

CAPÍTULO 5

Soja

Carolina Sheng Whei Miaw Botelho

Introdução

A soja cultivada (*Glycine max* (L.) Merrill) pertence à família das leguminosas. É originária da China, o maior e mais antigo centro de origem independente identificado pelo homem (VERNETTI; GASTAL, 1979). A soja é um produto agrícola que atrai interesse mundial devido aos diversos tipos de uso de seus subprodutos, sendo utilizada na alimentação humana e animal, além do seu alto valor econômico. O Brasil é o maior produtor desse grão, com uma estimativa para a safra de 2019/2020 de 120,9 milhões de toneladas, correspondente a uma área plantada de 36,9 mil hectares (CONAB, 2020). É também o maior exportador mundial, com previsão de 93,5 milhões de toneladas a serem exportadas na safra 2019/2020 (FIESP, 2020).

A China é o maior importador da oleaginosa, com consumo de 108,2 milhões de toneladas para a safra de 2019/2020, importando essa *commodity* majoritariamente do Brasil (cerca de 66 milhões de toneladas) (APROSOJA, 2020a). As exportações do Brasil relativas ao complexo soja, em 2020, totalizaram US\$ 27,8 bilhões, sendo grãos US\$ 23,0 bilhões (69,7 milhões de toneladas), farelo US\$ 3,5 bilhões (10,2 milhões de toneladas) e óleo US\$ 605,7 milhões (903,4 mil toneladas) (AGROSTAT, 2020).

O principal destino da soja em grão é o setor industrial, visando à produção de farelo de soja, utilizado na elaboração de rações para atividades de pecuária. Destaca-se que 44% do grão é exportado *in natura*, 49% é processado e 7% é estocado. Do volume processado, 79% é de

farelo de soja e 21% é transformado em óleo, que tem como destino a alimentação humana e a fabricação de biodiesel (APROSOJA, 2020b).

A soja possui diversas características nutricionais e vem sendo amplamente estudada por seus benefícios à saúde humana, devido à elevada qualidade nutricional de suas proteínas, ao conteúdo significativo de minerais e fibras, à quantidade reduzida de gordura saturada e à ausência de colesterol (GRIESHOP; FAHEY, 2001). Nas últimas décadas, a soja vem recebendo atenção especial devido à presença de fitoquímicos que conferem benefícios significativos à saúde (SETCHELL, 1998).

Caracterização Química da Soja

A soja é uma semente dicotiledônea que contém aproximadamente 8% de casca, 90% de cotilédones e 2% de hipocótilo. No processamento da soja, a remoção do óleo se dá por extração com solvente e, em seguida, o óleo é processado e refinado. O resíduo proteico obtido é utilizado para elaboração de derivados de soja e para ração animal. A casca, que pode ser retirada ou não, é composta por alto conteúdo de celulose, hemicelulose, zinco e ferro (ERICKSON, 2015). A composição típica de óleo de soja cru e óleo de soja refinado está apresentada na Tabela 5.1:

Tabela 5.1 - Comparação da composição típica do óleo de soja cru e do refinado

	Óleo cru (%)	Óleo refinado (%)
Triglicérides	95,00 a 97,00	> 99
Fosfatídeos	1,50 a 2,50	0,003 a 0,0045
Matéria insaponificável	1,60	0,30
Fitoesteróis	0,33	0,13
Tocoferóis	0,15 a 0,21	0,11 a 0,18
Esqualeno	0,014	0,01
Ácidos graxos livres	0,30 a 0,70	< 0,05
Ferro (ppm)	1,30	0,10 a 0,30
Cobre (ppm)	0,03 a 0,05	0,02 a 0,06

Fonte: Adaptado de Erickson (2015).

Composição lipídica da soja

O óleo de soja é composto majoritariamente por triglicérides com vários tipos de ácidos graxos fazendo parte de sua estrutura. Os ácidos graxos saturados e insaturados que compõem o óleo de soja estão apresentados na Tabela 5.2.

A soja contém de 18 a 22% de óleo. A fração de gordura contém triglicérides que constituem 99% da gordura da soja. Os componentes presentes em menores quantidades incluem fosfolipídios, matéria insaponificável (tocoferóis e fitoesteróis) e ácidos graxos livres (LIU, 1997). O ácido graxo predominante é o ácido linoleico, compreendendo 53% do conteúdo total de ácidos graxos da soja (MESSINA, 1997). A lecitina, fosfolipídio presente na soja, é amplamente utilizada na indústria por suas propriedades emulsificantes, umectantes, coloidais e antioxidantes (MATEOS-APARICIO *et al.*, 2008).

Tabela 5.2 - Composição de ácidos graxos no óleo de soja

Ácido graxo	Percentual (% m/m)	
	Intervalo	Média
Insaturado		
Linoleico	35,00 a 60,00	50,80
Oleico	20,00 a 50,00	22,80
Linolênico	2,00 a 13,00	6,80
Eicosanoico	1,00	-
Palmitoleico	< 0,50	0,30
Saturado		
Palmítico	7,00 a 12,00	10,70
Esteárico	2,00 a 5,50	3,90
Araquídico	1,00	0,20
Beénico	0,50	-
Mirístico	< 0,50	0,20
Láurico	-	0,10

Fonte: Adaptado de Erickson (2015).

Carboidratos da soja

A soja contém 35% de carboidratos, sendo o segundo maior componente da soja (MATEOS-APARICIO *et al.*, 2008; ERICKSON, 2015). Os componentes estruturais da parede celular são polissacarídeos

não amiláceos, que cobrem uma grande variedade de moléculas de polissacarídeos (como celulose, hemicelulose e pectinas), exceto glucanos (como o amido). O material da parede celular contém 92% dos polissacarídeos presentes na soja. Os principais açúcares constituintes desses polissacarídeos são arabinose, galactose, ácidos urônicos e glicose (REDONDO-CUENCA *et al.*, 2007). A rafinose e a estaquiose têm sido estudadas devido à associação com flatulência e com desconforto abdominal, mas são consideradas prebióticos por promoverem o crescimento da população de *Bifidobacterium* (ESPINOSA-MARTOS; RUPÉREZ, 2006).

Conteúdo mineral da soja

Os compostos inorgânicos correspondem a cerca de 5% do grão de soja. Os minerais mais frequentemente detectados na soja estão listados na Tabela 5.3. Entre esses, os que estão presentes em maior proporção são: potássio, fósforo e cálcio. Aproximadamente 43% do fósforo encontra-se ligados ao ácido fítico, e quase todo o fósforo restante faz parte dos fosfolipídios, dificultando sua biodisponibilidade (LIENER, 1981; ERICKSON, 2015).

Tabela 5.3 - Conteúdo típico mineral em diferentes produtos derivados da soja

Elemento	Farinha desengordurada	Concentrado proteico	Proteína isolada
Arsênio	0,10 ppm	0,20 ppm	< 0,20 ppm
Cádmio	0,25 ppm	-	< 0,20 ppm
Cálcio	0,22%	0,22%	0,18%
Chumbo	0,20 ppm	-	< 0,20 ppm
Cloro	0,132%	0,11%	0,15%
Cobalto	0,50 ppm	-	5,00 ppm
Cobre	23,00 ppm	16,00 ppm	14,00 ppm
Cromo	0,90 ppm	< 1,50 ppm	< 2,00 ppm
Enxofre	0,25%	0,42%	0,63%
Ferro	110,00 ppm	100,00 ppm	160,00 ppm
Flúor	1,40 ppm	-	10,00 ppm
Fósforo	0,68%	0,70%	0,82%
Iodo	0,01 ppm	0,17 ppm	< 2,00 ppm
Magnésio	0,31%	0,25%	415,00 ppm
Manganês	28,00 ppm	30,00 ppm	11,00 ppm

continua

Elemento	Farinha desengordurada	Concentrado proteico	Proteína isolada
Mercúrio	0,05 ppm	-	< 0,50 ppm
Molibdênio	2,60 ppm	4,50 ppm	< 0,30 ppm
Potássio	2,37%	2,10%	960,00 ppm
Selênio	0,60 ppm	-	0,20 ppm
Sódio	254,00 ppm	50,00 ppm	1,00%
Zinco	61,00 ppm	46,00 ppm	36,00 ppm

Fonte: Adaptado de Erickson (2015).

Conteúdo proteico da soja

A soja é considerada uma proteína completa, pois contém a maior parte dos aminoácidos essenciais encontrados nas proteínas animais. O valor nutricional da proteína de soja é aproximadamente equivalente ao da proteína animal de alto valor biológico (VELASQUEZ; BATHENA, 2007). Apesar de fornecer todos os aminoácidos essenciais, possui quantidade relativamente baixa de aminoácidos contendo enxofre, como cisteína e metionina. A Tabela 5.4 elenca os aminoácidos contidos no concentrado proteico de soja e na farinha de soja:

Tabela 5.4 - Composição de aminoácidos em concentrado proteico de soja e em farinha de soja

Aminoácido	Concentrado proteico de soja*	Farinha de soja*
Ácido aspártico	12,10	11,30
Ácido glutâmico	18,90	17,20
Alanina	4,50	4,00
Arginina	7,70	7,00
Cistina	1,40	1,60
Glicina	4,40	4,00
Fenilalanina	5,10	5,30
Histidina	2,70	2,70
Isoleucina	4,80	4,90
Leucina	8,10	8,00
Lisina	6,70	6,40
Metionina	1,40	1,40
Prolina	5,60	4,70
Serina	5,30	5,00
Tirosina	3,90	3,90

continua

Aminoácido	Concentrado proteico de soja*	Farinha de soja*
Treonina	4,10	4,20
Triptofano	1,40	1,20
Valina	5,60	5,30

*Dados expressos em g de aminoácido por 100 g de proteína.

Fonte: Adaptado de Erickson (2015).

A soja é composta por 36 a 56% de proteína, sendo uma das poucas leguminosas que podem ser consumidas como proteína completa (VELASQUEZ; BHATHENA, 2007; MEDIC; ATKINSON; HURBURGH, 2014). As duas principais proteínas da soja são a 11S glicinina e a 7S β -conglucina, ambas de estrutura globular que constituem cerca de 80% das proteínas totais (VELASQUEZ; BHATHENA, 2007).

Glicininas são compostas por unidades polipeptídicas de ácido-base e contêm uma maior porcentagem de aminoácidos contendo enxofre (MEDIC; ATKINSON; HURBURGH, 2014). Assim, uma proporção maior de glicinina em relação à β -conglucina melhora a qualidade da proteína da soja.

A proteína de soja também é responsável por iniciar uma resposta alérgica em indivíduos suscetíveis. Acredita-se que tanto a glicinina quanto a β -conglucina sejam potenciais alérgenos (KRISHNAN *et al.*, 2009).

O valor nutricional da soja é limitado pela presença de diversos fatores antinutricionais, entre eles: lectinas, inibidores de protease, saponinas e fitatos (MATEOS-APARICIO *et al.*, 2008). Lectinas são hemaglutininas que, quando consumidas cruas, causam alterações na histologia do intestino delgado e afetam o crescimento de animais (O'KEEFE; BIANCHI; SHARMAN, 2015).

Os inibidores de protease constituem 6% da proteína total da soja e são responsáveis pela redução da hidrólise de proteínas na digestão do intestino delgado. A soja apresenta os inibidores de Bowman-Birk e Kunitz, que, apesar de estarem presentes em uma porcentagem relativamente pequena, se consumidos crus e em grandes quantidades podem prejudicar a digestão da proteína, afetando o crescimento e a fisiologia do pâncreas (O'KEEFE; BIANCHI; SHARMAN, 2015). O calor inativa a lectina e os inibidores de protease, não representando um grande problema para os seres humanos, pois a soja é aquecida antes do consumo, porém pode ser um dificultador na alimentação animal.

Os grãos de soja também possuem goitrogênicos, substâncias que dificultam a absorção de iodo, bem como antivitaminas D, E e B12 (LIENER, 1981).

Alegação de Propriedade Funcional da Soja

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) inclui a proteína de soja na lista de alimentos com alegações de propriedades funcionais e/ou de saúde, podendo constar a seguinte frase de alegação: “O consumo diário de no mínimo 25 g de proteína de soja pode ajudar a reduzir o colesterol. Seu consumo deve estar associado a uma alimentação equilibrada e hábitos de vida saudáveis”. Além disso, para que o produto possa fazer uso dessa alegação, ele deve atender, no mínimo, aos requisitos estabelecidos para o atributo “fonte” definidos na Resolução sobre Informação Nutricional Complementar (ANVISA, 2020).

Componentes Bioativos da Soja

A soja contém vários tipos de compostos biologicamente ativos chamados fitoquímicos, que podem ser definidos como um conjunto complexo de não nutrientes bioativos de ocorrência natural e que conferem benefícios significativos à saúde a longo prazo (SETCHELL, 1998). Estão incluídos nesse conjunto: saponinas, fitatos, inibidores de protease, ácidos fenólicos e lecitina, todos conhecidos por seu potencial na prevenção de câncer; fitoesteróis, conhecidos por seus efeitos na redução do colesterol; isoflavonas, conhecidas por diversos benefícios à saúde; e ácidos graxos ômega-3, conhecidos por seus efeitos cardioprotetores (FOURNIER; ERDMAN; GORDON, 1998; SETCHELL, 1998; OMONI; ALUKO, 2005).

As saponinas são uma das principais classes de fitoquímicos presentes na soja. A saponina é um glicosídeo composto por uma aglicona lipossolúvel, que consiste em um esterol ou em uma estrutura triterpenoide ligada ao resíduo de açúcar solúvel em água que difere em seu tipo e quantidade. A maioria das saponinas forma complexos insolúveis com 3- β -hidroxiesteroides e são conhecidas por interagir e formar micelas grandes e mistas com ácidos biliares e colesterol (MESSINA, 1999).

As isoflavonas, principais flavonoides da soja, são encontradas em quatro formas químicas, sendo um total de 12 isômeros: as agliconas daidzeína, genisteína e gliciteína; os β -glicosídeos daidzina, genistina e glicitina; os derivados glicosilados acetilados 6''-O-acetildaidzina, 6''-O-acetilgenistina, 6''-O-acetilglicitina; e derivados glicosilados malonilados 6''-O-malonildaidzina, 6''-O-malonilgenistina e 6''-O-malonilglicitina (KUDOU *et al.*, 1991; ZUBIK; MEIDANI, 2003).

No entanto, as formas de glicosídeo são predominantes e a variação nas técnicas de processamento de alimentos altera o conteúdo relativo de derivados glicosilados acetilados, derivados glicosilados malonilados e β -glicosídeos. As principais isoflavonas presentes na soja não processada (malonilgenistina, genistina, malonildaidzina e daidzina) são modificadas para as formas acetilglicosídeos e agliconas durante o processamento (KUDOU *et al.*, 1991; ZUBIK; MEIDANI, 2003).

Nos produtos soja cozida, proteína vegetal texturizada e leite de soja em pó, mais de 95% do total de isoflavonas estão na forma de glicosídeo, enquanto que em produtos fermentados, como tofu e *tempeh*, 20% e 40%, respectivamente, de suas isoflavonas estão na forma de agliconas (WANG; MURPHY, 1994). Já nos suplementos de isoflavonas, ambas as formas de isoflavonas estão presentes (ZUBIK; MEIDANI, 2003).

Os fitatos são conhecidos por sequestrar minerais, como cálcio, ferro, magnésio e zinco devido ao aumento da atividade da enzima fitase. Porém, também possuem ação antioxidante específica, complexando-se com alguns radicais livres. O processamento térmico dos grãos de soja hidrolisa os fitatos, formando compostos de menor capacidade quelante (URBANO *et al.*, 2000).

Pretensos Efeitos do Consumo de Soja

Isoflavonas e doenças cardiovasculares

De todos os benefícios atribuídos aos alimentos à base de soja, talvez o mais concreto seja seu efeito protetor contra doenças cardiovasculares, que são uma das principais causas de morte em todo o mundo, sendo que níveis elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e de triglicerídeos plasmáticos apresentam maior risco (WA-

NGEN *et al.*, 2001). Por outro lado, as lipoproteínas de alta densidade (HDL) são benéficas (FRIEDMAN; BRANDON, 2001). Mulheres na pós-menopausa apresentam maior risco de doença cardiovascular porque a menopausa está associada a níveis elevados de colesterol total circulante e LDL (OMONI; ALUKO, 2005). A redução na concentração sanguínea de colesterol total e LDL com o consumo de produtos contendo proteína de soja tem sido demonstrada em humanos e em vários modelos animais (GOODMAN-GRUEN; KRITZ-SILVERSTEIN, 2001). As isoflavonas foram propostas como sendo o agente responsável pelos efeitos hipocolesterolêmicos da soja (DJURIC *et al.*, 2001).

O efeito de redução do colesterol é um dos possíveis mecanismos propostos pelos quais a soja reduz o risco de doenças cardíacas (GARDNER *et al.*, 2001). Em um estudo para avaliar os efeitos da proteína de soja sob duas formas — rica e pobre em isoflavonas — sobre as concentrações de lipídios plasmáticos em mulheres em pós-menopausa e moderadamente hipercolesterolêmicas, a proteína de soja rica em isoflavonas reduziu o colesterol total e o LDL mais do que a proteína de soja pobre em isoflavonas, embora nenhuma diferença significativa tenha sido observada nas concentrações de colesterol HDL ou triacilglicerol. Essa diferença na redução do colesterol total e do LDL entre os dois suplementos de proteína de soja sugere um efeito atribuível à fração contendo isoflavona (GARDNER *et al.*, 2001).

Resultados semelhantes foram observados entre 18 mulheres na pós-menopausa, com níveis de colesterol normais e moderadamente elevados em um estudo cruzado randomizado para avaliar os efeitos hipocolesterolêmicos das isoflavonas de soja. Os indivíduos foram alimentados diariamente com bebida isolada de proteína de soja, contendo três níveis de isoflavona: 7,1 mg de isoflavona (controle), 65 mg de isoflavona (baixa isoflavona) e 132 mg de isoflavona (alta isoflavona). A dieta rica nesse composto orgânico reduziu o colesterol LDL plasmático em 6,5%, embora não tenha havido alterações significativas no colesterol total ou HDL, triacilglicerol, apolipoproteína (apo) A-I, apolipoproteína (apo) B, lipoproteína (a) ou diâmetro da partícula de LDL. Embora pequena, uma diminuição do colesterol LDL dessa magnitude pode estar associada a uma redução de 16% no risco de doença cardiovascular (WANGEN *et al.*, 2001).

Várias explicações foram apresentadas para esse efeito da soja na redução do colesterol. Foi sugerido que a soja reduz os níveis de colesterol no sangue reduzindo o colesterol e a absorção de ácido biliar do

trato gastrointestinal e aumentando a excreção de ácido biliar (LICHTENSTEIN, 1998). Quando isso acontece, o metabolismo do colesterol hepático muda a fim de fornecer colesterol para uma síntese aumentada do ácido biliar, e a biossíntese do colesterol e a atividade do receptor de LDL aumentam. O resultado é um aumento na remoção de colesterol do sangue por meio do receptor de LDL, assim reduzindo os níveis de colesterol no sangue (particularmente da fração LDL) (OMONI; ALUKO, 2005).

A ingestão de antioxidantes derivados da soja, como genisteína e daidzeína, pode fornecer proteção contra a modificação oxidativa do LDL, de modo a reduzir o risco de doenças cardíacas (TIKKANEN *et al.*, 1998).

A melhora da complacência arterial (elasticidade arterial) é outro possível mecanismo pelo qual as isoflavonas atuam na proteção de doenças cardíacas (CLARKSON, 2002). A complacência arterial é um importante fator de risco de doenças cardiovasculares que diminui com a idade e com a menopausa. O efeito das isoflavonas de soja (80 mg por dia) sobre a complacência arterial foi avaliado em mulheres na menopausa e perimenopausa, durante períodos de cinco a dez semanas, em um estudo cruzado controlado por placebo (NESTEL *et al.*, 1997). Embora não tenha apresentado efeito sobre os lipídios plasmáticos, a complacência arterial melhorou 26% em relação ao placebo, comparável à melhora obtida com terapia de reposição hormonal convencional. O fato de que os lipídios plasmáticos não foram alterados sugere que outros constituintes da soja (além de suas isoflavonas) podem ser responsáveis pela redução dos lipídios (CLARKSON, 2002).

Isoflavonas e câncer

O consumo de altos níveis de alimentos à base de soja mostrou estar associado a um risco reduzido de vários tipos de câncer, incluindo câncer de mama, endométrio e próstata, principalmente entre as populações asiáticas (FOURNIER; ERDMAN; GORDON, 1998), ao se contrastar com dados de populações ocidentais, onde há uma maior incidência desses cânceres. Vários estudos *in vivo* indicam o papel protetor dos alimentos à base de soja no câncer e alguns estudos mostraram que as isoflavonas da soja são responsáveis por essas ações protetoras, diminuindo os efeitos promocionais de altos níveis de estrogênio endógeno (LU *et al.*, 1996).

Vários mecanismos possíveis para a atividade anticarcinogênica das isoflavonas de soja foram identificados, sendo um deles por meio de suas propriedades antioxidantes, resultando na diminuição da peroxidação lipídica e no dano oxidativo ao DNA, ambos importantes fatores de risco para a carcinogênese (WISEMAN *et al.*, 2000; DJURIC *et al.*, 2001). Sugere-se que essas propriedades antioxidantes estejam relacionadas à estrutura química das isoflavonas de soja (DJURIC *et al.*, 2001).

Wiseman e colaboradores (2000) avaliaram que o consumo de soja contendo quantidades naturais de isoflavonas reduziu a peroxidação lipídica *in vivo* entre 24 indivíduos saudáveis, conforme evidenciado pelos níveis mais baixos de concentrações plasmáticas de 8-iso-PGF2 α , um biomarcador da peroxidação lipídica *in vivo*. Djuric e colaboradores (2001) avaliaram os efeitos da suplementação de isoflavona de soja em marcadores de estresse oxidativo em homens e mulheres. A suplementação de soja foi dada na forma de comprimidos, contendo 50 mg de isoflavona por dia, durante três semanas. Houve uma diminuição significativa nos níveis de 5-hidroximetil-2'-desoxiuridina (5-OHmdU), um composto resultante da oxidação da base nitrogenada timina e considerado um biomarcador de dano oxidativo ao DNA. Embora nenhuma diminuição significativa na peroxidação lipídica tenha sido observada.

Outro mecanismo pelo qual as isoflavonas de soja podem proteger contra o câncer é por meio da indução de enzimas de fase II, que está associada ao potencial quimiopreventivo do câncer nas fases de iniciação e promoção (CONSTANTINO *et al.*, 2002). Em níveis induzidos, as enzimas de fase II, glutathione-S-transferase (GST) e quinona redutase (QR), foram propostas como biomarcadores adequados para identificar compostos que inibem a carcinogênese (APPELT; REICKS, 1999). QR e GST são enzimas que auxiliam o corpo a eliminar produtos tóxicos do metabolismo oxidativo de hidrocarbonetos aromáticos (CONSTANTINO *et al.*, 2002). Há evidências que suportam o mecanismo das isoflavonas como antioxidantes e como indutores enzimáticos de fase II. Messina e Flickinger (2002) observaram que as isoflavonas aumentaram a atividade das enzimas antioxidantes e da fase II, especialmente QR, GST e UDP-glicuronil transferase, em vários tecidos de camundongos alimentados com dieta rica em isoflavonas, durante duas semanas.

Lu e colaboradores (1996) demonstraram que o consumo de leite de soja contendo > 200 mg de fitoestrogênios diariamente, durante um mês, reduziu os níveis circulantes de 17 β -estradiol, progesterona e sulfato de dehidroepiandrosterona e aumentou a duração do ciclo em mulheres na pré-menopausa. Esses fatores endócrinos são conhecidos por influenciar a proliferação das células mamárias e o risco de câncer de mama. Portanto, esses efeitos da soja nos níveis de esteroides ovarianos podem fornecer uma base biológica para observações epidemiológicas de que o consumo de leguminosas está associado a níveis reduzidos de estrogênio no sangue e na urina e risco reduzido de câncer de mama. Também foi demonstrado que o efeito do consumo de soja nos níveis de 17 β -estradiol persistiu após o término das dietas, sugerindo que o consumo de soja pode ser protetor contra o câncer mesmo se a frequência não for diária. No entanto, a persistência desse efeito em relação à função endócrina requer mais estudos.

Taylor e colaboradores (2009) realizaram uma revisão de estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos do efeito da genisteína no câncer e em risco de câncer. A preponderância de dados clínicos e epidemiológicos relacionados ao consumo de soja pelas populações asiática e norte-americana demonstrou a segurança das proteínas e isoflavonas de soja. Foi confirmado que a genisteína causa apoptose de células cancerosas *in vitro* e protege contra o desenvolvimento de carcinomas em modelos animais. Nos estudos com roedores e primatas, há indícios de que a genisteína é segura em populações normais. Nos estudos em humanos e animais, é sugerido que, ao contrário da terapia de reposição hormonal, a genisteína não causa o desenvolvimento de novos cânceres de mama dependentes de estrogênio ou de tecido reprodutivo. Estudos clínicos demonstraram que a terapia com genisteína não produziu efeitos negativos sobre a espessura endometrial ou citologia vaginal, mudanças na densidade do tecido mamário ou câncer de mama em estudos de até três anos de duração em mulheres após a menopausa. A ingestão elevada de soja diminuiu a incidência de câncer de mama em populações asiáticas. Foi evidenciado, através de dados epidemiológicos extensos, que a ingestão de isoflavonas de soja e da genisteína, em particular, é segura para uso em mulheres na peri e pós-menopausa, sem histórico de câncer de mama ou de órgãos reprodutivos. No entanto, os autores concluíram que são necessários mais estudos para elucidar totalmente o mecanismo de ação das isoflavonas, particularmente da genisteína, incluindo efeitos sobre as

enzimas metabolizadoras de estrogênio, ciclo celular, diferenciação celular, proliferação, apoptose, resposta inflamatória e outras vias sinalizadoras, a fim de avaliar completamente a relevância biológica das descobertas experimentais.

No estudo de Shu e colaboradores (2009) em que foi feita uma avaliação abrangente do consumo de alimentos à base de soja e resultados de câncer de mama, em um grande grupo populacional, observou-se que a ingestão de alimentos à base de soja estava inversamente associada à mortalidade e recorrência de câncer de mama. A associação inversa não variou com o estado da menopausa e mostrou-se evidente em mulheres com cânceres receptores de estrogênio positivo e receptores de estrogênio negativo, e em cânceres nos estágios inicial e final. Foi demonstrado, ainda, que as isoflavonas de soja competem com os estrogênios endógenos na ligação dos receptores de estrogênio, aumentando a síntese da globulina de ligação do hormônio sexual (diminuindo a biodisponibilidade desses hormônios), inibindo desidrogenases 17β -hidroxiesteroide (reduzindo a síntese de estrogênio) e aumentando a depuração de esteroides da circulação (TAYLOR *et al.*, 2009). Esses efeitos antiestrogênicos podem ser um dos mecanismos subjacentes associados a uma melhora nos resultados do câncer de mama, diretamente ligados ao consumo de alimentos à base de soja (SHU *et al.*, 2009).

Na população de estudo, a ingestão desses alimentos foi associada a outras características de um estilo de vida saudável, incluindo mais exercícios e alta ingestão de vegetais e de peixes. Os autores observaram que a ingestão de alimentos à base de soja foi associada à melhora da sobrevida, independentemente do uso de tamoxifeno (um adjuvante amplamente utilizado no tratamento do câncer de mama). Como as isoflavonas e o tamoxifeno se ligam aos receptores de estrogênio e devido aos resultados conflitantes de estudos *in vitro* e *in vivo* — que relataram efeitos sinérgicos e antagonistas entre o uso de isoflavonas e tamoxifeno —, evidencia-se a preocupação de que as isoflavonas possam afetar a eficácia desse adjuvante. O uso de tamoxifeno foi relacionado à melhora da sobrevida apenas entre mulheres que ingeriram os alimentos à base de soja em níveis baixos e moderados. O tamoxifeno não foi relacionado a melhorias adicionais nas taxas de sobrevivência entre as mulheres que ingeriram os alimentos à base de soja em níveis altos. É importante destacar que as mulheres que ingeriram os alimentos no nível mais alto e que não tomaram tamoxifeno

tiveram um risco menor de mortalidade e uma taxa de recorrência mais baixa do que as mulheres que ingeriram os alimentos no nível mais baixo e usaram tamoxifeno, sugerindo que a ingestão de alimentos de soja em altos níveis e o uso de tamoxifeno podem ter um efeito comparável nos resultados do câncer de mama (SHU *et al.*, 2009).

No estudo supracitado, foi concluído que a associação da ingestão de alimentos de soja à mortalidade e recorrência parece seguir um padrão linear de dose-resposta até a ingestão de 11 g/dia de proteína de soja, sugerindo que a ingestão moderada de alimentos à base de soja é segura e potencialmente benéfica para mulheres com câncer de mama (SHU *et al.*, 2009).

Proteínas e peptídeos de soja em doenças cardiovasculares e câncer

Existem algumas evidências que suportam o papel de certas proteínas de soja livres de isoflavonas e frações de peptídeos nas doenças cardiovasculares e no câncer (SIRTORI; EVEN; LOVATI, 1993; LOVATI *et al.*, 2000). Lovati e colaboradores (2000) obtiveram resultados que corroboram essas evidências, por meio de um estudo *in vitro* que avaliou a atividade do receptor de LDL em células Hep G2 (uma linhagem de hepatocarcinoma humano) expostas a pequenos peptídeos naturais, produzidos por digestão enzimática de CroksoyR70 (um concentrado comercial de soja pobre em isoflavona) e a peptídeos sintéticos, correspondentes a sequências específicas da globulina 7S completa. Foi demonstrado que as globulinas 7S estimularam a expressão de receptores de LDL e a degradação de LDL nos hepatócitos cultivados. Os dados confirmam a hipótese de que existem peptídeos bioativos produzidos a partir da digestão da proteína de soja que são absorvidos do intestino delgado e têm efeitos benéficos no metabolismo das lipoproteínas e na saúde cardiovascular ao aumentar a atividade do receptor de LDL nas células do fígado. A degradação semelhante de LDL por uma globulina 7S extraída com álcool também foi observada, demonstrando que as moléculas ativas são as proteínas e não as isoflavonas solúveis em álcool. Os autores concluíram que os dados obtidos, embora confirmem que a porção proteica da proteína de soja seja a responsável pela ativação do receptor de LDL, sugerem que as propriedades redutoras do colesterol podem ser exercidas por peptídeos de baixo peso molecular, como resultado de um mecanismo

complexo no qual diferentes compartimentos subcelulares podem cooperar na determinação de uma regulação fina da homeostase do colesterol celular.

Issoflavonas e osteoporose

A deficiência de hormônio ovariano associada à menopausa resulta em um aumento da taxa de renovação óssea, causando um desequilíbrio entre a reabsorção óssea e a formação óssea, o que acelera a perda óssea, levando à osteoporose (ARJMANDI; SMITH, 2002; FERNANDES; LAWRENCE; SUN, 2003). A terapia de reposição hormonal é um tratamento eficaz que reduz a taxa de perda óssea e o risco de fratura, embora não seja muito popular entre as mulheres na pós-menopausa, devido aos efeitos colaterais indesejáveis e aos riscos de câncer de mama e endométrio, associados ao seu uso prolongado (ARJMANDI; SMITH, 2002; FERNANDES; LAWRENCE; SUN, 2003). As isoflavonas de soja, por aliviarem os sintomas da osteoporose, são chamadas de moduladores seletivos do receptor estrogênico e podem ser uma possível alternativa à terapia de reposição hormonal (MESSINA; LOPRINZI, 2001).

Estudos encontrados sugerem que as isoflavonas de soja aliviam a osteoporose, inibem a reabsorção óssea e estimulam a formação óssea (HORIUCHI *et al.*, 2000; PICHERIT *et al.*, 2001; WEI *et al.*, 2012). Picherit e colaboradores (2001) investigaram a capacidade da ingestão diária de isoflavonas de soja por 164 dias para reverter a osteopenia em camundongas ovariectomizadas adultas (aplicada como modelo para mulheres na pós-menopausa). As isoflavonas de soja reduziram a excreção urinária de deoxipiridinolina, um biomarcador específico de reabsorção óssea. A ingestão de isoflavona reduziu a renovação óssea, mas não reverteu uma perda óssea previamente estabelecida. Os dois níveis de consumo mais altos foram mais eficazes para diminuir o aumento induzido pela ovariectomia na renovação óssea do que a dose mais baixa. Concluiu-se, portanto, que os níveis de ingestão de isoflavona de soja devem ser considerados para melhorar a saúde óssea em uma abordagem preventiva em vez de curativa da osteoporose em mulheres na pós-menopausa.

Horiuchi e colaboradores (2000) também observaram que a alta ingestão de proteína de soja está associada a uma maior densidade mineral óssea e menor nível de reabsorção óssea entre mulheres na pós-menopausa. Além disso, a ingestão de proteína de soja foi associa-

da a uma excreção urinária de deoxipiridinolina significativamente mais baixa.

Wei e colaboradores (2012) realizaram uma metanálise sobre o uso de suplementos de isoflavonas de soja em mulheres com osteoporose. Foi concluído que esses suplementos aumentaram significativamente a densidade mineral óssea, diminuíram o marcador de reabsorção óssea deoxipiridinolina urinária e não mostraram efeito significativo nos marcadores de formação óssea fosfatase alcalina. O efeito significativo das isoflavonas de soja na densidade mineral óssea e na desoxipiridinolina urinária foi modificado pelo *status* da menopausa, pelo tipo de suplemento, pela dose de isoflavona e pela duração da intervenção.

As isoflavonas de soja estimulam a atividade osteoblástica por meio da promoção da produção do fator de crescimento insulínico-I (IGF-I) (ARJMANDI; SMITH, 2002). IGF-I é uma proteína envolvida no processo de formação óssea e, por isso, um aumento no IGF-I é indicativo de aumento da formação óssea. Arjmandi e Smith (2002) aplicaram um modelo de osteopenia em camundongos e observaram que a soja aumentou a expressão gênica do IGF-I, conforme indicado por níveis mais elevados de mRNA femoral. A incorporação de proteína de soja com teor normal de isoflavona (2,3 mg/g de proteína) teve um efeito maior no mRNA de IGF-I femoral do que a dieta à base de proteína de soja sem isoflavona (0,1 mg/g de proteína). Essa descoberta indicou que as isoflavonas podem ter um papel importante no aumento da síntese de IGF-I a nível ósseo.

Taku e colaboradores (2011) concluíram que as isoflavonas de soja aumentaram significativamente a densidade mineral óssea da coluna lombar e diminuíram o marcador de reabsorção óssea desoxipiridinolina na urina a um grau moderado, com efeitos que foram considerados mais fracos do que aqueles das terapias farmacológicas aprovadas envolvendo estrogênio ou bifosfonatos. Porém, não afetaram a densidade mineral óssea do quadril total, colo femoral, trocânter e marcadores séricos de formação óssea, como fosfatase alcalina óssea e osteocalcina em mulheres na menopausa.

Isoflavonas e diabetes

Os estrogênios são benéficos para a prevenção e para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) ao atenuar a resistência à insulina, melhorar a secreção de insulina e aumentar a massa de células β

(CHOI; JANG; PARK, 2005). Alguns estudos avaliaram o potencial das isoflavonas de soja como agente antidiabético, devido à melhora na homeostase da glicose por sua ação estrogênica (CHOI; JANG; PARK, 2005; KWON *et al.*, 2010; ZHANG *et al.*, 2013).

Kwon e colaboradores (2010) relataram que, apesar do fato de não existirem testes com seres humanos, que não permitem conclusões definitivas, as evidências sugerem que os produtos fermentados de soja podem ser melhores para prevenir ou retardar a progressão do DMT2 em comparação com a soja não fermentada. Zhang e colaboradores (2013) conduziram uma revisão sistemática e metanálise para confirmar os efeitos da suplementação de isoflavona de soja no peso corporal e nos níveis de glicose e insulina em jejum, em mulheres não asiáticas, na pós-menopausa. Foram analisados três grupos: 1) nove estudos com 528 participantes para peso corporal; 2) onze estudos com 1.182 participantes para glicose em jejum; e 3) onze estudos com 1.142 participantes para insulina em jejum. A dose de tratamento variou de 40 mg a 160 mg e a duração, de oito semanas a um ano. Foram observadas reduções significativas no peso corporal e nos níveis de glicose e insulina em jejum com a suplementação de isoflavona de soja em comparação ao grupo que utilizou placebo (grupo controle). Os autores concluíram que as isoflavonas de soja podem ser benéficas para o controle da glicose e da insulina, bem como para a redução do peso corporal, mas recomendaram estudos mais abrangentes e bem planejados para confirmar os dados.

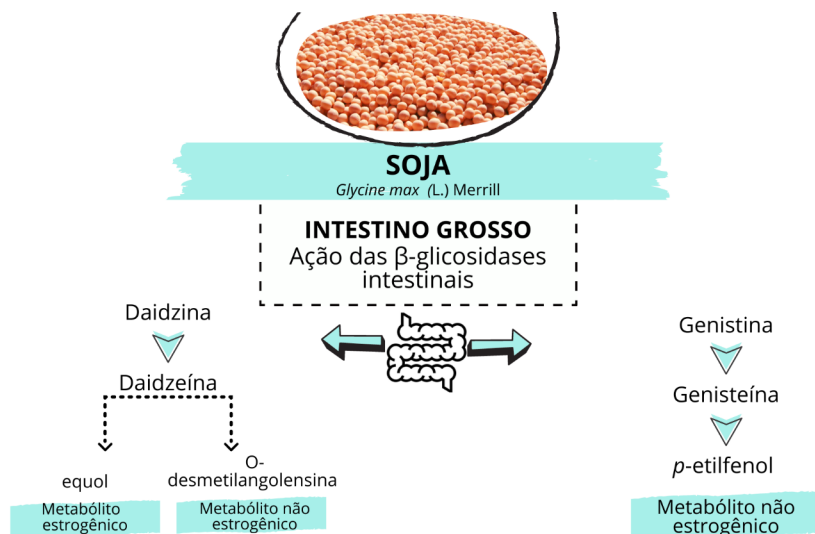
Estudos Clínicos Com Doses Usuais e Biodisponibilidade

Pesquisas foram conduzidas a fim de estabelecer uma relação entre a ingestão de isoflavonas e sua atividade biológica proposta, absorção, distribuição, metabolismo e excreção na forma de glicosídeo e aglicona em animais e humanos (WANG; MURPHY, 1994; IZUMI *et al.*, 2000; SETCHELL *et al.*, 2001; RICHELLE *et al.*, 2002; ZUBIK; MEIDANI, 2003).

Após a ingestão, as formas glicosídicas das isoflavonas são hidrolisadas pelos β -glicosídeos na forma de aglicona no jejuno. As agliconas liberadas são absorvidas intactas pelo intestino ou posteriormente metabolizadas pela microflora intestinal em vários outros produ-

tos, incluindo equol e O-desmetilangolensina metabólitos de daidzeína e p-etilfenol metabólito da genisteína antes da absorção (Figura 5.1) (ZUBIK; MEIDANI, 2003):

Figura 5.1 - Biotransformação das isoflavonas de soja no intestino



Fonte: Adaptado de Omoni & Aluko, 2005.

As formas químicas em que as isoflavonas aparecem nos alimentos ou suplementos têm sido consideradas importantes para sua biodisponibilidade e para sua atividade biológica, sendo que os conjugados de glicosídeos de isoflavonas são as principais formas de ocorrência natural na soja e em produtos alimentícios à base de soja (WANG; MURPHY, 1994). A absorção intestinal de isoflavonas requer a liberação de formas livres de conjugados glicosídicos. Assim, acredita-se que a absorção intestinal das formas de glicosídeos das isoflavonas seja retardada até que atinjam o intestino grosso, onde a ação da microflora colônica libera agliconas. No entanto, isso pode não ser importante porque, após a ingestão, as formas de glicosídeos são hidrolisadas por glicosídeos no intestino delgado e aparecem no plasma em um curto período de tempo (entre 30 min e 2 h) (ZUBIK; MEIDANI, 2003). Outros fatores como hábitos alimentares, matriz alimentar, extensão da fermentação bacteriana intestinal, tempo de trânsito intes-

tinal e idade podem influenciar o metabolismo intestinal e a biodisponibilidade das isoflavonas em humanos (SETCHELL *et al.*, 2001).

Na literatura, foram encontrados trabalhos que diferem sobre a biodisponibilidade das isoflavonas quando consumidas na forma de aglicona, se comparado ao consumo na forma glicosídica. No estudo de Izumi e colaboradores (2000), observou-se que as agliconas foram absorvidas de forma mais eficiente do que os glicosídeos. Presumiu-se que as agliconas das isoflavonas são absorvidas diretamente do intestino delgado sem serem afetadas pela microflora intestinal ou pelas glicosidases intestinais. Em testes de ingestão de baixa e alta dose, os β -glicosídeos administrados exigiram um período de tempo longo para atingir a concentração mais alta de isoflavona no plasma do que as agliconas. Em contraste, Setchell e colaboradores (2001) relataram que a biodisponibilidade das isoflavonas daidzeína e genisteína era maior quando ingeridas como β -glicosídeos em vez de agliconas. As concentrações plasmáticas de genisteína foram mais altas do que as de daidzeína quando quantidades iguais das duas isoflavonas foram consumidas.

No estudo de Zubik e Meidani (2003), foi concluído que a forma das isoflavonas como aglicona ou β -glicosídeo não fez diferença no padrão de aparecimento e desaparecimento da genisteína no plasma, e que a biodisponibilidade de genisteína e daidzeína não é significativamente diferente quando as isoflavonas são consumidas como aglicona ou como β -glicosídeo por mulheres americanas com hábitos alimentares típicos.

Richelle e colaboradores (2002) relataram que o extrato rico em isoflavona — que foi hidrolisado enzimaticamente pela glicosidase comercial para produzir agliconas — teve a mesma farmacocinética plasmática em um período de 34 h, em mulheres na pós-menopausa, após a ingestão de uma bebida com extrato rico em isoflavona não hidrolisado.

Setchell e colaboradores (2001) relataram que uma maior biodisponibilidade de isoflavonas na forma de glicosídeo ocorre devido à porção de glicosídeo agindo como um grupo protetor na molécula para prevenir a biodegradação da estrutura da isoflavona. Com esses estudos, foi possível concluir que a biodisponibilidade da genisteína e daidzeína não é influenciada pela presença de formas livres ou conjugadas na dieta ou nos suplementos (RICHELLE *et al.*, 2002; ZUBIK; MEIDANI, 2003).

Referências

- AGROSTAT. Estatísticas de Comércio Exterior do Agronegócio Brasileiro. **Indicadores Gerais Agrostat**. Disponível em: <http://indicadores.agricultura.gov.br/agrostat/index.htm> Acesso em: 31 jul. 2020.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Alimentos com alegações de propriedades funcionais e ou saúde**. Alegações de propriedade funcional aprovadas. Disponível em: http://antigo.agricultura.gov.br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/alegacoes-de-propriedade-funcional-aprovadas_anvisa.pdf Acesso em: 10 ago. 2020.
- APPELT, L. C.; REICKS, M. M. Soy induces phase II enzymes but does not inhibit dimethylbenz [a] anthracene-induced carcinogenesis in female rats. **J Nutr**, v. 129, n. 10, p. 1820–1826, 1999. DOI: 10.1093/jn/129.10.1820.
- APROSOJA (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES DE SOJA). **Estatísticas da soja**. Disponível em: <https://aprosojabrasil.com.br/estatisticas-da-soja/> Acesso em: 16 ago. 2020 (a).
- APROSOJA (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES DE SOJA). **Economia**. Disponível em: <https://aprosojabrasil.com.br/a-soja/economia/>. Acesso em: 16 ago. 2020 (b)
- ARJMANDI, B. H.; SMITH, B. J. Soy isoflavones' osteoprotective role in postmenopausal women: mechanism of action. **J Nutr Biochem**, v. 13, n. 3, p. 130–137, 2002. DOI: 10.1016/S0955-2863(02)00172-9.
- CHOI, S. B.; JANG, J. S.; PARK, S. Estrogen and exercise may enhance β -cell function and mass via insulin receptor substrate 2 induction in ovariectomized diabetic rats. **Endocrinology**, v. 146, n. 11, p. 4786–4794, 2005. DOI: 10.1210/en.2004-1653.
- CLARKSON, T. B. Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. **J Nutr**, v. 132, n. 3, p. 566–569, 2002. DOI: 10.1093/jn/132.3.566S.
- CONAB - COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO. **Acompanhamento safra brasileira: grãos Safra 2019/20**. Décimo primeiro levantamento, 2020. Brasília: Conab.
- CONSTANTINO, A. I. *et al.* Soy protein isolate prevents chemically-induced rat mammary tumors. **Pharm Biol**, v. 40, p. 24–24, 2002. DOI: 10.1076/phbi.40.7.24.9170.

DJURIC, Z. *et al.* Effect of soy isoflavone supplementation on markers of oxidative stress in men and women. **Cancer Lett**, v. 172, n. 1, p. 1–6, 2001. DOI: 10.1016/S0304-3835(01)00627-9.

ERICKSON, D. R. **Practical handbook of soybean processing and utilization**. 1. ed. Academic Press and AOCS Press; 2015. 130p.

ESPINOSA-MARTOS, I.; RUPÉREZ, P. Soybean oligosaccharides. Potential as new ingredients in functional food. **Nutr Hosp**, v. 21, n. 1, p. 92–96, 2006.

FERNANDES, G.; LAWRENCE, R.; SUN, D. Protective role of n-3 lipids and soy protein in osteoporosis. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 68, n. 6, p. 361–372, 2003. DOI: 10.1016/S0952-3278(03)00060-7.

FIESP - Federação das Indústrias do Estado de São Paulo. **4º levantamento USDA da safra 2020/21** - Agosto/20. Disponível em: <https://sitediefesstorage.blob.core.windows.net/uploads/2020/08/file-20200813131353-boletimsojaagosto2020.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2020.

FOURNIER, D. B.; ERDMAN, J. W.; GORDON, G. B. Soy, its components, and cancer prevention: a review of the in vitro, animal, and human data. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 7, n. 11, p. 1055–1065, 1998.

GARDNER, C. D. *et al.* The effect of soy protein with or without isoflavones relative to milk protein on plasma lipids in hypercholesterolemic postmenopausal women. **Am J Clin Nutr**, v. 73, n. 4, p. 728–735, 2001. DOI: 10.1093/ajcn/73.4.728.

GOODMAN-GRUEN, D.; KRITZ-SILVERSTEIN, D. Usual dietary isoflavone intake is associated with cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. **J Nutr**, v. 131, n. 4, p. 1202–1206, 2001. DOI: 10.1093/jn/131.4.1202.

GRIESHOP, C. M.; FAHEY JR., G. C. Comparison of quality characteristics of soybeans from Brazil, China, and the United States. **J Agric Food Chem**, v. 49, n. 5, p. 2669–2673, 2001. DOI: 10.1021/jf0014009.

HORIUCHI, T. *et al.* Effect of soy protein on bone metabolism in postmenopausal Japanese women. **Osteoporos Int**, v. 11, n. 8, p. 721–724, 2000. DOI: 10.1007/s001980070072.

IZUMI, T. *et al.* Soy isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. **J Nutr**, v. 130, n. 7, p. 1695–1699, 2000. DOI: 10.1093/jn/130.7.1695.

- KRISHNAN, H. B. *et al.* All three subunits of soybean β -conglycinin are potential food allergens. **J Agric Food Chem**, v. 57, n. 3, p. 938–943, 2009. DOI: 10.1021/jf802451g.
- KUDOU, S. *et al.* Malonyl isoflavone glycosides in soybean seeds (*Glycine max* Merrill). **Agric Biol Chem**, v. 55, n. 9, p. 2227–2233, 1991. DOI: 10.1080/00021369.1991.10870966.
- KWON, D. Y. *et al.* Antidiabetic effects of fermented soybean products on type 2 diabetes. **Nutr Res**, v. 30, n. 1, p. 1–13, 2010. DOI: 10.1016/j.nutres.2009.11.004.
- LICHTENSTEIN, A. H. Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk. **J Nutr**, v. 128, n. 10, p. 1589–1592, 1998. DOI: 10.1093/jn/128.10.1589.
- LIENER, I. E. Factors affecting the nutritional quality of soya products. **J Am Oil Chem Soc**, v. 58, p. 406–415, 1981. DOI: 10.1007/BF02582390.
- LIU, K. Chemistry and nutritional value of soybean components. *In*: LIU, K. **Soybeans**. Boston: Springer. 1997. cap. 2, p. 25–113.
- LOVATI, M. R. *et al.* Soy protein peptides regulate cholesterol homeostasis in Hep G2 cells. **J Nutr**, v. 130, n. 10, p. 2543–2549, 2000. DOI: 10.1093/jn/130.10.2543.
- LU, L. J. *et al.* Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women: implications for breast cancer risk reduction. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 5, n. 1, p. 63–70, 1996.
- MATEOS-APARICIO, I. *et al.* Soybean, a promising health source. **Nutr Hosp**, v. 23, n. 4, p. 305–312, 2008.
- MEDIC, J.; ATKINSON, C.; HURBURGH, C. R. Current knowledge in soybean composition. **J Am Oil Chem Soc**, v. 91, n. 3, p. 363–384, 2014. DOI: 10.1007/s11746-013-2407-9.
- MESSINA, M. Soyfoods and soybean phyto-oestrogens (isoflavones) as possible alternatives to hormone replacement therapy (HRT). **Eur J Cancer**, v. 36, n. 4, p. 71–72, 2000. DOI: 10.1016/S0959-8049(00)00233-1.
- MESSINA, M. J. Soyfoods: Their role in disease prevention and treatment. *In*: LIU, K. **Soybeans**. Boston: Springer. 1997. cap. 10, p. 442–477.

- MESSINA, M. J.; LOPRINZI, C. L. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. **J Nutr**, v. 131, n. 11, p. 3095–3108, 2001. DOI: 10.1093/jn/131.11.3095S.
- MESSINA, M.; FLICKINGER, B. Hypothesized anticancer effects of soy: Evidence points to isoflavones as the primary anticarcinogens. **Pharm Biol**, v. 40, p. 6–23, 2002. DOI: 10.1076/phbi.40.7.6.9171.
- NESTEL, P. J. *et al.* Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 17, n. 12, p. 3392–3398, 1997. DOI: 10.1161/01.atv.17.12.3392.
- O'KEEFE, S. F.; BIANCHI, L.; SHARMAN, J. Soybean nutrition. **SM J Nutr Metab**, 2015; v. 1, n. 2: p. 1–9, 2015.
- OMONI, A. O.; ALUKO, R. E. Soybean foods and their benefits: potential mechanisms of action. **Nutr Rev**, v. 63, n. 8, p. 272–283, 2005. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2005.tb00141.x.
- PICHERIT, C. *et al.* Soybean isoflavones dose-dependently reduce bone turnover but do not reverse established osteopenia in adult ovariectomized rats. **J Nutr**, v. 131, n. 3, p. 723–728, 2001. DOI: 10.1093/jn/131.3.723.
- REDONDO-CUENCA, A. *et al.* Chemical composition and dietary fibre of yellow and green commercial soybeans (*Glycine max*). **Food Chem**, v. 101, n. 3, p. 1216–1222, 2007. DOI: 10.1016/j.foodchem.2006.03.025.
- RICHELLE, M. *et al.* Hydrolysis of isoflavone glycosides to aglycones by β -glycosidase does not alter plasma and urine isoflavone pharmacokinetics in postmenopausal women. **J Nutr**, v. 132, n. 9, p. 2587–2592, 2002. DOI: 10.1093/jn/132.9.2587.
- SETCHELL, K. D. *et al.* Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. **J Nutr**, v. 131, n. 4, p. 1362–1375, 2001. DOI: 10.1093/jn/131.4.1362S.
- SETCHELL, K. D. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. **Am J Clin Nutr**, v. 68, n. 6, p. 1333S–1346S, 1998. DOI: 10.1093/ajcn/68.6.1333S.
- SHU, X. O. *et al.* Soy food intake and breast cancer survival. **Jama**, v. 302, n. 22, p. 2437–2443, 2009. DOI: 10.1001/jama.2009.1783.
- SIRTORI, C. R.; EVEN, R.; LOVATI, M. R. Soybean protein diet and plasma cholesterol: from therapy to molecular mechanisms. **Ann N**

Y Acad Sci, v. 676, n. 1, p. 188–201, 1993. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb38734.x.

TAKU, K. *et al.* Soy isoflavones for osteoporosis: an evidence-based approach. **Maturitas**, v. 70, n. 4, p. 333–338, 2011. DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.09.001.

TAYLOR, C. K. *et al.* The effect of genistein aglycone on cancer and cancer risk: a review of in vitro, preclinical, and clinical studies. **Nutr Rev**, v. 67, n. 7, p. 398–415, 2009. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2009.00213.x.

TIKKANEN, M. J. *et al.* Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 95, n. 6, p. 3106–3110, 1998. DOI: 10.1073/pnas.95.6.3106.

URBANO, G. *et al.* The role of phytic acid in legumes: antinutrient or beneficial function? **J Physiol Biochem**, v. 56, n. 3, p. 283–294, 2000. DOI: 10.1007/BF03179796.

VELASQUEZ, M. T.; BHATHENA, S. J. Role of dietary soy protein in obesity. **Int J Med Sci**, v. 4, n. 2, p. 72–82, 2007. DOI: 10.7150/ijms.4.72.

WANG, H. J.; MURPHY, P. A. Isoflavone content in commercial soybean foods. **J Agric Food Chem**, v. 42, n. 8, p. 1666–1673, 1994. DOI: 10.1021/jf00044a016.

WANGEN, K. E. *et al.* Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. **Am J Clin Nutr**, v. 73, n. 2, p. 225–231, 2001. DOI: 10.1093/ajcn/73.2.225.

WEI, P. *et al.* Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women. **Asian Pac J Trop Med**, v. 5, n. 3, p. 243–248, 2012. DOI: 10.1016/S1995-7645(12)60033-9.

WISEMAN, H. *et al.* Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F2-isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. **Am J Clin Nutr**, v. 72, n. 2, p. 395–400, 2000. DOI: 10.1093/ajcn/72.2.395.

ZHANG, Y. B. *et al.* Soy isoflavone supplementation could reduce body weight and improve glucose metabolism in non-Asian postmenopausal women—a meta-analysis. **Nutrition**, v. 29, n. 1, p. 8–14, 2012. DOI: 10.1016/j.nut.2012.03.019.

ZUBIK, L. & MEYDANI, M. Bioavailability of soybean isoflavones from aglycone and glucoside forms in American women. **The American journal of clinical nutrition**, v. 77, n. 6, p. 1459–1465, 2003. DOI: 10.1093/ajcn/77.6.1459.