

<b>Manuscript Number:</b>	AOGP-D-12-00033R3
<b>Full Title:</b>	Phytoestrogens and Cancer
<b>Article Type:</b>	Review article / Artigo de revisão
<b>Keywords:</b>	Cancro da Mama; lignanos; soja; isoflavonas; resveratrol
<b>Corresponding Author:</b>	Manuel Neves-e-Castro PORTUGAL
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	Manuel Neves-e-Castro
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	Manuel Neves-e-Castro
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Abstract:</b>	<p>Abstract</p> <p>Phytoestrogens are a complex mixture of molecules with different properties and structures. In common they have a diphenolic ring which makes them ligands to the estrogen receptor. Their bioactivity and bioavailability differ as a function of the characteristics of each individual, mainly due to their intestinal flora that metabolizes them, transforming them into biologically active compounds.</p> <p>In what concerns their role in the prevention of breast cancer, both in vitro and in vivo studies are contradictory. For these reasons it is contraindicated to recommend their use by women who have, or had, or are in risk for breast cancer.</p> <p>The main purpose of this review is to emphasize the importance of starting a diet rich in lignans from childhood/adolescent onwards.</p>
<b>Response to Reviewers:</b>	foram feitas as correções sugeridas

## PHYTOESTROGENS AND BREAST CANCER

## FITOESTROGENEOS E CANCRO DA MAMA

### 1. INTRODUÇÃO

Os fitoestrogéneos (FE) são uma grande e heterogénea classe de moléculas, com características e biodisponibilidades diferentes, pelo que não é possível, com rigor científico, atribuir propriedades protetoras ou indutores de cancro ao grupo dos FE na sua generalidade <sup>1</sup>.

Os FE são substâncias difenólicas não esteróides, semelhantes aos estrogéneos, que se encontram em todas as plantas, principalmente leguminosas, o que lhes permite uma ligação aos recetores de estrogéneos (RE), e exercer vários efeitos estrogénicos e antiestrogénicos <sup>2</sup>.

Os FE são classificados em grupos, de acordo com a sua estrutura química <sup>2</sup>. (Fig.1)

Considerar uma substância como estrogénica pode ser problemático se se aplicar uma definição funcional. “Os termos mais apropriados serão: ligandos dos recetores dos estrogéneos e modeladores seletivos dos recetores dos estrogéneos (SERM), o que acentua a capacidade dos ligandos de RE serem estimuladores ou inibidores, em função dos tecidos e células alvo” <sup>1</sup>.

Dada a extensão da bibliografia, serão apenas citados e transcritos os trabalhos mais informativos e credíveis, pelo que não se aconselha a pesquisa electrónica que não filtra as publicações pela sua qualidade e isenção. A bibliografia sobre FE e cancro é vastíssima. Na sua grande maioria os trabalhos publicados carecem de rigor científico e são muito contraditórios.

Toda esta problemática resultou das observações em estudos epidemiológicos que referiram estar as populações orientais mais protegidas contra o cancro comparadas com as ocidentais. E, ainda mais, pela tendência de as mulheres orientais ficarem mais sujeitas ao cancro quando emigravam para o ocidente e adquiriam novos hábitos alimentares.

1  
2  
3  
4  
5  
6 Estas observações estimularam os cientistas a investigar se na alimentação oriental haveria  
7 qualquer substância protetora que não existisse na ocidental.  
8  
9

10 Dada a prevalência da soja e seus derivados nos alimentos que as mulheres asiáticas consomem,  
11 ao invés do que sucede com as mulheres ocidentais, esse foi o primeiro produto a investigar.  
12  
13

14 A forte promoção da indústria farmacêutica, fazendo crer que por serem produtos ditos naturais,  
15 ou seus derivados, os FE são eficazes como elementos terapêuticos, teve e tem com consequência  
16 uma forte desorientação tanto das utentes como até da própria classe médica.  
17  
18  
19  
20

21 Daqui se presume, desde já, que a biodisponibilidade e a bioatividade dos vários FE é muito  
22 variável de acordo com as características de cada indivíduo, o que é mais um importante fator que  
23 impossibilita a complexa caracterização farmacológica dos FE.  
24  
25  
26  
27

28 No entanto, estudos epidemiológicos sugeriam fortemente que se alguma proteção se verificava  
29 em relação aos cancros das mulheres (CM; mama) e nos dos homens (próstata) isso era mais  
30 aparente quando a alimentação com FE era iniciada na infância e adolescência.  
31  
32  
33  
34

35 As implicações terapêuticas destas observações foram várias, desde o uso dos FE para o  
36 tratamento dos sintomas vasomotores do climatério (menopausa) à sua aplicação como proteção  
37 contra o cancro.  
38  
39  
40

41 Observações clínicas posteriores sugeriam que havia diferenças entre a ingestão de FE na  
42 alimentação e a administração das várias moléculas isoladas a partir dos mesmos.  
43  
44  
45  
46

## 47 2. OBSERVAÇÕES SOBRE OS EFEITOS DOS FE NO CANCRO DA MAMA

48  
49

50 A relação entre o consumo de produtos integrais e de lignanos com o CM é muito complexa. No  
51 entanto “admite-se que a ingestão de fibras associadas aos lignanos pode conferir alguma  
52 proteção do CM”.  
53  
54  
55  
56

57 Os efeitos biológicos dos lignanos não são idênticos aos dos estrogéneos. Quando se analisaram  
58 os efeitos das sementes de linho em modelos animais de CM verificou-se haver uma atividade  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4 anticancerosa. No entanto, estudos preliminares, in vitro, evidenciaram um efeito estimulante dos  
5  
6 lignanos de sementes de linho numa linha de células de CM <sup>1</sup>.  
7  
8

9 Um estudo feito na Finlândia, numa zona com grande consumo de cereais (centeio), “o aumento  
10  
11 de ingestão de fibras reforça a ideia de que os lignanos do centeio, em combinação com fibras,  
12  
13 podem ser protetores contra o CM e doenças coronárias” <sup>3</sup>.  
14

15 Noutro estudo (caso/controlo) “só as mulheres prémenopáusicas e obesas, depois de estratificadas  
16  
17 com o índice de massa corporal, revelaram um aumento de risco para cancro da mama quando  
18  
19 havia uma ingestão baixa de lignanos” <sup>3</sup>.  
20  
21

22 Outro estudo, desta vez americano, revelava que “uma elevada ingestão de lignanos estava  
23  
24 associada a um menor risco de CM, concluindo que os lignanos da dieta podem ser importantes  
25  
26 na prevenção do CM, particularmente nas mulheres prémenopáusicas” <sup>3</sup>.  
27  
28

29 O facto de se verificar alguma proteção na maior parte dos estudos asiáticos, ao contrário dos  
30  
31 estudos em mulheres ocidentais, pode resultar de uma diferença na idade em que houve exposição  
32  
33 aos FE<sup>2</sup>.  
34  
35

36 A exposição às isoflavonas verifica-se no início da vida nas comunidades asiáticas enquanto só  
37  
38 muito mais tarde nas comunidades ocidentais<sup>2</sup>.  
39  
40

41 Se uma dieta rica em FE confere ou não proteção do CM pode provavelmente depender da idade  
42  
43 em que se inicia essa dieta<sup>2</sup>.  
44  
45

46 A administração neonatal de genisteína protege eficazmente os ratos da indução química dos  
47  
48 tumores da mama<sup>4</sup>.  
49  
50

51 “Uma ingestão elevada de soja durante a adolescência está provado poder reduzir o cancro da  
52  
53 mama mais tarde na vida” <sup>5</sup>.  
54  
55

56 Verificou-se que a exposição aos FE no início da vida tem efeito no desenvolvimento da glândula  
57  
58 mamária através da diferenciação dos botões terminais dos galactóforos <sup>4</sup>.  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4 Admite-se que as mulheres asiáticas expostas aos FE durante a infância e adolescência podem  
5 sofrer uma diferenciação do epitélio mamário induzido pelos FE o que as torna menos sensíveis à  
6 carcinogénese <sup>2</sup>.  
7  
8  
9

10 Um estudo recente (durante 3 anos numa coorte de 5.042 sobreviventes ao CM) mostrou uma  
11 “redução de recorrência e da mortalidade nas mulheres com maior consumo de soja comparadas  
12 com as que consumiam pouco” <sup>2</sup>.  
13  
14  
15

16  
17 Esta associação verificou-se tanto para os tumores ER+ e ER- e não foi afectada pelo uso do  
18 tamoxifeno<sup>2</sup>.  
19  
20  
21

22 Se estes efeitos são ou não devidos aos FE é um problema que ainda está por resolver<sup>2</sup>.  
23  
24  
25

26 Os dados sobre os FE e o CM continuam contraditórios, com alguns estudos pré-clínicos  
27 sugerindo efeitos negativos e outros alguma protecção. No entanto “vários estudos  
28 epidemiológicos não revelaram qualquer aumento de risco de CM nas mulheres que usam dietas  
29 ricas em FE” <sup>2</sup>.  
30  
31  
32

33  
34 As vegetarianas comparadas com as omnívoras têm níveis elevados de isoflavonóides no plasma  
35 e na urina<sup>6</sup>.  
36  
37  
38

39 No maior estudo de uma população ocidental, que teve como objectivo incluir muitas  
40 vegetarianas, com uma ingestão de isoflavonas semelhante à das populações asiáticas, “não se  
41 verificou qualquer relação entre a ingestão de isoflavonas e um menor risco de CM” <sup>2</sup>.  
42  
43  
44

45  
46 Uma metanálise demonstrou que uma dieta vegetariana não protege necessariamente contra o  
47 CM; e em todos os estudos verificou-se que os hábitos alimentares não vegetarianos, per se, não  
48 aumentam o risco de CM nas mulheres pós-menopáusicas<sup>7</sup>.  
49  
50  
51

52 Assim os dados experimentais sobre os FE estão longe de ser conclusivos em relação aos  
53 mecanismos identificados de poderem promover ou inibir o crescimento celular. “Se bem que  
54 haja estudos que sugerem um papel protetor para o CM com a ingestão de alimentos da soja, tofu  
55 ou isoflavonas, outra série de estudos não encontram qualquer relação neste sentido” <sup>2</sup>.  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4 “As mulheres com CM têm baixas excreções de isoflavonóides; os indivíduos que vivem em  
5 zonas de baixo risco têm excreções elevadas”<sup>6</sup>.  
6  
7

8  
9 Num estudo caso-controlo de 144 pares emparelhados verificou-se que “uma excreção elevada de  
10 lignanos e de equol na urina estão associados a um efeito protetor do CM”<sup>8</sup>.  
11  
12

13  
14 As fumadoras e obesas têm as menores concentrações de enterolactona (ENL) enquanto que o  
15 exercício físico e o nível de educação elevado contribuem para as maiores concentrações de ENL.  
16 Fumar e obesidade influenciam negativamente a ENL.  
17  
18

19  
20  
21  
22 Assim, a ENL é um bio-marcador do estilo de vida saudável com uma dieta contendo grandes  
23 quantidades de sementes integrais, frutos e vegetais, sem obesidade nem consumo de tabaco<sup>9</sup>.  
24  
25

### 26 27 3. ORIGENS DOS FE 28 29

30 A partir da soja e de outros vegetais isolaram-se e várias moléculas que se verificou terem  
31 algumas propriedades estrogénicas, sendo nalguns casos, simultaneamente, ligandos para os RE $\alpha$   
32 e RE $\beta$  (recetores dos estrogéneos), se bem que com muito menor actividade que o 17  $\beta$  estradiol.  
33  
34

35  
36  
37 “As fontes alimentares dos precursores dos enterolignanos das plantas podem desempenhar um  
38 papel importante na prevenção do cancro, como é o caso das fibras, outros fitoquímicos,  
39 vitaminas, e minerais na alimentação”<sup>3</sup>.  
40  
41

42  
43 Os FE mais comuns são as isoflavonas e os lignanos, que se encontram principalmente na fruta  
44 vegetais e sementes integrais<sup>2</sup>.  
45  
46

47  
48 A maior actividade estrogénica encontra-se nas flavonas, flavonóis, flavanonas, lignanos,  
49 chauconas e isoflavonas<sup>2</sup>.  
50  
51

52  
53 A camada fibrosa da semente de centeio é mais rica em lignanos do que o endoesperma<sup>6</sup>.  
54  
55

56  
57 O pão de centeio integral é uma importante fonte de fibras e de lignanos; o trevo vermelho (Red  
58 clover) é fonte de isoflavonas<sup>5</sup>.  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6 As sementes de linho são a principal fonte de lignanos. “Os efeitos biológicos das sementes de  
7 linho são diferentes das isoflavonas e estrogéneos; experiências recentes em animais mostram a  
8 capacidade das sementes de linho suprimirem o crescimento celular do CM, isoladamente ou em  
9 combinação com o tamoxifeno”<sup>1</sup>.  
10  
11

#### 12 13 14 4. RISCOS MAMÁRIOS COM O USO DE FE 15

16  
17 O tecido mamário pode sintetizar estrogéneos pela ação das aromatasas sobre precursores  
18 circulantes (androgéneos); há evidência de que os FE podem inibir, por essa via, a síntese de  
19 estradiol o que explicaria os seus efeitos protectores<sup>10</sup>.  
20  
21

22 “Vários estudos sugerem também não haver relação entre as concentrações de enterolactona e a  
23 redução do risco do cancro da mama, pelo que, segundo parece, é o complexo de fibras na dieta,  
24 incluindo os lignanos associados em vez dos lignanos por si mesmos, que protegem contra as  
25 doenças”. “Por outro lado, um grande estudo prospectivo francês que incluía 1.180 casos  
26 demonstrou uma associação inversa entre a ingestão de lignanos e o risco do CM apenas nos  
27 casos de RE $\alpha$ + (positivo) e receptor de progesterona (RP+) positivo”. “Noutro estudo verificou-se  
28 que havia uma diminuição de risco de cancro da mama associada às concentrações elevadas de  
29 ENL mas apenas nos tumores com RE $\alpha$  mas sem RE $\beta$ . A ENL tem preferência pelo RE $\alpha$ ”<sup>10</sup>  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36

37 A associação de produtos integrais e dos lignanos com o CM é muito complexa. No entanto,  
38 “pode admitir-se que as fibras associadas aos lignanos podem proteger do CM”<sup>3</sup>.  
39  
40  
41

42 “As concentrações de ENL acima de 16 nmol/L estão associadas a um menor risco de CM nos  
43 tumores RE $\alpha$ + e RE $\beta$ -“<sup>9</sup>.  
44  
45  
46

47 “A ENL e o resveratrol têm efeitos antitumorais *in vivo*”<sup>10</sup>.  
48  
49

50 Os efeitos antitumorais de altas doses de FE podem dever-se às suas propriedades  
51 antiestrogénicas por mecanismos não genómicos. De momento não há qualquer prova da sua  
52 eficácia.  
53  
54  
55  
56

57 “Apesar da constante investigação sobre o papel das isoflavonas na saúde o facto de  
58 manifestarem actividades estrogénicas é um risco para as mulheres que tiveram CM ou que têm  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4 um risco elevado”<sup>2</sup>.  
5  
6

7 “As doentes com CM devem considerar o risco potencial de progressão do tumor ou de  
8 recorrência contra quaisquer benefícios potenciais sobre os sintomas da menopausa e a inibição  
9 tumoral”<sup>11</sup>.  
10  
11  
12

13  
14 Também não se demonstra que sejam moléculas seguras para se administrarem em quem tenha  
15 tido um cancro da mama, o que as torna até contraindicadas nesses casos.  
16  
17

18  
19 “Os valores de ENL nas doentes com CM são significativamente mais baixos do que nas  
20 omnívoras-controlos e ainda mais baixos que nas vegetarianas”.

21 A confusão aumenta quando se analisam outros resultados.  
22  
23

24  
25 Assim, estudos holandeses e finlandeses não mostram um efeito protetor<sup>9</sup> enquanto noutros só se  
26 revela protecção nos cancros da mama RE $\alpha$ + e RE $\beta$ - “.  
27  
28

29  
30 “Os FE podem estimular o crescimento de culturas celulares de CM e também *in vivo* os tumores  
31 experimentalmente induzidos”. “A genisteína em baixas doses estimula *in vivo* o crescimento de  
32 células do CM, mas inibe-o em altas doses”<sup>10</sup>.  
33  
34  
35

36  
37 “A genisteína e a daidzeína podem estimular o crescimento de tumores estrogéneo-dependentes”.

38 “A genisteína da dieta pode ter esse efeito”<sup>5</sup>  
39  
40

41  
42  
43 “A genisteína e a daidzeína podem antagonizar o efeito antitumoral do tamoxifeno”.<sup>11</sup> “A  
44 genisteína e a daidzeína podem antagonizar o efeito do tamoxifeno em CM RE+”.<sup>5</sup> “Em CM RE-  
45 o tamoxifeno e a genisteína podem actuar favoravelmente em sinergismo”<sup>6</sup>.  
46  
47

48  
49 Estudos feitos *in vivo* em modelos animais demonstraram que “doses baixas de isoflavonas na  
50 dieta inibem a ação do tamoxifeno na prevenção dos tumores mamários; a genisteína pode  
51 diminuir os inibidores da aromatase sobre as células do cancro da mama”<sup>2</sup>.  
52  
53

54  
55  
56 Experiências *in vitro* demonstram que os FE estimulam a proliferação de células do cancro da  
57 mama (MCF7), e também nas culturas de células benignas da mama<sup>2</sup>.  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65



1  
2  
3  
4  
5  
6 Há boa evidência de que os “FE podem promover o crescimento de células de CM estrogéneo  
7 dependentes mas, por outro lado, também há evidência experimental e epidemiológica de que os  
8 FE podem conferir alguma proteção” <sup>10</sup>.

11  
12 Há evidência substancial de que “os FE podem promover o crescimento de culturas de células  
13 cancro da mama e induzir experimentalmente tumores in vivo, notavelmente em pequenas doses  
14 que não inibem os enzimas dos modelos experimentais<sup>10</sup>” .

17  
18  
19 “A daidzeína não mostrou qualquer efeito antitumoral na ausência de estradiol. Tem apenas um  
20 efeito supressor parcial no crescimento de tumores estimulados pelo estradiol” <sup>12</sup>.

23  
24 “Há evidência de que a genisteína e a daidzeína podem estimular o crescimento de tumores  
25 mamários estrogénio-dependentes”. “Por outro lado há muitos outros dados sobre a sua  
26 quimioprevenção e a inibição tumoral” <sup>11</sup>.

29  
30  
31 “In vivo a genisteína em baixas doses estimula o crescimento celular e inibi-o em altas doses”. <sup>10</sup>  
32 “A genisteína tem efeitos antitumorais semelhantes aos da daidzeína mas só a genisteína é que  
33 tem um efeito apoptótico” <sup>12</sup>.

36  
37  
38 “Verificou-se que os FE da soja, particularmente a genisteína, podem estimular efeitos  
39 estrogénicos com os níveis contidos na dieta em mulheres pós menopáusicas com CM hormono  
40 dependente”. “Uma vez que o risco de cancro da mama aumenta com a idade e a exposição aos  
41 estrogéneos a genisteína pode ter um efeito adverso na saúde humana estimulando o crescimento  
42 de tumores da mama em mulheres pós-menopáusicas” <sup>4</sup>.

## 49 5. COMO O METABOLISMO DOS FE PODE AFECTAR O CM

51  
52  
53 Estudos em humanos, com os produtos isolados da soja e de outros vegetais revelaram que eram  
54 metabolizadas pela flora do intestino em equol (EQ) e enterolactona. Esses produtos metabólicos  
55 seriam biologicamente mais activos.  
56

57  
58  
59 O risco de CM não depende apenas da ingestão de alimentos que contenham precursores dos  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4 lignanos mas tambem da microflora intestinal <sup>8</sup>.  
5  
6

7 Não se podem obter níveis elevados de enterolactona (ENL) sem o consumo de pão integral,  
8 particularmente de pão de centeio, ou pela adição de linhaça ou de sementes de sésamo à dieta <sup>3</sup>.  
9  
10

11 Os lignanos representam a maior classe de FE; as sementes de linho são as mais ricas em  
12 lignanos, muito mais do que as sementes de sésamo. As sementes de linho são também uma fonte  
13 rica de ácidos gordos: Ómega 3 e Ómega 6 sob a forma de ácido alfa linolénico, ácido linoleico e  
14 ácido oleico. Os lignanos são metabolizados pelas bactérias intestinais em compostos activos, que  
15 incluem os enterolignanos, o enterodiol e a enterolactona. A excreção dos metabólitos activos das  
16 sementes de linho varia muito entre os indivíduos <sup>1</sup>.  
17  
18  
19  
20  
21  
22

23 Os lignanos dos mamíferos, enterodiol e ENL, são formados a partir dos precursores glicósidos  
24 dos lignanos vegetais pela actividade da microflora intestinal no cólon proximal. Portanto a  
25 actividade da microflora do intestino é provávelmente o maior determinante de concentração  
26 plasmática de ENL <sup>5</sup>. (Fig. 2)  
27  
28  
29  
30  
31

32 Os antibióticos diminuem a enterolactona e ENL no intestino e no plasma, o que pode persistir  
33 muito tempo, até 12 a 16 meses antes da colheita de sangue <sup>5,9</sup>.  
34  
35  
36

37 Portanto, há muitos fatores (antibióticos, tabaco, obesidade, ingestão de gorduras, obstipação) que  
38 afectam a produção de ENL no intestino e, como consequência, as suas concentrações  
39 plasmáticas<sup>3, 9</sup>.  
40  
41  
42  
43

44 Uma vez que a flora intestinal é fundamental para o metabolismo dos fitoestrogéneos, admite-se  
45 que o uso frequente de antibióticos possa por esse mecanismo estar associado a um possível  
46 aumento de risco para o cancro da mama<sup>3, 5</sup>.  
47  
48  
49  
50

51 A actividade biológica e o destino metabólico das isoflavonas de soja na alimentação são  
52 dependentes da sua estrutura química <sup>13</sup>.  
53  
54  
55

56 As maiores concentrações de enterolactona encontram-se nas universitárias, não fumadoras, que  
57 ingerem 15/30 g de álcool, que têm actividade física, que não tomam antibióticos, e que  
58 consomem fibras. O IMC e a gordura corporal têm uma associação negativa<sup>13</sup>.  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6 O comportamento dos FE no ciclo da vida pode depender de fatores tais como:

- 7  
8 a) a data da exposição  
9  
10 b) digestão, absorção e metabolismo individual  
11  
12 c) estado hormonal;  
13  
14 d) estado de saúde actual ou prévio;  
15  
16 e) consumo de tratamentos prescritos ou não prescritos;  
17  
18 f) quantidade e perfil dos fitoestrogénios nos alimentos ou suplementos;  
19  
20 g) outros alimentos;  
21  
22 h) a genética individual. <sup>4</sup>

## 23 6. COMO ACTUAM OS VÁRIOS FE

24  
25 A potência e a quantidade de FE diferem nos vários alimentos. A potência é definida como a  
26  
27 afinidade para os RE's e a sua capacidade para ativar os genes da resposta dos estrogénios. Os FE  
28  
29 têm diferentes afinidades para o RE $\alpha$  e RE $\beta$  e podem ser considerados como SERM's naturais. A  
30  
31 afinidade para um recetor não está correlacionada com a activação da expressão genética<sup>1</sup>.

32  
33 O trevo vermelho (red clover) tem quatro isoflavonas: formononetina, biochanina, daidzeína e  
34  
35 genisteína. A formononetina não se liga ao recetor dos estrogénios mas é metabolizada em  
36  
37 daidzeína e depois pelas bactérias intestinais em equol, ambos com propriedades estrogénicas<sup>2</sup>.

38  
39  
40 "A associação protetora entre a enterolactona e o CM é significativamente diferente entre os  
41  
42 tumores RE $\beta$ - e RE $\beta$ +". "É muito evidentes nos tumores que têm RE $\alpha$  mas que não têm RE $\beta$ ".

43  
44 A fruta, as bagas e o pão rico em fibras são os principais determinantes dietéticos para a  
45  
46 concentração de enterolactona<sup>9</sup>.

47  
48  
49 Os lignanos das plantas não tem actividade estrogénica inerentes mas são convertidos no cólon  
50  
51 em compostos fracamente estrogénicos<sup>5</sup>.

52  
53  
54 Os SERM's, tais como o tamoxifeno e o raloxifeno, induzem diferentes alterações na  
55  
56 conformação dos RE's em comparação com o estradiol o que determina quais os corretores  
57  
58 que são recrutados<sup>10</sup>.

1  
2  
3  
4 Assim podem ser agonistas ou antiagonistas dos estrogéneos em tecidos diferentes. Alguns FE  
5 podem ser considerados como SERM's fracos<sup>10</sup>. (Fig. 3)  
6  
7

8  
9 Além da afinidade dos FE para os RE's foram identificadas outras acções tais como: o aumento  
10 das concentrações da globulina de ligação das hormonas sexuais (SHBG) o que reduz a  
11 circulação das formas livres e activas das hormonas; pode também actuar como antioxidantes em  
12 concentrações relativamente elevadas e inibir enzimas esteroidogénicos<sup>10</sup>.  
13  
14  
15

16  
17 Uma vez que a expressão do RE $\alpha$ , RE $\beta$  e os seus co reguladores é tecido-especifica e que os  
18 RE's têm diferentes actividades transcripcionais é fácil compreender como é que os estrogéneos  
19 podem ter efeitos diversos em diferentes tecidos alvo<sup>10</sup>.  
20  
21  
22

23  
24 Portanto o estradiol e os FE podem exercer efeitos diferentes sobre a apoptose através de  
25 mecanismos dependentes ou independentes dos RE's."Os estudos in vitro e in vivo demonstram  
26 que concentrações baixas de FE estimulam o crescimento celular enquanto níveis mais elevados o  
27 inibem"<sup>12</sup>.  
28  
29  
30

31  
32 Estudos recentes sugerem que a linhaça e os lignanos purificados podem ter os mesmos efeitos  
33 sobre as glândulas mamárias que as isoflavonas administradas antes da puberdade. Este efeito  
34 também se verifica durante a gravidez e a lactação<sup>6</sup>.  
35  
36  
37

38  
39 A investigação dessa observação baseia-se na histologia da glândula mamária que revelava uma  
40 maior diferenciação dos botões terminais dos galactóforos que é a zona preferencial do inicio do  
41 carcinoma.  
42  
43

44  
45 As flavonas e as flavononas, mas particularmente as flavonas, são inibidores potentes da  
46 aromatase. Há vários resultados que sugerem que os flavonóides podem alterar a bio  
47 disponibilidade dos enzimas activos que determinam a relação entre os sulfato de estrona e a  
48 estrona no tecido mamário. A capacidade dos FE se ligarem preferencialmente ao RE $\beta$ , e talvez  
49 em silenciar os efeitos promotores de crescimento do RE $\alpha$ , em conjunto com a sua capacidade de  
50 inibir os enzimas que actuam na síntese do estradiol, sugere um possível efeito protetor<sup>10</sup>.  
51  
52  
53  
54  
55

56  
57 A produção do equol no intestino está associado ao menor risco do cancro da mama<sup>6</sup>.  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4 “A genisteína, a soja e o centeio podem também causar apoptose das células cancerosas tanto *in*  
5 *vivo* como *in vitro*<sup>6</sup>.  
6  
7

8  
9 “Nos tumores da mama com RE’s negativos o tamoxifeno e a ginesteína podem actuar  
10 sinegisticamente reduzindo a sua proliferação”. Será interessante estudar um tratamento  
11 adjuvante da genisteína nos CM sem receptores de estrogéneos<sup>6</sup>.  
12  
13  
14

15  
16 O resveratrol, que se encontra na pele das uvas, e nos seus produtos tais como: o vinho tinto,  
17 induz apoptose<sup>12</sup>. O resveratrol tem mostrado efeitos inibidores do crescimento celular se bem  
18 que já tenham sido descritos efeitos estimulantes<sup>10</sup>.  
19  
20  
21

22 “*In vivo* também se demonstraram efeitos antitumorais da enterolactona e do resveratrol”<sup>10</sup>.  
23  
24  
25

26 O resveratrol pode induzir efeitos pro-apoptóticos mesmo na ausência de estímulos indutores de  
27 apoptose<sup>12</sup>. O resveratrol e a genisteína induzem apoptose por mecanismos não genómicos<sup>12</sup>.  
28  
29

30 De entre todos os FE estudados o resveratrol parece exercer o efeito proapoptótico mais forte,  
31 através de mecanismos independentes dos RE’s e só em parte também através do RE’s<sup>12</sup>.  
32  
33  
34

35 Em conclusão verifica-se uma significativa correlação negativa entre o crescimento tumoral e a  
36 apoptose o que sugere que a acção apoptótica pode ser o principal fator repressivo do crescimento  
37 celular. Os FE podem inibir a síntese estradiol na mama a partir dos seus precursores  
38 androgénicos circulantes<sup>10</sup>.  
39  
40  
41

42  
43 As flavonas e as flavononas inibem mais a aromatase do que as isoflavonas<sup>10</sup>.  
44  
45  
46

47 “Enquanto que uns estudos indicam que a genisteína inibe a aromatase há outros que negam esse  
48 efeito”<sup>10</sup>.  
49  
50  
51

52 Nos CM há mais aromatase do que na mama normal<sup>10</sup>.  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4 7. CONTROVÉRSIAS  
5  
6

7  
8 “A relação entre os FE e o CM é muito complexa. Há um grande conflito entre os resultados dos  
9 estudos que apoiam os efeitos positivos ou negativos dos FE em relação ao CM <sup>4</sup>.  
10  
11

12  
13  
14 Não há qualquer estudo sobre a administração isolada da daidzeína ou genisteína.  
15  
16

17  
18 Os suplementos de venda livre variam grandemente nos seus conteúdos em FE e a sua segurança  
19 não foi investigada, porque nunca foram submetidos a testes toxicológicos como qualquer  
20 medicamento. São classificados apenas como suplementos alimentares <sup>10</sup>.  
21  
22  
23

24  
25  
26  
27 Numa situação em que não sabemos se os efeitos da soja ou dos produtos de cereais não refinados  
28 são devidos ao seu conteúdo em FE é puramente hipotética uma relação causal na prevenção de  
29 doenças<sup>6</sup>.  
30  
31  
32

33  
34  
35  
36  
37 “Não há evidência direta de que a ingestão de isoflavonóides durante a vida adulta proteja uma  
38 mulher do CM quando vive no hemisfério ocidental; porem há alguma evidência de algum efeito  
39 protetor quando é consumida durante toda a vida” <sup>6</sup>.  
40  
41  
42

43  
44  
45 “Se os efeitos protetores são causados pela presença de FE na alimentação ou se são apenas  
46 meros indicadores de uma alimentação saudável é um facto ainda desconhecido” <sup>5</sup>.  
47  
48

49 De tudo o que se publicou resulta apenas numa convicção: ser aconselhável incluir a soja e outras  
50 gramíneas (contendo FE) na alimentação a partir da infância e adolescência, mantendo-a pelo  
51 resto da vida. É possível que nesse tipo de alimentação haja ainda outras moléculas, não  
52 identificadas, tenham ou não atividades hormonais, que sejam as possíveis justificações das  
53 observações epidemiológicas.  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6 Há evidências da investigação básica sobre as acções antineoplásicas dos FE, mas os estudos  
7 epidemiológicos não são concludentes.  
8  
9

10  
11  
12 Não há evidência de um efeito promotor dos FE no crescimento de um CM, com as dosagens  
13 habitualmente usadas em mulheres sãs.  
14  
15

16  
17  
18 Em virtude dos riscos descritos, e da falta de uma evidência definitiva para os benefícios na  
19 saúde, além do grande potencial de progressão tumoral, é prudente aconselhar as doentes de CM,  
20 e as sobreviventes em terapêutica estrogéneo supressiva, a evitarem a ingestão regular de  
21 alimentos de soja, especialmente os mais ricos em isoflavonas: sementes de soja, tofu e leite de  
22 soja<sup>1</sup>.  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30

31  
32  
33 Em mulheres com CM não há dados de segurança sobre a utilização de FE.  
34  
35

## 36 8. CONCLUSÕES

37  
38  
39

40 O resveratol pode ser o candidato mais promissor para as terapêuticas hormonais da menopausa e  
41 para a quimioprevenção do cancro da mama em virtude da sua actividade estrogénica e da grande  
42 actividade antitumoral<sup>12</sup>.  
43  
44  
45  
46

47 “O consumo de doses elevadas de formas purificadas de FE não é recomendável nem para as  
48 mulheres com maior risco de cancro de mama nem para as mulheres cancerosas tratadas com  
49 tamoxifeno ou para as sobreviventes de cancro da mama”<sup>4</sup>.  
50  
51  
52

53 “Uma dose de um produto de soja rico em isoflavonas pode aumentar os níveis séricos de FE para  
54 um grau de manifestação de uma actividade estrogénica agonística”<sup>1</sup>.  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4 “O consumo moderado de produtos de soja ou isoflavonas provavelmente não é perigoso se bem  
5  
6 que não se possam excluir efeitos negativos”<sup>6</sup>.  
7  
8

9  
10 No seu conjunto há evidência científica disponível que apoia a segurança das isoflavonas  
11  
12 tipicamente consumidas nas dietas baseadas na soja ou em produtos derivados da soja<sup>13</sup>.  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

#### 24 Bibliografia

- 25  
26  
27  
28 1. Deng G, Davatgarzadeh A, Yeung S, Cassileth B. Phytoestrogens: science, evidence, and  
29  
30 advice for breast cancer patients. *J Soc Integr Oncol*. 2010 Winter;8(1):20-30.  
31  
32  
33  
34 2. Baber R. Phytoestrogens and post reproductive health. *Maturitas*. 2010 Aug;66(4):344-9.  
35  
36  
37 3. Adlercreutz H. Can rye intake decrease risk of human breast cancer? (Invited review) *Food*  
38  
39 *Nutr Res* 2010;54:5231- [Epub]  
40  
41  
42  
43 4. Helferich WG, Andrade JE, Hoagland MS. Phytoestrogens and breast cancer: a complex story.  
44  
45 *Inflammopharmacology*. 2008 Oct;16(5):219-26.  
46  
47  
48  
49 5. Adlercreutz H. Phytoestrogens and breast cancer. In *Menopause Hormones and Cancer*. Edited  
50  
51 by M. Neves-e-Castro and B. G. Wren, 2001 Parthenon (London) p.141-145.  
52  
53  
54  
55 6. Adlercreutz H. Phytoestrogens and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;83:113-  
56  
57 118.  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65



- 1  
2  
3  
4 7.Aubertin-Leheudre M, Hämäläinen E, Adlercreutz H. Diets and hormonal levels in  
5  
6 postmenopausal women with or without breast cancer. Nutrition and cancer 2011;63(4):514-524  
7  
8  
9  
10 8.Adlercreutz H, Mazur W, Stumpf K, Kilkkinen A, Pietinen P, Hultén K, Hallmans G. Food  
11  
12 containing phytoestrogens, and breast cancer [mini-review]. BioFactors 2000;12:89-93.  
13  
14  
15 9.Sonestedt E, Borgquist S, Ericson U, Gullberg B, Olsson H, Adlercreutz H, Landberg G,  
16  
17 Wirfält E. Emterolactone is differently associated with estrogen receptor B-negative and –positive  
18  
19 breast cancer in a Swedish nested case-control study. Cancer Epidemiol Biomark Prev  
20  
21 2008;17(11): 3241-3251.  
22  
23  
24  
25 10.Rice S, Whitehead SA. Phytoestrogens oestrogen synthesis and breast cancer. J Steroid  
26  
27 Biochem Mol Biol. 2008 Feb;108(3-5):186-95.  
28  
29  
30  
31 11.Lemos ML. Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth. The  
32  
33 Annals of Pharmacotherapy 2001;35:1118-1121.  
34  
35  
36  
37 12.Sakamoto T, Horiguchi H, Oguma E, Kayama F. Effects of diverse dietary phytoestrogens on  
38  
39 cell growth, cell cycle and apoptosis in estrogen-receptor-positive breast cancer cells. Nutr  
40  
41 Biochem. 2010 Sep;21(9):856-64.  
42  
43  
44  
45 13.Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, Stephen AM, Doull J, Flamm WG, Adlercreutz H. Soy  
46  
47 isoflavones: a safety review [lead review article]. Nutr Rev 2003;61(1):1-33.  
48  
49  
50  
51  
52  
53

54 ***NOTA – O Autor agradece todos os conselhos e informações prestadas pelo seu amigo***  
55  
56 ***Professor Herman Adlercreutz, da Finlândia, que é considerado o maior perito mundial em***  
57  
58 ***fitoestrogêneos.***  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Fig.1 Semelhanças de estrutura dos fitoestrogêneos com o estradiol e o tamoxifeno (4)

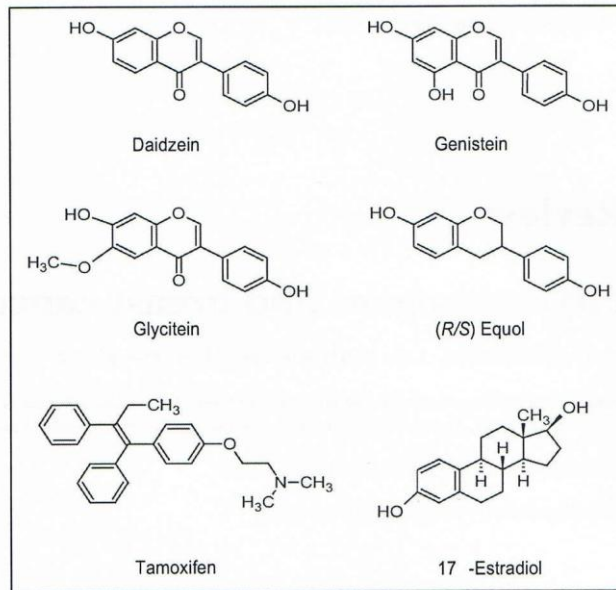
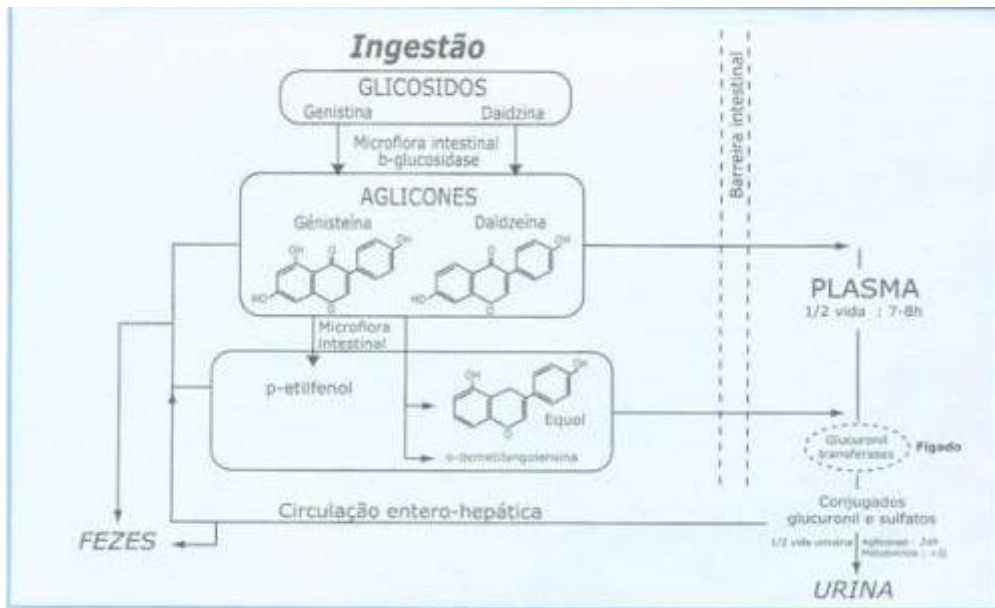


Fig.2. Metabolismo das isoflavonas de soja



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Fig.3 Vários mecanismos de acção dos fitoestrogéneos (9)

