitos dos exercícios físicos aeróbicos e de força nas lipoproteínas HDL, LDL e lipoproteína (a). *Arq Bras Cardiol* 2002;79:429-33.
36. Olsson AG, Pears JS, McKellar J, Caplan RJ, Raza A. Pharmacodynamics of a new HMG CoA reductase inhibitor ZD 4522 in patients with primary hypercholesterolemia [abstract]. *Atherosclerosis* 2000;151(1):39-39.
37. Anderson JM. Diet First, Then Medication for Hypercholesterolemia. *JAMA* 2003;290(4):531-33.
38. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 2002;106:3145-421.
39. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-38.
40. Lorgèril M, Salen P, Martin J-L, et al.: Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999, 99:779-85.
41. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Gould KL, Merritt TA, Sparler S, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998;280:2001-07.
42. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *BMJ* 1996; 312:731-36.
43. Wannamethee SG, Shaper AC. Type of alcoholic drink and risk of major coronary heart disease events and all-cause mortality. *Am J Public Health* 1999;89:685-90.
44. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Brehm BJ. Effects of low-carbohydrates vs. low fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:285-93.
45. Hodges RE, Krehl WA, Stone DB, Lopez A. Dietary carbohydrates and low cholesterol diets: effects on serum lipids on man. *Am J Clin Nutr* 1967;20:198-08.
46. Wu AH et al. Soy intake and risk of breast cancer in Asians and Asian Americans. *Am J Clin Nutr* 1998;68(suppl):1437S–43S.
47. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer*. 2006; 55(1):1-12.

48. Balk E, Chung M, Chew P, Raman G, Kupelnick B, Tatsioni A, et al. Effects of soy on health outcomes: summary. Evidence report/technology assessment, N° 126. Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005. <http://purl.access.gpo.gov/GPO/LPS64616>. Acesso em setembro 2011.
49. Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, Stephen AM, Doull J, Flamm WG, et al. Soy isoflavones: a safety review. *Nutr Rev*. 2003;61(1):1-33.
50. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Clinical Review 97- Potential Health Benefits of Dietary Phytoestrogens: A review of clinical epidemiology, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998;83:2223-35.
51. Xu X, Harris KS, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich, et al. Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. *J Nutr* 1995;125:2307-15.
52. Karr SC, Lampe JW, Hutchins AM, Slavin JL. Urinary isoflavoid excretion in humans is dose dependent at low to moderate levels of soy protein consumption. *Am J Clin Nutr* 1997;66:46-51.
53. Setchell KDR. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology and implication for human health of soy isoflavones. *Am Jour Clin Nutr*. 1998; 68(6):1333S-46S.
54. Setchell DR, Cassidy A. A dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr*. 1999;129:758S-67S.
55. Eldridge AC, Kwolek WF. Soybean Isoflavones: effects of environment and variety on composition. *J Agric Food Chem* 1983;v. 31:394-96.
56. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effects of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998;91:6-11.
57. Song T, Barua K, Buseman G, Murphy PA. Soy Isoflavones Analysis: quality control and a new internal standard. *Am J Clin Nutr* 1998;68(suppl):1474S-79S.
58. Potter SM. Soy protein and cardiovascular disease: The impact of bioactive components in soy. *Nutrition Reviews*. 1998; 56(8):231-35.
59. SANA-Soyfoods Association of North America <http://www.soyfoods.com/nutrition/isoflavoneconcentration.html>. Acesso em setembro de 2009.
60. EMBRAPA. Disponível em <http://www.cnpso.embrapa.br/>. Acesso em setembro de 2010.
61. Messina M, Erdman JW. First international symposium on the role of soy in preventing and treating chronic disease. *Journal of Nutrition*. 1995;125(3):698S-797S.

62. Food and Drug Administration. Food labeling: health claims; soy protein and coronary heart disease. Federal Register. October 26, 1999; 64: 57699-733. Disponível em URL: <http://vm.cfsan.fda.gov/~lfr/fr991026.htm>. Acesso em setembro de 2010.
63. Kern M, Ellison DY, Ambrose M, Mosier K. Effects of soy protein supplemented with methionine on blood lipids and adiposity of rats. *Nutrition*. 2002;18:654-56.
64. Wei H, Bowen R, Cai Q, Barnes S, Wang Y. Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1995; 208: 124-30.
65. Wilcox J.N, Blumenthal B.F. Thrombotic mechanisms in atherosclerosis: potential impact of soy proteins. *J Nutr.* 1995; 125: 631S-38S.
66. Markiewicz L, Garey J, Adlercreutz H, Gurr E. In vitro bioassays of non-steroidal phytoestrogens. *J Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1993; 45: 399-05.
67. SBH. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Hipertensão. 2004;7(4):123-62.
68. Peterson T.G, Kim H, Barnes S. Genistein may inhibit the growth of human mammary epithelial cells by augmenting transforming growth factor beta (TGFB) signaling. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68, suppl: 1527.
69. Setchell KD, Brown NM, Lydering-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol – a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *Journal of Nutrition.* 2002;132:3577-84.
70. Jackman KA, Woodman OL, Sobey CG. Isoflavones, equol and cardiovascular disease: pharmacological and therapeutic insights. *Curr Med Chem.* 2007;14(26): 2824-30.
71. Hur, HG, Lay Jr JO, Beger RD, Freeman JP, Rafii F. Isolation of human intestinal bacteria metabolizing the natural isoflavone glycosides daidzin and genistin. *Arch Microbiol.* 2000;174:422-28.
72. Hu FB, Willet WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:2569-78.
73. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;136(10):2588-93.
74. Dubuisson C, Lioret S, Touvier M, Dufour A, Calamassi-Tran G, Volatier JL, Lafay L. Trends in food and nutritional intakes of French adults from 1999 to 2007: results from the INCA surveys. *Br J Nutr* 2010;103(7):1035-48.

75. Crouse JR, Morgan T, Terry JG, Ellis J, Vitolins M, Burke GL. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med.* 1999;159:2070-76.
76. Clerici C, Setchell KD, Batterzzati PM, Giuliano V, Asciutti S, Castellani D, et al. Pasta naturally enriched with isoflavones aglycons from soy germ reduces serum lipids and improves markers of cardiovascular risk. *J Nutr* 2007;137(10):2270-78.
77. Sirtori CR, Gatti E, Mantero O, Conti F, Agradi E, Sirtori M, et al. Clinical experience with the soybean protein diet in the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr.* 1979;32:1645-58.
78. Descovich GC, Ceredi C, Gaddi A, Benassi NS, Mannino G, Colombo L, et al. Multicentre study of soybean protein diet for outpatient hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 1980;2:709-12.
79. Henkel J. Soy: health claims for soy proteins, question about other components. *FDA consumer* 2000; 34(3):13-20.
80. Petri Nahas E, Nahás Neto J, De Luca L, Traiman P, Pontes A, Dalben I. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas* 2004, 48(4):372-80.
81. Pereira IRO, Faludi AA, Aldrighi JM, Bertolami MC, Saleh MH, Silva RA , et al. Effects of soy germ isoflavones and hormone therapy on nitric oxide derivatives, low-density lipoprotein oxidation, and vascular reactivity in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Menopause (New York)* 2006;13:942-50.
82. Taku K., Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoli K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analyses of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1148-56.
83. Taku K., Umegaki K, Ishimi Y, Watanabe S. Effects of extracted soy isoflavones alone on total and LDL cholesterol: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008;4(5)1097-03.
84. Rios DRA, Rodrigues ET, Cardoso APZ, Montes MBA, Franceschini S, Toloí MRT. Lack of effects of isoflavones on the lipid profile of Brazilian postmenopausal women. *Nutrition* 2008; 24(11-12):1153-58.
85. Zhang B, Cai L, Su M, Zhou XX, Huang LL, Chen CG, Chen RQ, Su YX. Relationship between dietary soy isoflavones and blood lipid levels in 40 – 65 year-olds in Guangzhou. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2009;30(8):761-65.

86. Zung A, Shachar S, Zadik Z, Kerem Z. Soy-derived isoflavones treatment in children with hypercholesterolemia: a pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23(1-2):133-41.
87. Campbel SC, Khalil DA, Payton ME, Arjmandi BH. One-year soy protein supplementation does not improve lipid profile in postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17(3):587-93.
88. Lichtenstein AH, Jalbert SM, Adlercreutz H, Goldin BR, Rasmussen H, Schaefer EJ, Ausman LM. Lipoprotein Response to Diets High in Soy or Animal Protein With and Without Isoflavones in Moderately Hypercholesterolemic Subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1852-58.
89. Cuevas AM, Iribarra VL, Castillo OA, Yan˜ez MD, Germain AM. Isolated soy protein improves endothelial function in postmenopausal hypercholesterolemic women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2003; 57:889–94.
90. Sagara M, Kandam T, Njelekeram M, Teramoto T, Armitage L, Birt M, et al. Effects of Dietary Intake of Soy Protein and Isoflavones on Cardiovascular Disease Risk Factors in High Risk. *Journal of the American College of Nutrition*, 2003; 1(23): 85–91.
91. Jenkins DJA, Kendall CWC, Vidgen E, Vuksan V, Jackson C-J, Augustin LSA, et al. Effect of Soy-Based Breakfast Cereal on Blood Lipids and Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Metabolism*, 2000;11(49):1496-00.
92. Jenkins DJA, Kendall CWC, Jackson CC, Connelly PW, Parker T, Faulkner D, et al. Effects of high- and low-isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2002;76:365–72.

**ARTIGO****Efeito do Gérmen de Soja sobre o Perfil Lipídico de Pacientes em Tratamento com Sinvastatina: Ensaio Clínico Randomizado, Cegado e Comparado com Placebo**

Viviane Maria Ferrari Franco<sup>1</sup>

Waldomiro Carlos Manfroi<sup>2</sup>

Sandra C. Fuchs<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Cardiologia e Ciências Cardiovasculares (UFRGS).

<sup>2</sup> Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Cardiologia e Ciências Cardiovasculares (UFRGS).

<sup>3</sup> Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Cardiologia e Ciências Cardiovasculares (UFRGS).

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Waldomiro Carlos Manfroi

Serviço de Cardiologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcellos, 2350, sala 2061

Porto Alegre, RS, Brasil

Cep: 90.035-003

Fone/fax (51)3359-8449

e-mail: wmanfroi@hcpa.ufrgs.br

O artigo será submetido à Revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia

## RESUMO

**Fundamentos:** As doenças cardiovasculares (DCV) representam um importante problema de saúde pública em todo mundo, sendo a principal causa de mortalidade e morbidade, tendo a dislipidemia como um dos fatores de risco. A adoção de medidas não farmacológicas que possam auxiliar na redução dos níveis de colesterol, como o uso das isoflavonas da soja, tem sido apontada como uma boa estratégia no tratamento.

**Objetivo:** Avaliar o impacto do gérmen de soja no perfil lipídico em homens de qualquer idade e em mulheres pós menopausa, dislipidêmicos em uso regular de sinvastatina.

**Métodos:** Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo. Participaram do estudo homens de qualquer idade e mulheres pós menopausa, com o LDL-C acima de 100mg/dl, em uso regular de sinvastatina. Os participantes receberam cápsulas de gérmen de soja ou cápsulas de placebo, juntamente com a sinvastatina a cada 30 dias, durante 4 meses. Neste período foram avaliadas as medidas antropométricas e aplicado questionário sobre o consumo de alimentos ricos em gordura saturada. Exames bioquímicos foram realizados a cada mês para avaliação do perfil lipídico.

**Resultados:** Dos 242 pacientes selecionados para o estudo, 87 foram randomizados e 78 completaram o estudo: 39 no grupo placebo (GP) e 39 no grupo gérmen de soja (GS). Ao final do seguimento observou-se maior redução nos níveis de colesterol total no GP ( $\Delta=40,8 \pm 40,4$  vs  $\Delta=35,3 \pm 52,6$ ;  $p=0,6$ ). Observou-se uma substancial diferença nos níveis de triglicerídeos entre o GP e GS ( $\Delta=18,7 \pm 72,9$  vs  $\Delta=69,1 \pm 290,3$ ;  $p=0,6$ ). Entretanto, estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

**Conclusão:** O gérmen de soja administrado em indivíduos em tratamento com sinvastatina não oferece benefício adicional na melhora do perfil lipídico.

**Palavras-chave:** Doenças cardiovasculares. Dislipidemias. Fitoestrógenos. Isoflavonas.

## Introdução

A associação entre níveis de CT (colesterol total), LDL-C (*low density lipoprotein*) com risco de eventos cardiovasculares têm sido documentada ao longo das últimas décadas<sup>1,2</sup>. Intervenções para reduzir LDL-C através de estatinas mostraram efeito substancial sobre a taxa de eventos<sup>3,4</sup>, com diminuição de 24% na incidência de eventos cardiovasculares maiores com redução de 40 mg/dL no LDL-C<sup>5</sup>. A relação entre níveis de triglicerídeos e eventos cardiovasculares permanece sendo investigada, uma vez que não é clara se esta é uma associação causal ou apenas marcadora de risco<sup>6,7</sup>. Meta-análise de estudos de coorte de base populacional demonstrou que triglicerídeos plasmáticos elevados associam-se com incremento de 32% em homens e 76% em mulheres, no risco de desenvolver doença cardiovascular<sup>5</sup>. Essas evidências por si só são suficientes para indicar controle da dislipidemia como meio de reduzir morbimortalidade cardiovascular.

O efeito do tratamento medicamentoso para controle de dislipidemias está bem estabelecido e o uso de estatinas faz parte das intervenções preventivas recomendadas em diretrizes<sup>8,9</sup>. As propriedades funcionais da soja, atribuídas ao seu conteúdo de isoflavonas, têm sido associadas à redução na incidência de doenças cardiovasculares<sup>10</sup>. Estudos sumarizados em meta-análise demonstraram que a ingestão de 47 g/dia de proteína de soja pode reduzir os níveis de colesterol total em 9,3%, LDL-C em 12,9%, e triglicerídeos em 10,5% e elevar em 2,4% o HDL-C. A partir desta meta-análise, em 1995 a *Food and Drug Administration* (FDA) estabeleceu que alimentos contendo mais de 6,25g de proteína de soja por porção reduzem risco de doenças cardiovasculares<sup>11</sup>. Contudo nas últimas décadas resultados contraditórios sobre a associação entre o consumo de isoflavonas e perfil lipídico tem sido evidenciados. Estas divergências podem ser atribuídas às variações no processo de extração das isoflavonas da proteína de soja, a forma de apresentação dos produtos utilizados na intervenção (proteína de soja isolada, proteína texturizada de soja, extrato de soja, entre outros), ou a limitações metodológicas dos estudos<sup>12, 13</sup>. As isoflavonas da proteína de soja extraídas com álcool apresentam efeitos ínfimos nas concentrações lipídicas e o uso de proteínas isoladas não demonstraram nenhum efeito hipocolesterolêmico<sup>12, 13</sup>.

A utilização do gérmen de soja como fonte de isoflavonas apresenta uma vantagem em relação às demais fontes da soja. A extração das isoflavonas do gérmen de soja não utiliza processos químicos, mantendo sua integridade estrutural. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do gérmen de soja sobre o perfil lipídico em pacientes em tratamento com sinvastatina.

## **Métodos**

Ensaio clínico randomizado arrolou pacientes com dislipidemia e risco cardiovascular em atendimento ambulatorial em hospital de referência ou voluntários, identificados através de anúncios veiculados pela imprensa. O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre 2008 e 2010. Incluíram-se homens e mulheres na pós-menopausa, de qualquer idade, com LDL-C superior a 100 mg/dL e em tratamento com Sinvastatina há pelo menos 3 meses. Entre os participantes elegíveis, foram excluídos, por meio da conferência no prontuário e auto-referência, os com doença cardiovascular (insuficiência cardíaca, com história de infarto agudo do miocárdio, intervenção percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica nos últimos 90 dias), hipotireoidismo não tratado, insuficiência renal crônica, outra doença grave que necessitasse tratamento imediato, em uso de imunossupressores, esteróides anabolizantes, com consumo abusivo de álcool, elevação de transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP) ou creatinofosfoquinase (CPK) - três vezes superior ao normal. Durante *run in* de quatro semanas reforçou-se uso de Sinvastatina, avaliou-se ingestão alimentar, utilizando questionário de frequência alimentar reduzido, e realizaram-se aferições antropométricas, semanalmente.

Participantes foram alocados, através de uma seqüência aleatória de 1:1, para um de dois grupos: intervenção ou controle. A listagem com a seqüência de alocação para tratamento ativo – gérmen de soja (500 mg com 15 mg de isoflavonas – Isosoy – Herborisa<sup>®</sup>) – ou placebo (cápsulas de insipiente amido) foi gerada e mantida sigilosamente fora do sítio da pesquisa, por pessoas sem contato com os participantes. Os do grupo intervenção foram orientados a ingerir duas cápsulas de gérmen de soja durante almoço e jantar, não modificar a dieta e manter o uso de Sinvastatina (20 a 80 mg) durante o seguimento de 20 semanas. O grupo controle recebeu placebo e

orientação para manter hábitos de dieta e Sinvastatina. Sinvastatina, gérmen de soja e placebo foram fornecidos aos participantes a cada mês durante 20 semanas. A adesão à intervenção foi verificada por meio de contagem de cápsulas e dias em que deixou de ingerir.

Participantes foram avaliados mensalmente por equipe treinada, seguindo protocolo padronizado para determinar mudanças de estilo de vida. Informações sobre atividade física, ingestão de álcool e tabagismo foram obtidas na linha de base; peso, altura e consumo alimentar foram avaliados a partir da randomização até o término do estudo. Investigaram-se mudanças no consumo alimentar quanto à ingestão de laticínios, ovos, alimentos com maionese, frituras, lanches fritos, feijoada, peixe, carnes e outros alimentos de origem animal. Peso (kg) e a altura (m) foram aferidos para cálculo do índice de massa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). O desfecho clínico foi mudança no perfil lipídico entre a linha de base e o final do estudo, verificado através de dosagens de colesterol total e LDL-C. As dosagens de colesterol total e LDL-C, HDL-C e triglicérides foram obtidas com jejum de 12 horas, na linha de base, no acompanhamento realizado mensalmente e ao final do estudo.

#### *Cálculo de tamanho da amostra e análise estatística*

Para obter-se redução de pelo menos 10% e desvio padrão de 23 mg/dL nas dosagens plasmáticas de LDL-C ou colesterol total entre os grupos intervenção e controle, com poder de 90% e valor de P de 0,05, o tamanho da amostra foi de 40 pacientes por grupo. Calcularam-se deltas (dosagem basal – término do estudo) de LDL-C e colesterol total, os quais foram comparados por teste t para amostras independentes, e entre os deltas dos grupos com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Análise de covariância foi empregada para ajustar para diferenças de idade, sexo, escolaridade e adesão. As análises foram realizadas com o software SPSS for Windows (SPSS V17, Chicago, IL).

#### *Aspectos Éticos*

Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board, sob o protocolo 04-469 aprovou

aspectos éticos e metodológicos da investigação, e os pacientes assinaram um termo de consentimento informado para participar.

## **Resultados**

Entre 242 pacientes que foram avaliados para elegibilidade 51% não preencheram os critérios de inclusão, 14% não aceitaram participar por razões diversas. Oitenta e sete indivíduos foram randomizados, 42 para o gérmen de soja e 43 para placebo. No grupo gérmen de soja três pacientes desistiram ao longo do seguimento e no grupo placebo, quatro. (Figura 1).

Observa-se, na Tabela 1, que os grupos gérmen de soja e placebo eram similares em relação às características demográficas e comportamentais. Avaliação laboratorial de colesterol e frações foi similar entre os grupos; houve maior variabilidade nos níveis de triglicérides no grupo gérmen de soja, no entanto a diferença não foi estatisticamente significativa.

A aferição da adesão no quinto mês de acompanhamento está apresentada na Tabela 2. A adesão ao gérmen de soja e placebo ao longo do estudo foi semelhante entre os grupos. A adesão à sinvastatina, oferecida aos dois grupos, mostrou que a contagem de comprimidos restantes ao final do quinto mês resultou em uma sobra média de três comprimidos de sinvastatina e 13 cápsulas de gérmen de soja.

As variações nos níveis de colesterol total, frações e triglicérides entre a linha de base e o final do estudo mostra que houve redução nos dois grupos (Tabela 3). Colesterol total e LDL-C apresentaram maior variação do que HDL-C, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas. Triglicérides apresentaram forte redução no grupo gérmen de soja, mas houve grande variabilidade, principalmente no grupo gérmen de soja.

## Discussão

Este ensaio clínico demonstrou que gérmen de soja não teve efeito adicional ao obtido com sinvastatina sobre o perfil lipídico. O efeito esperado da proteína de soja com isoflavonas<sup>13-15</sup> ou alimentos enriquecidos com isoflavonas<sup>16</sup> que tem demonstrado efeitos positivos no perfil lipídico não foram observados nesse estudo. Esses resultados diferem do observado em estudo com prescrição de dieta com, no mínimo 20g de proteína de soja e 80mg de isoflavonas, durante cinco semanas, o qual reduziu efetivamente o risco de doença cardiovascular em homens com alto risco cardiovascular<sup>13</sup>. Contudo, nesse estudo não houve administração de estatinas.

Em outro ensaio clínico que comparou o efeito de duas dietas a base de soja, uma dieta rica (73mg/dia) e outra pobre (10mg/dia) em isoflavonas com dieta controle (baseada em laticínios de baixo teor de gorduras), observou-se que as duas dietas reduziram colesterol total e frações, além do risco estimado para doença arterial coronariana, comparadas à dieta controle<sup>15</sup>. A semelhança de efeito entre as duas dietas sugere que mesmo baixas quantidades de proteína de soja são capazes de alterar níveis séricos de lipídeos e frações, mas, novamente, não administração de estatinas aos grupos em avaliação.

Por outro lado, a comparação entre a administração de dieta com, no mínimo 25g de proteína animal ou proteína isolada de soja e 50mg de isoflavonas, durante seis semanas de seguimento, mostrou que a proteína de soja teve um efeito modesto sobre o colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicérides<sup>17</sup>. Os autores apresentaram resultados diferenciados segundo o nível de LDL-C de 155mg/dL, o que pode ser questionável pela ausência de mecanismos específicos que justifiquem ação apenas sobre valores muito alterados. A ausência de efeito das isoflavonas sobre os níveis de lipídios plasmáticos seja indicativo de falta de efeito hipolipemiante ou decorrente de problemas com processamento, tornando muito peculiar a recomendação de consumo de soja. Corroboram esse achado, resultados de ensaio clínico mostrando que uso prolongado de proteína de soja não se associou com redução de risco cardiovascular em mulheres pós-menopausa<sup>18</sup>.

Uma diferença importante entre esse ensaio clínico e outros já realizados é que no presente ambos os grupos receberam tratamento com sinvastatina, assumindo a

necessidade de tratamento medicamentoso frente à dislipidemia<sup>21</sup>. Assim, qualquer benefício presumido deveria ser capaz de reduzir colesterol e LDL-C além dos níveis obtidos com sinvastatina. Contudo, isso não ocorreu sugerindo que a redução máxima de colesterol total e frações foi alcançada com a utilização de sinvastatina<sup>5</sup>. Alternativas seriam a de falta de adesão ao gérmen de soja, que também foi de pequena monta e comparável ao observado com sinvastatina. Também haveria a possibilidade de que o nível de isoflavonas no gérmen de soja fosse inferior ao informado pelo fabricante<sup>19</sup>. Contudo, de forma análoga ao observado na dieta com baixo conteúdo de proteína de soja<sup>15</sup>, mesmo em concentrações reduzidas poderia exercer efeito hipolipemiante.

Os resultados desse ensaio clínico permitem concluir que gérmen de soja não oferece benefício adicional ao tratamento com sinvastatina sobre o perfil lipídico em indivíduos com dislipidemia. Dessa forma, a recomendação de consumo de soja não pode basear-se em seu efeito sobre o perfil lipídico.

### **Potencial Conflito de interesses**

A empresa Medley forneceu parte da sinvastatina.

A empresa Herborisa forneceu o Isosoy (gérmen de soja) e placebo.

### **Fontes de Financiamento**

Não houve financiamento.

### **Vinculação Acadêmica**

Este artigo é parte de tese de doutorado de Viviane Maria Ferrari Franco pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Tabela 1.** Características basais dos participantes alocados no grupo placebo e Gérmen de Soja (GS) [médias  $\pm$  DP ou *n* (%)]

	<b>Placebo</b> (n=39)	<b>GS</b> (n=39)	<b>Valor p *</b>
Idade (anos)	61,8 $\pm$ 9,1	62,6 $\pm$ 9,0	0,7
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,0 $\pm$ 3,5	27,9 $\pm$ 4,3	0,2
Colesterol total (mg/dL)	220,7 $\pm$ 45,9	223,7 $\pm$ 48,9	0,8
LDL-C (mg/dL)	137,5 $\pm$ 35,9	143,7 $\pm$ 46,9	0,5
HDL-C (mg/dL)	47,8 $\pm$ 13,5	48,5 $\pm$ 13,8	0,8
Triglicerídeos (mg/dL)	188,1 $\pm$ 100,2	241,1 $\pm$ 330,0	0,3
Gênero			0,5
Homens	13 (30)	16 (38)	
Mulheres	30 (70)	26 (62)	
Escolaridade			0,8
Até 8 anos de estudo	25 (58)	26 (62)	
9 anos ou mais de estudo	18 (42)	16 (38)	
Atividade Física			0,3
Não praticou	22 (51)	23 (55)	
Até 3 vezes/semana	12 (28)	6 (14)	
De 4-7 vezes/semana	9 (21)	13 (31)	
Tabagismo			0,2
Nunca	17 (40)	20 (48)	
Passado	21 (49)	21 (50)	
Presente	5 (12)	1 (2)	
Álcool			0,2
De 1 a 3 doses/semana	14 (33)	9 (21)	
$\geq$ 4 doses/semana	29 (67)	33 (79)	

\* Médias comparadas com teste de ANOVA e proporções com teste Qui-quadrado.

**Tabela 2.** Adesão ao tratamento com sinvastatina e Gérmen de Soja (GS) [médias  $\pm$ DP ou *n* (%)]

	Placebo (n=39)	GS (n=39)	Valor <i>p</i> <sup>1</sup>
Esqueceu de tomar Sinvastatina			0,2
Sim	19 (48)	14 (36)	
Não	21 (53)	25 (64)	
Esqueceu de tomar GS			0,4
Sim	17 (43)	19 (49)	
Não	23 (58)	20 (51)	
Número de comprimidos devolvidos			
Sobras de sinvastatina	2 $\pm$ 1,8	3 $\pm$ 4,4	0,3
Sobras de GS	12 $\pm$ 8,3	13 $\pm$ 9,9	0,8
Porcentagem média de adesão			
Porcentagem de adesão ao gérmen de soja (% média) <sup>2</sup>	14,4 $\pm$ 10,0	15,2 $\pm$ 11,9	0,7

<sup>1</sup> Diferença testada com ANOVA, para variáveis contínuas e Qui-quadrado para variáveis categóricas.

<sup>2</sup> Dose mensal de gérmen de soja, 120 comprimidos.

\* Porcentagem de adesão ao tratamento com sinvastatina não foi calculado devido à variação na dosagem recomendada a cada paciente.

**Tabela 3.** Concentrações de colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicerídeos antes e depois da intervenção e valores delta correspondentes (médias  $\pm$ DP).

	<b>Grupo</b>	<b>Antes</b>	<b>Depois</b>	<b>Delta</b>	<b>Valor p*</b>
Colesterol total (mg/dL)	Placebo	220,7 $\pm$ 45,9	177,4 $\pm$ 29,8	40,8 $\pm$ 40,4	0,6
	GS	223,7 $\pm$ 48,9	188,8 $\pm$ 37,3	35,3 $\pm$ 52,6	
LDL-C (mg/dL)	Placebo	137,5 $\pm$ 35,9	100,7 $\pm$ 23,8	35,8 $\pm$ 34,1	1,0
	GS	143,7 $\pm$ 46,9	108,6 $\pm$ 35,7	36,1 $\pm$ 47,5	
HDL-C (mg/dL)	Placebo	47,8 $\pm$ 13,5	44,5 $\pm$ 9,5	1,6 $\pm$ 7,7	0,2
	GS	48,5 $\pm$ 13,8	49,1 $\pm$ 18,5	-0,6 $\pm$ 9	
Triglicerídeos (mg/dL)	Placebo	188,1 $\pm$ 100,2	171,3 $\pm$ 85	18,7 $\pm$ 72,9	0,3
	GS	241,1 $\pm$ 330,0	176,1 $\pm$ 113,1	69,1 $\pm$ 290,3	

\* ANOVA

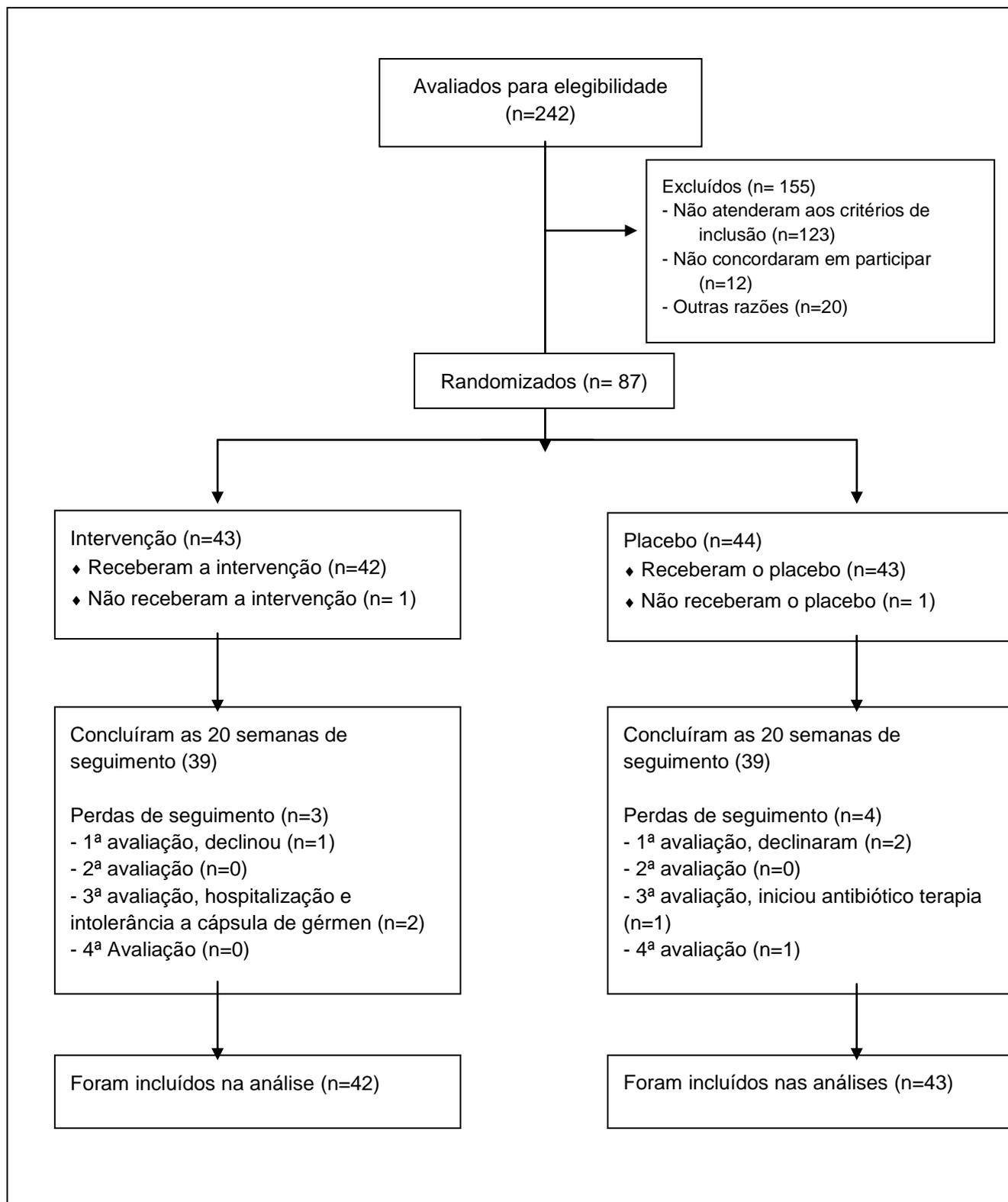
## Referências

1. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108-13.
2. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-28.
3. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-89.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Pollicino C, Kirby A, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78. Epub 2005 sep 21.
6. Martinez TLR, Santos RD, Armaganijan D, Torres KP, Loures-Vale A, Magalhães ME, et al. National alert campaign about increased cholesterol: determination of cholesterol levels in 81,262 Brazilians. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80(6):635-34.
7. Eckel RH. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2015-22.
8. Mansur AP, Mattar APL, Tsubo CE, Simão DT, Yoshi FR, Daci K. Prescrição e aderência das estatinas em pacientes com doença arterial coronariana e hipercolesterolemia. *Arq Bras Cardiol* 2001;7(6):111-14.
9. Taku K., Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoli K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1148-56.
10. Anderson JW, Bush HM. Soy protein effects on serum lipoproteins: a quality assessment and meta-analysis of randomized, controlled studies. *J Am Coll Nutr.* 2011;30(2):79-91.

11. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A, Komesaroff P, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal woman. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:3392-98.
12. Genovese MI, Pinto MS, Barbosa ACL, Lajolo FM. Avaliação do teor de isoflavonas de “suplementos nutricionais à base de soja”. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* 2003;39(2):159-67.
13. Sagara M, Kandam T, NJekekeram M, Teramoto T, Armitage L, Birt M, Birt C, Yamori Y. Effects of Dietary Intake of Soy Protein and Isoflavones on Cardiovascular Disease Risk Factors in High Risk. *Journal of the American College of Nutrition*, 2003; 1(23):85–91.
14. Jenkins DJA, Kendall CWC, Vidgen E, Vuksan V, Jackson C-J, Augustin LSA, Lee B, Garsetti M, Agarwal S, Rao AV, Cagampang GB, Fulgoni V. Effect of Soy-Based Breakfast Cereal on Blood Lipids and Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Metabolism*, 2000;11(49):1496-00.
15. Jenkins DJA, Kendall CWC, Jackson CC, Connelly PW, Parker T, Faulkner D, Vidgen E, Cunnane SC, Leiter LA, Josse RG. Effects of high- and low-isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2002;76:365–72.
16. Clerici C, Setchell KD, Batterzzati PM, Giuliano V, Ascitti S, Castellani D, Nardi E, Sabatino G, Orlandi S, Baldoni M, Morelli O, Mannarino E, Morelli A. Pasta naturally enriched with isoflavones aglycons from soy germ reduces serum lipids and improves markers of cardiovascular risk. *J Nutr* 2007; 137(10):2270-8.
17. Lichtenstein AH, Jalbert SM, Adlercreutz H, Goldin BR, Rasmussen H, Schaefer EJ, Ausman LM. Lipoprotein Response to Diets High in Soy or Animal Protein With and Without Isoflavones in Moderately Hypercholesterolemic Subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1852-58.
18. Campbell SC, Khalil DA, Payton ME, Arjmandi BH. One-year soy protein supplementation does not improve lipid profile in postmenopausal women. *Menopause* 2010;3 (17):587-93.
19. Genovese MI, Pinto MS, Barbosa ACL, Lajolo FM. Avaliação do teor de isoflavonas de “suplementos nutricionais à base de soja”. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* 2003;39(2):159-67.
20. Anderson JM. Diet First, Then Medication for Hypercholesterolemia. *JAMA* 2003;290(4):531-33.

21. IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2007;88(1):2-19.

## APÊNDICE A



**Figura 1:** Fluxograma do estudo

**APÊNDICE B****INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**

Nome: \_\_\_\_\_

Prontuário nº: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

Altura: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_

Endereço completo: \_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_

Cel.: \_\_\_\_\_

Recados: \_\_\_\_\_

Atividade profissional: \_\_\_\_\_

Escolaridade:

( ) analfabeto      1º grau ( ) completo      2º grau ( ) completo      3º grau ( ) completo  
 ( ) incompleto      ( ) incompleto      ( ) incompleto

Renda mensal do paciente	Renda mensal da família
( ) menos de 1 salário mínimo	( ) menos de 1 salário mínimo
( ) 1 salário mínimo	( ) 1 salário mínimo
( ) 1-3 salários mínimos	( ) 1-3 salários mínimos
( ) 3-6 salários mínimos	( ) 3-6 salários mínimos
( ) 6-10 salários mínimos	( ) 6-10 salários mínimos
( ) mais de 10 salários mínimos	( ) mais de 10 salários mínimos

**Tempo de uso de Sinvastatina:****Desde:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**Dose atual:**

Doenças diagnosticadas:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Drogas de uso crônico:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Apresenta alergia a algum alimento? Qual? \_\_\_\_\_

Apresenta alergia ao glúten? ( ) Sim ( ) Não

Uso novo (nas últimas 2 semanas)\*

( ) antibióticos\*: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\*registrar doses e duração de administração inclusive.

Hospitalização recente:

**Conhecimento e Aderência do paciente**

Você esqueceu de tomar a sinvastatina (remédio para baixar o colesterol) alguma vez desde a última entrevista?

Sim	Quantas vezes?	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Não		( )	( )	( )	( )	( )
Desde que começou a usar?						
Sim	Quantas vezes?	( )	( )	( )	( )	( )
Não		( )	( )	( )	( )	( )
Por dificuldade financeira para comprar						
Sim	Quantas vezes?	( )	( )	( )	( )	( )
Não		( )	( )	( )	( )	( )
Tomou em quantidade maior ou menor que a recomendada?						
Sim	Quantas vezes?	( )	( )	( )	( )	( )
Não		( )	( )	( )	( )	( )
Outras observações:						

### Gérmen de soja e/ou Placebo

Você esqueceu de tomar as cápsulas de soja ou placebo alguma vez desde a última entrevista?

Sim	Quantas vezes?	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Não		( )	( )	( )	( )	( )
Desde que começou a usar?						
Sim	Quantas vezes?	( )	( )	( )	( )	( )
Não		( )	( )	( )	( )	( )
Tomou em quantidade maior ou menor que a recomendada?						
Sim	Quantas vezes?	( )	( )	( )	( )	( )
Não		( )	( )	( )	( )	( )
Outras observações:						

Quantas cápsulas você toma por dia?

\_\_\_\_\_

Em que horários?

\_\_\_\_\_

Teve alguma reação diferente ?

\_\_\_\_\_

Estás tendo dificuldades em consumi-las?

\_\_\_\_\_

### Dieta - hábitos

Você mudou sua dieta na última semana?

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Comeu em maior quantidade

( )

Comeu em menor quantidade

( )

Não modificou a quantidade

( )

Em relação a sua alimentação habitual, desde a última entrevista você:

Comeu mais: >    Comeu menos: <    manteve: =

	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Leite integral	( )	( )	( )	( )	( )
Manteiga	( )	( )	( )	( )	( )
Queijo	( )	( )	( )	( )	( )
Creme de leite	( )	( )	( )	( )	( )
Molho branco	( )	( )	( )	( )	( )
Nata	( )	( )	( )	( )	( )
Carne bovina	( )	( )	( )	( )	( )
Miúdos	( )	( )	( )	( )	( )
Carnes processadas (bacon, lingüiça)	( )	( )	( )	( )	( )
Carne suína	( )	( )	( )	( )	( )
Aves	( )	( )	( )	( )	( )
Peixes	( )	( )	( )	( )	( )
Ovos	( )	( )	( )	( )	( )
Maionese (molho)	( )	( )	( )	( )	( )

Alimentos fritos	( )	( )	( )	( )	( )
Lanches fritos (batatas, salgadinhos)	( )	( )	( )	( )	( )
Churrasco	( )	( )	( )	( )	( )
Feijoada	( )	( )	( )	( )	( )
Outros alimentos	( )	( )	( )	( )	( )

Você pratica atividade física?

Sim ( ) Não ( ) Qual? \_\_\_\_\_

( ) menos de 3 vezes por semana. \_\_\_\_\_

( ) 4 vezes por semana ( ) 5 vezes por semana

( ) 6 vezes por semana ( ) 7 vezes por semana

Tabagismo:

( ) Nunca

( ) Passado

( ) Presente Quanto/dia? \_\_\_\_\_

Você ingere bebidas alcoólicas? ( ) Não ( ) Sim Quanto?

Doses/semana: \_\_\_\_\_

\* uma medida/dose: uma cerveja, um copo de cachaça, 2 cálices de vinho, uma dose de uísque.

## RESULTADOS

RESULTADO COLETA SANGUE	DATA:
DOSE DE SINVASTATINA:	
CT =	LDL-C = HDL-C = TG =
Peso =	IMC =

RESULTADO COLETA SANGUE	DATA:	PRÓXIMA CONSULTA =
DOSE DE SINVASTATINA:		
CT =	LDL-C = HDL-C = TG =	
Peso =	IMC = Sobra sinvastatina:	FRASCO Nº = Sobra:

RESULTADO COLETA SANGUE	DATA:	PRÓXIMA CONSULTA =
DOSE DE SINVASTATINA:		
CT =	LDL-C = HDL-C = TG =	
Peso =	IMC = Sobra Sinvastatina:	FRASCO Nº = Sobra:

RESULTADO COLETA SANGUE	DATA:	PRÓXIMA CONSULTA =
DOSE DE SINVASTATINA:		
CT =	LDL-C = HDL-C = TG =	
Peso =	IMC = Sobra de sinvastatina:	FRASCO Nº = Sobra:

RESULTADO COLETA SANGUE	DATA:	PRÓXIMA CONSULTA =
DOSE DE SINVASTATINA:		
CT =	LDL-C = HDL-C = TG =	
Peso =	IMC = Sobra de sinvastatina:	FRASCO Nº = Sobra:

## APÊNDICE C

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Projeto-04-469:** Efeito do Gérmen de Soja sobre o Perfil Lipídico em Pacientes em Tratamento com Sinvastatina: Ensaio Clínico Randomizado

Nós gostaríamos de convidá-lo(a) para participar de um estudo científico, que coletará e analisará informações médicas e nutricionais de pessoas que fazem uso de remédios para baixar o colesterol do sangue (medicamentos hipolipemiantes). Como o(a) Sr.(a) tem um problema de saúde e necessita usar estes remédios, está sendo convidado(a) para participar deste estudo.

Esta pesquisa está sendo desenvolvida porque existem informações de que o gérmen de soja pode ter algum benefício na redução do colesterol sanguíneo. Se for comprovada sua eficácia, no término do estudo teremos um tratamento alternativo e seguro para pacientes com colesterol elevado.

Se o(a) Sr(a) concordar em participar receberá, sem ônus nenhum, o medicamento para baixar o colesterol, na dose e quantidade indicada pelo seu médico para ser consumido por um período de 30 dias antes de iniciar o uso das cápsulas de gérmen de soja ou do placebo. Após estes 30 dias preencherá um questionário que avaliará seu estilo de vida, tolerância e adesão ao medicamento e realizará exames clínicos ( aferição do peso e altura) e os mesmos exames laboratoriais da rotina do ambulatório (Colesterol Total, Triglicerídeos, LDL-C e HDL-C). Este procedimento pode ocasionar hematoma (mancha roxa) no local da coleta, como qualquer outro exame de sangue. Dando continuidade ao protocolo, será sorteado ou para receber 4 cápsulas/dia de gérmen de soja ou a mesma quantidade de cápsulas de placebo, que é feito de amido e não terá nenhum efeito no seu tratamento, durante 4 meses. Estes produtos deverão ser consumidos 2 vezes ao dia (2 cápsulas antes do almoço e 2 antes do jantar). Durante este período serão efetuadas coletas de sangue (1 vez ao mês) para a avaliação do perfil lipídico (colesterol no sangue) da mesma forma que serão repetidas as medidas de peso e o questionário (protocolo). É importante informar que nem você e nem o pesquisador que lhe atender saberão se você está ingerindo o gérmen de soja ou o placebo. Durante todo o período do estudo, o sr(a) continuará recebendo, dos pesquisadores, o remédio para baixar o colesterol (sinvastatina), conforme a prescrição de seu médico.

Todas as informações serão sigilosas e só os investigadores terão acesso. Em nenhum momento seu nome, ou qualquer informação sobre sua saúde, será fornecido para qualquer pessoa que não seja um dos investigadores. A informação será utilizada somente para fins de pesquisa e poderão lhe ser repassadas a qualquer momento.

O risco deste estudo é muito pequeno. Não temos conhecimento de estudos envolvendo seres humanos, em que foi utilizado o gérmen de soja, de efeitos adversos que coloquem em risco a saúde. A incidência de alergia alimentar entre adultos é muito baixa e a soja é muito menos alergênica do que muitos alimentos normalmente consumidos. É improvável que uma reação alérgica ocorra. Caso seja necessário, o estudo será interrompido. A sua participação neste

estudo é isenta de remuneração ou ônus. O(a) sr.(a) tem direito de recusar em participar a qualquer momento e sua decisão não influenciará em nada o seu atendimento no Hospital de Clínicas. O seu cuidado no hospital é de responsabilidade do seu médico assistente, independente da sua participação no estudo.

Eu, \_\_\_\_\_ fui informado(a) dos objetivos e riscos relacionados a esta pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações sobre o questionário a que responderei e sobre as intervenções que serei submetido(a). Também me foi garantido pelo pesquisador sigilo que assegurem a privacidade dos dados obtidos na pesquisa e que a qualquer momento posso tirar minhas dúvidas com a nutricionista Viviane Franco, telefone celular: **(51)9925-0837** para contato 24 horas por dia. Declaro, também, que estou de pleno acordo com a minha participação neste projeto.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
Data

**Assinatura dos pesquisadores:**

Dr. Waldomiro Carlos Manfroi – **Cel.: (51) 9982-0786**

\_\_\_\_\_

Nut. Viviane M. F. Franco – **Cel.: (51) 9925-0837**

\_\_\_\_\_

## ANEXO A

## TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação**  
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

**Projeto:** 04-469

**Versão do Projeto:** 16/06/2006

**Versão do TCLE:** 10/07/2006

**Pesquisadores:**

WALDOMIRO CARLOS MANFROI

RICARDO STEIN

VIVIANE MARIA FERRARI FRANCO

CAMILA CADORE SILVA

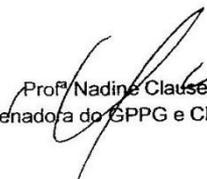
ANGELICA BARTZ ZACHER

VANESSA DORNELES DA SILVEIRA

**Título:** O IMPACTO DAS CÁPSULAS DE GÉRMEN DE SOJA SOBRE O PERFIL LIPÍDICO DE HOMENS CORONARIOPATAS E HIPERCOLESTEROLÊMICOS QUE NÃO ATINGIRAM O LDL-C ALVO COM USO REGULAR DE SINVASTATINA

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 13 de julho de 2006.

  
Prof. Nadine Clausell  
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA