

uso dos fitoestrogénios na  
**Ginecologia**

Guia Clínico da **SPM**

Consenso de um grupo de especialistas. **SPM**





## 5 DOENÇA CARDIOVASCULAR

Manuel Neves e Castro

### 5.1- INTRODUÇÃO

É conveniente acentuar que os fitoestrogénios constituem um grupo heterogéneo de moléculas, com propriedades diversas, que não foram ainda submetidas a estudos toxicológicos, como deve acontecer com qualquer medicamento disponível para fins terapêuticos.

A chamada dieta mediterrânica está também associada a uma redução da mortalidade. Uma vez que um componente desta dieta é mais elevado em fitoestrogénios do que na restante alimentação ocidental, admite-se que o benefício cardiovascular da dieta mediterrânica possa dever-se aos fitoestrogénios (Baber, 2010).

Há 3 categorias principais de fitoestrogénios: isoflavonas, cumestanos e lignanos.

As isoflavonas representam a forma mais comum de fitoestrogénios e são as melhor estudadas (genisteína e daidzeína). São inativas quando ligadas os glicéridos, mas são ativas como agliconas. São depois metabolizadas pela flora intestinal sendo absorvidas pelo intestino, reconjugadas em glucoronidos e excretados como tal na urina.

### 5.2 ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Num estudo epidemiológico realizado na Finlândia durante um período de sete anos, em homens de meia-idade, verificou-se que a enterolactona do plasma estava inversamente relacionada com doenças coronárias. Na fase de acompanhamento de 12 anos que se seguiu, verificou-se que também a mortalidade por doenças cardiovasculares tinha diminuído (Adlercreutz et

al., 2004).

A resposta às isoflavonas é influenciada pelo género. Macacos alimentados com uma dieta aterogénica a que se seguiu uma dieta de proteína de soja rica em fitoestrogénios, num estudo cruzado durante 6 meses, apresentaram uma redução de LDL e VLDL em comparação com os valores controlo. Porém, as macacas manifestaram, além disso, um aumento de HDL, diminuição de lipoproteína (a), diminuição de LDL de baixa densidade, e de apolipoproteína A, A1 e A2, sem aumento dos triglicéridos (Anthony et al., 1996).

Em estudos pré-clínicos, verificou-se que a reatividade vascular pode ser favoravelmente influenciada pelos fitoestrogénios. Os primatas manifestaram uma melhoria da vasodilatação mediada pelo endotélio quando tratados com fitoestrogénios (Honnore et al., 1997).

Estudos feitos no homem mostraram que concentrações elevadas de enterolactona protegem de acidentes coronários agudos (Adlercreutz, 2002).

A enterolactona (lignano produzido pela flora intestinal) é também antioxidante e tem um efeito favorável sobre o risco de acidentes coronários agudos (Adlercreutz, 2002). Isto sugere o benefício da ingestão de sementes integrais. A soja pode ter alguns benefícios cardioprotetores (Deng et al., 2010).

Os possíveis efeitos protetores das isoflavonas na aterosclerose podem dever-se também a um aumento da resistência da LDL relativamente à oxidação, na redução de LDL oxidada e de ácidos gordos. As isofla-

## 5 DOENÇA CARDIOVASCULAR

vonas podem também ter mecanismos antioxidantes. Parece ainda que as isoflavonas da dieta podem inibir a ativação das plaquetas como bloqueadores dos canais de cálcio.

A administração de genisteína durante 1 ano pode melhorar a função do endotélio (Squadrito et al., 2003).

Verificou-se que as isoflavonas estimulam a atividade da sintetase endotelial do óxido nítrico induzindo vaso dilatação, pelo que podem ter efeitos antitrombóticos e antiaterogénicos (Baber, 2010).

As isoflavonas da dieta podem ainda ter benefícios cardiovasculares melhorando a reatividade vascular em mulheres que não façam tratamentos com estrogénios (Lessem et al., 2004).

O que se pode dizer é que os dois fatores mais importantes para uma longevidade saudável são o exercício físico regular e uma dieta saudável. A chamada dieta mediterrânica, rica em vegetais e pobre em proteínas animais, aumenta a longevidade e reduz a mortalidade de causa vascular (Baber, 2010).

Em 1999 o FDA nos EUA aprovou uma recomendação para se aumentar o consumo da proteína de soja (mais de 25 g/dia) na dieta, baixa em gorduras saturadas e colesterol, por poder reduzir o risco de doenças do coração (Park et al., 2005).

Os fitoestrogénios podem baixar os níveis de colesterol por mecanismos ainda desconhecidos. A genisteína e a daidzeína podem reduzir as concentrações plasmáticas de apolipoproteína B.

O trevo-roxo (red clover) tem um efeito positivo sobre o colesterol, aumentando o HDL e reduzindo a apolipoproteína B.

O resveratrol (contido nas uvas pretas e no vinho tinto) é antioxidante e estimula a sintetase endotelial do óxido nítrico, o que aumenta o óxido nítrico e pode contribuir para efeitos de cardioproteção.

Os fitoestrogénios podem ter efeitos benéficos sobre o sistema cardiovascular; mas, tal como os estrogénios naturais, não são isentos de riscos potenciais

### 5.3- EFEITOS DA SOJA NAS MULHERES APÓS A MENOPAUSA

Uma vez que há quem utilize os fitoestrogénios, cuja eficácia é muito duvidosa, para tratar os sintomas vasomotores do climactério importa saber se a sua administração com essa finalidade se acompanha de risco ou benefício em relação ao sistema cardiovascular.

Um estudo sobre a influência das isoflavonas da proteína da soja na progressão da aterosclerose subclínica revelou que estas não têm efeito nas mulheres cuja menopausa tenha ocorrido há mais de cinco anos (Hodis et al. 2011).

A Sociedade Americana de Cardiologia (American Heart Association) recomendou, no ano 2000, o uso da proteína de soja e de isoflavonas para a prevenção das doenças coronárias (Erdman, 2000), mas alterou posteriormente esta recomendação (Sacks et al., 2006) em virtude de haver apenas um efeito mínimo sobre os lípidos, não havendo qualquer manifestação na diminuição da pressão arterial, triglicéridos, colesterol HDL e lipoproteína (Sacks et al., 2006).

Este não seria o único mecanismo protetor já que em macacas ovariectomizadas a proteína da soja/isoflavonas reduziram a inflamação sistémica que, como se pensa, influencia a saúde cardiovascular (Register et al., 2005) e (Register, 2009).

Também em macacas com uma idade equivalente aos 30-35 anos da mulher, a soja pode reduzir a placa de atheroma (Walker et al., 2008) pelo que é evidente que a soja da dieta tem um efeito benéfico, independentemente dos lípidos, sobre a aterosclerose das macacas pré-menopáusicas.

### CONCLUSÕES

O efeito da soja e das isoflavonas administradas em mulheres jovens, ou até perto da menopausa, é provavelmente benéfico para a saúde cardiovascular (Schnatz et al., 2012) tal como se verificou no estudo WHI - Women's Health Initiative (Schnatz, 2006) e (Clarkson et al., 2009) que concluiu que, uma vez formada a placa e a aterosclerose, a terapêutica hormonal não pode travar a sua progressão.

Não é provável que a administração de fitoestrogénios mais de 5 anos após a menopausa seja benéfica. No entanto, se administrados na pós-menopausa recente para tentar aliviar os sintomas vasomotores, não são prejudiciais e até podem ter efeitos positivos.

### Bibliografia

Adlercreutz H. *Phyto-oestrogens and cancer [review]*. *Lancet Oncology* 2002;3(6):364-373.

Adlercreutz H, Heinonen SM, Penalvo-Garcia J. *Phytoestrogens, cancer and coronary heart disease*. *Biofactors*. 2004;22(1-4):229-36. *Review*.

Baber R. *Phytoestrogens and post reproductive health*. *Maturitas*. 2010 Aug;66(4):344-9.

Clarkson TB, Mehaffey MH. *Coronary heart disease of females: lessons learned from nonhuman primates*. *Am J Primatol* 2009;71:785-793.

Deng G, Davatgarzadeh A, Yeung S, Cassileth B. *Phytoestrogens: science, evidence, and advice for breast cancer patients*. *J Soc Integr Oncol*. 2010 Winter;8(1):20-30.

E.K. Honore, J.K. Williams, M.S. Anthony and T.B. Clarkson, *Soy isoflavones enhance coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaques*. *Fertil Steril* 1997;67:148-154.

Erdman JW. *AHA Science Advisory: Soy Protein and Cardiovascular Disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the AHA*. *Circulation* 2000;102:2555-2559.

Hodis HN, Mack WJ, Kono N, et al for the Women's Isoflavone Soy Health Research Group. *Isoflavone soy protein supplementation and atherosclerosis progression in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial*. *Stroke* 2011;42:3168-3175

Lissin LW, Oka R, Lakshmi S, Cooke JP. *Isoflavones improve vascular reactivity in post-menopausal women with hypercholesterolemia*. *Vasc Med*. 2004 Feb;9(1):26-30.

M.S. Anthony, T.B. Clarkson and C.L. Hughes et al. *Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys*. *J Nutr*, 1996;126:43-50.

Park D, Huang T, Frishman WH. *Phytoestrogens as cardioprotective agents*. *Cardiol Rev*. 2005 Jan-

## 5 DOENÇA CARDIOVASCULAR

---

Feb;13(1):13-7. Review.

Register TC, Cann JA, Kaplan JR et al. Effects of soy isoflavones and conjugated equine estrogens on inflammatory markers in atherosclerotic, ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1734-1740.

Register TC. Primate models in women's health: inflammation and atherogenesis in female cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *Am J Primatol* 2009;71:766-775

Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. AHA Science Advisory: Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation* 2006;113:1034-1044.

Schnatz PF. Hormonal therapy: does it increase or decrease cardiovascular risk? *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:673-681.

Schnatz PF and Clarkson TB. First to know released February 29, 2012 published by NAMS at <http://www.menopause.org/news>

Squadrito F, Altavilla D, Crisafulli A, Saitta A, Cucinotta D, Morabito N, D'Anna R, Corrado F, Ruggeri P, Frisina N, Squadrito G. Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Med*. 2003 Apr 15;114(6):470-6.

Walker SE, Register TC, Appt SE et al. Plasma lipid-dependent and -independent effects of dietary soy protein and social status on atherogenesis in premenopausal monkeys: implications for postmenopausal atherosclerosis burden. *Menopause* 2008;15:950-957.