

**INGESTÃO DE ISOFLAVONAS E BIOMARCADORES DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM MULHERES PÓS-MENOPÁUSICAS**

Layonne de Sousa Carvalho<sup>1</sup>, Vanessa Passos Oliveira<sup>1</sup>  
 Layanne Cristina de Carvalho Lavôr<sup>1</sup>, Claudiane Batista de Sousa<sup>1</sup>  
 Láisa Rebecca Sousa Carvalho<sup>1</sup>, Karoline de Macedo Gonçalves Frota<sup>1</sup>  
 Marize Melo dos Santos<sup>1</sup>

**RESUMO**

**Introdução:** Mulheres pós-menopáusicas têm o risco aumentado aos eventos coronarianos e a ingestão de isoflavonas tem sido sugerida como amenizadora desse risco. **Objetivos:** Realizar revisão de literatura sobre os efeitos da ingestão de isoflavonas nos biomarcadores da doença cardiovascular em mulheres pós-menopáusicas. **Materiais e Métodos:** Realizou-se busca de artigos científicos, publicados no período de 2009 a 2019, nas bases de dados Portal Periódicos Capes, Science Direct, Portal BVS e Pubmed, utilizando-se os seguintes descritores: isoflavones, cardiovascular disease, biomarkers e Postmenopause. **Resultados e Discussão:** Para esta revisão, foram utilizados 13 artigos científicos originais, na língua inglesa. A maior parte dos estudos encontrou efeitos favoráveis nos biomarcadores para doenças cardiovasculares em mulheres pós-menopáusicas por meio da suplementação com isoflavonas, especialmente em mulheres produtoras do metabólito equol. **Conclusão:** É importante a realização de mais estudos experimentais a fim de verificar o efeito isolado das isoflavonas na redução do risco cardiovascular em mulheres pós-menopáusicas, de forma a estabelecer os tipos de isoflavonas, a dose e o tempo de suplementação que promoveriam tais benefícios à saúde cardiovascular.

**Palavras-chave:** Pós-Menopausa. Isoflavonas. Biomarcadores. Doenças Cardiovasculares.

**ABSTRACT**

Intake of isoflavones and biomarkers of cardiovascular disease in postmenopausal women

**Introduction:** Postmenopausal women have an increased risk for coronary events and the intake of isoflavones has been suggested to ameliorate this risk. **Objectives:** To realize a literature review about the effects of isoflavone intake on the biomarkers of cardiovascular disease in postmenopausal women. **Materials and Methods:** It was performed a search for scientific articles, published from 2009 to 2019, using the following terms: isoflavones, cardiovascular disease, biomarkers and postmenopause on the Portal Periódicos Capes, Science Direct, Portal BVS and Pubmed databases. **Results and Discussion:** For this review, it was used 13 original scientific articles published in English. Most studies have shown favorable effects on cardiovascular biomarkers in postmenopausal women through isoflavone supplementation, especially on equol producers. **Conclusion:** Further experimental studies are needed to verify the isolated effect of isoflavones on reduction of cardiovascular risk in postmenopausal women, in order to establish the types of isoflavones, the dose and the period of supplementation that would promote such cardiovascular health benefits.

**Key words:** Postmenopause. Isoflavones. Biomarkers. Cardiovascular Diseases.

E-mail dos autores:  
 layonnesc@hotmail.com  
 van\_passos\_oliveira@hotmail.com  
 layannecristina94@gmail.com  
 claudiane\_1405@hotmail.com  
 laisarebecca@hotmail.com  
 karolfrota@ufpi.edu.br  
 marizesantos@ufpi.edu.br

1-Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil.

## INTRODUÇÃO

O climatério é uma fase fisiológica da vida da mulher caracterizada pela transição da fase reprodutiva para a não reprodutiva, que ocorre entre 40 e 65 anos e compreende três períodos: pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa.

Durante essa fase ocorrem inúmeras mudanças biológicas, endócrinas e clínicas devido às alterações hormonais, o que pode resultar na maior vulnerabilidade aos agravos à saúde, inclusive às doenças cardiovasculares (Ferreira e colaboradores, 2013).

Neste sentido, já foi demonstrado o aumento do risco cardiovascular em mulheres pós-menopáusicas pela maior suscetibilidade aos fatores de risco, com destaque para a dislipidemia, alterações no metabolismo da glicose e hipertensão arterial, decorrente da diminuição abrupta dos níveis de estrógenos que ocorre no período climatérico (Versiani e colaboradores, 2013).

Isso porque os estrógenos participam na modulação do metabolismo de lipoproteínas e contribuem para a manutenção de níveis mais baixos de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e de maiores níveis de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c), constituindo um fator de proteção contra a aterogênese (Leal e colaboradores, 2014).

As isoflavonas, como a genisteína e a daidzeína, são fitoestrógenos presentes em leguminosas, principalmente na soja.

Na presença de estrógeno elas apresentam efeito antiestrogênico, competindo pelos sítios de ligação nos receptores de estrógenos, e na ausência de estrógeno, apresentam efeito estrogênico por terem a capacidade de ligarem-se aos receptores de estrógenos (Simons e colaboradores, 2012), uma vez que a estrutura química da daidzeína e da genisteína é semelhante ao do 17 $\beta$ -estradiol, o estrogênio circulante (Carbonel e colaboradores, 2012; Mangano e colaboradores, 2013).

Estes fitoestrógenos têm sido indicados na prevenção de doenças cardiovasculares, porém, os mecanismos pelos quais a soja e as isoflavonas promovem uma ação protetora contra estas doenças ainda não estão bem definidos.

Contudo, várias vias de proteção têm sido propostas como, por exemplo, a diminuição nos níveis de colesterol total,

devido ao aumento na atividade de receptores de LDL-c, atividade antioxidante, atividade anti-proliferativa e anti-migratória sobre as células musculares lisas, prevenção da formação de trombos, manutenção da reatividade vascular normal e melhora na função endotelial (Zakir, Freitas, 2015).

Nessa perspectiva, ressalta-se que o equol é um metabólito da isoflavona produzido a partir da daidzeína no organismo humano por bactérias intestinais. Aproximadamente 30% a 60% dos indivíduos podem produzir equol a partir de daidzeína, porém, a produção deste metabólito é altamente variável entre os indivíduos.

A capacidade da microflora intestinal para produzir equol pode resultar em benefícios adicionais para a saúde, pois este metabólito pode atuar como um antioxidante, inibindo a produção de radicais superóxidos e aumentando a produção de óxido nítrico, reduzindo assim a oxidação de LDL-c e o risco de doenças cardiovasculares (Mangano e colaboradores, 2013).

Diante do maior risco cardiovascular entre mulheres após o período da menopausa, instigou-se quais seriam os benefícios da ingestão de isoflavonas, fitoestrógeno utilizado como coadjuvante na terapia hormonal, na redução desse risco ao qual estão expostas, especificamente nos biomarcadores da doença cardiovascular.

Desta forma, o presente artigo teve por objetivo realizar revisão de literatura sobre os efeitos da ingestão de isoflavonas nos biomarcadores da doença cardiovascular em mulheres pós-menopáusicas.

## MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia empregada foi uma revisão integrativa realizada por meio da busca de artigos científicos nas bases de dados Portal de Periódicos Capes, Science Direct, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e U.S. National Library of Medicine (Pubmed), através da utilização dos descritores: isoflavones, cardiovascular disease, biomarkers e postmenopausal women, separados por operadores booleanos (AND).

Foram considerados na pesquisa os artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, no período de 2009 a 2019.

Como critérios de seleção foram considerados os artigos originais com humanos, que apresentavam texto completo

disponível, e que abordassem os efeitos do consumo de isoflavonas nos biomarcadores de doença cardiovascular em mulheres no período pós-menopausa.

A busca foi realizada por pesquisadores independentes, de forma que os pesquisadores A e B procederam a pesquisa em duas das bases de dados cada.

O pesquisador A encontrou 228 artigos na base Science Direct, e selecionou 6 pela leitura de seus resumos e 7 artigos no Portal BVS, desses foram selecionados 5.

O pesquisador B encontrou 346 artigos no Portal Periódicos, selecionando 9 pelo resumo e 12 artigos no Pubmed, selecionando 7 artigos nessa base.

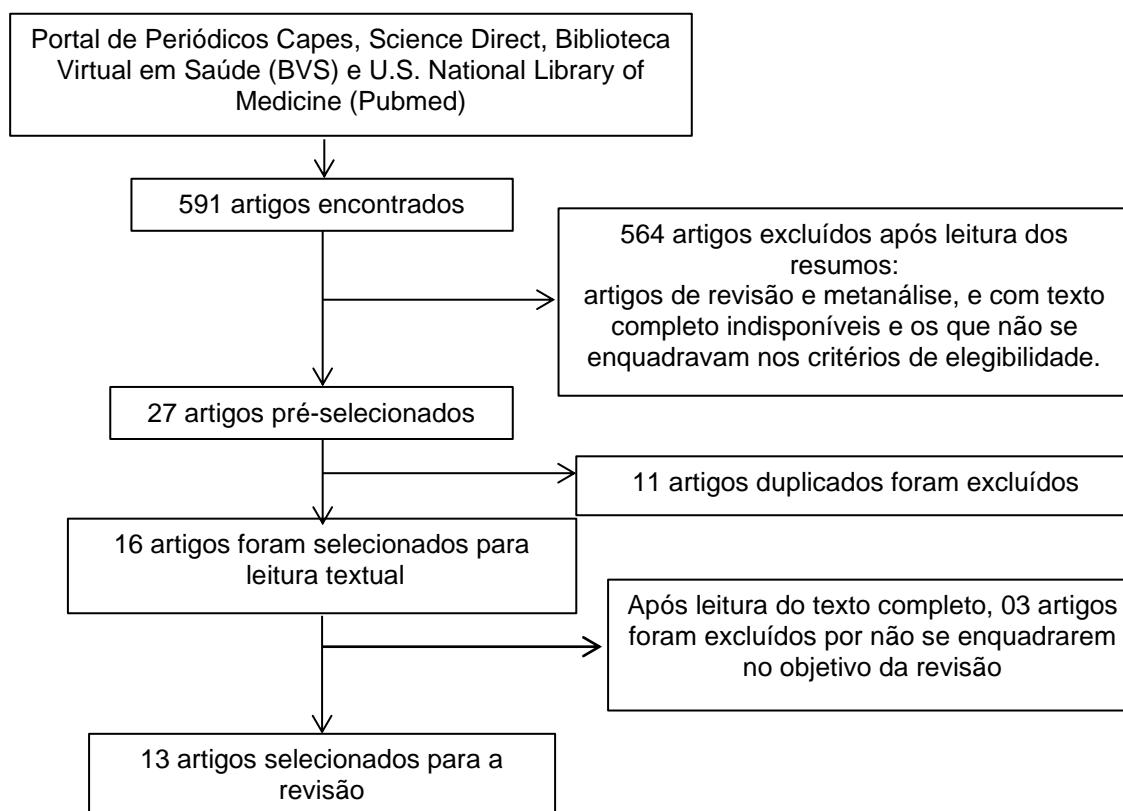
Por meio da busca foram encontrados um total de 591 artigos, e realizou-se uma pré-

leitura dos seus resumos, sendo que os que não demonstraram estar de acordo com os objetivos deste estudo, os artigos de revisão e meta-análise, e com texto completo indisponíveis foram excluídos (564).

Foram pré-selecionados 27 artigos, e após a seleção foram retirados os duplicados (11), resultando em um total de 16 artigos, que foram lidos na íntegra.

Posteriormente a leitura completa desses, foram eliminados 3 artigos por não se enquadrarem na temática deste estudo.

Desta forma, esta revisão de literatura foi realizada utilizando-se 13 artigos científicos originais publicados no período de 2009 a 2019, no idioma inglês.



**Figura 1** - Fluxograma de seleção dos estudos para a revisão.

## RESULTADOS

O Quadro 1 apresenta os principais achados sobre o efeito das isoflavonas nos

biomarcadores de doenças cardiovasculares em mulheres pós-menopáusicas.

**Quadro 1 - Estudos sobre o efeito das isoflavonas nos biomarcadores de doenças cardiovasculares em mulheres pós-menopáusicas.**

Autor (Ano)	Caracterização do Estudo	Método	Resultados	Conclusão
Acharjee e colaboradores (2015)	Estudo crossover controlado randomizado com 60 mulheres pós-menopáusicas com e sem Síndrome Metabólica Duração: 8 semanas com 4 semanas de washout.	2 grupos: 1) Dieta saudável; 2) Dieta saudável + Meia xícara de grãos de soja sem sal contendo 25 g de proteína de soja e 101 mg de isoflavonas de aglicona divididas em 3 ou 4 porções espaçadas ao longo do dia	↓ de PCR, TG e sICAM em mulheres com e sem SM no grupo da dieta com soja. ↓ de TG, sICAM e PCR em mulheres com SM produtoras de equol do grupo da dieta com soja. ↓ da PCR em mulheres sem SM produtoras de equol. ↓ TG/HDL-c em produtoras de equol com e sem SM.	Redução significativa dos níveis de proteína C reativa, triglicerídeos e sICAM no grupo da dieta com soja em relação ao controle.  As mulheres produtoras de equol apresentaram melhora significativa dos marcadores avaliados em detrimento às não produtoras.
Carmignani e colaboradores (2014)	Estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado com 60 mulheres menopáusicas Duração: 16 semanas.	3 grupos: 1) Gr Isoflavona: Suplemento dietético em pó (isoflavona 90 mg); 2) Terapia Hormonal em baixa dose (Gr. TH) (estradiol 1 mg e noretisterona 0,5 mg); 3) Grupo placebo.	↓ 11,3% e 18,6% CT e LDL-c, respectivamente (Grupo TH). ↓ 15,9% e 21,7% nas relações CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c, respectivamente (G. TH) Nenhum efeito (Grupo. Isoflavonas). Demais biomarcadores não apresentaram mudanças significativas.	O suplemento alimentar à base de soja não mostrou efeito favorável significativo nos marcadores de risco cardiovascular (CT, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos e glicose plasmática), quando comparado ao uso da Terapia Hormonal.
Liu e colaboradores (2014)	Estudo transversal com 726 mulheres na pós-menopausa, pré-hipertensas, consumidoras habituais de soja (baixa ou alta ingestão de isoflavonas), classificadas em produtoras ou não de equol, e produtoras ou não de O-desmetilangolensina (O-DMA)	O consumo médio habitual de isoflavonas foi de 4,7mg/1000Kcal/dia. Foi considerada baixa ingestão de isoflavonas: 2,9mg/1000Kcal, e alta: 10,3mg/1000Kcal.	Produtoras de O-DMA: ↓CT, quando comparado às não produtoras; Não produtoras de O-DMA e com alto consumo de isoflavonas: ↓CT e TG. Produtoras de Equol com alto consumo de isoflavonas: ↓TG. Não produtoras de equol com alto consumo de isoflavonas: ↓PCR-US	Mulheres hipertensas produtoras de equol ou O-DMA, consumidoras habituais de soja apresentaram perfis cardiovasculares mais favoráveis.
D'Anna e colaboradores (2014)	Estudo randomizado, aberto, controlado por placebo com 60 mulheres pós-menopáusicas com Síndrome Metabólica. Duração: 12 meses, sendo 6 meses de suplementação seguidos por outros 6 meses com controle apenas da dieta.	2 grupos: 1) Dieta de estilo mediterrâneo +30mg de polifenóis de cacau, 80mg de isoflavonas de soja e 2 gramas de mio-inositol em pó 2) Dieta do mediterrâneo + placebo correspondente	6 meses: ↓ glicose, TG, b-ALP, visfatina e resistina, porém sem diferença nas concentrações de HDL-c e adiponectina. 6 meses após o término da suplementação: além das diferenças já mencionadas, ↓ adiponectina no grupo suplementado vs grupo placebo.	Houve redução dos biomarcadores relacionados com a síndrome metabólica, sugerindo uma possível redução do risco cardiovascular.
Velpen e colaboradores (2014)	Estudo de intervenção crossover, duplo-cego, randomizado e placebo controlado com 58 mulheres pós-menopáusicas classificadas pelo fenótipo produtor de equol. Consistiu em 2 subestudos paralelos. Duração: 2 períodos de 8 semanas de intervenção, e uma pausa temporal de 8 semanas (washout period) entre eles, em cada subestudo.	2 Subestudos: 1) Suplemento contendo 100mg de Isoflavonas com baixo conteúdo de genisteína (16%), comparado com placebo. 2) Suplemento contendo 100mg de Isoflavonas com alto conteúdo de genisteína (40%), comparado com placebo.	A ingestão dos 2 suplementos, comparado ao placebo, não demonstrou diferença significativa no CT, HDL-c, LDL-c e TG em mulheres pós-menopáusicas produtoras ou não de equol.	Não houve melhora nos biomarcadores para doença cardiovascular.
Curtis e colaboradores (2013)	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 93 mulheres pós-menopáusicas com DM2 Duração: 12 meses	2 grupos: 1) 27 g de chocolate enriquecido com flavonóides dividido em 2 doses ao dia, contendo 850 mg de flavan-3-ols (90 mg de epicatequina) e 100 mg de isoflavonas (equivalentes de aglicona) 2) Chocolate placebo correspondente	Não houve diferença significativa nos valores de hemoglobina glicada e em nenhum dos marcadores hemodinâmicos estudados (ECA, NO, ET-1 e NO:ET-1) ↔ entre os grupos,	Os flavonóides melhoraram significativamente a rigidez arterial, porém não apresentaram influência nos biomarcadores avaliados.
Mangano e colaboradores (2013)	Estudo prospectivo, randomizado, teste fatorial 2 x2, controlado com placebo, realizado com 97 mulheres pós-menopáusicas. Duração: 1 ano	4 grupos: 1) Proteína de soja + comprimidos de isoflavonas (Gr Isoflavona + proteína de soja); 2) Proteína de soja + comprimidos de placebo (Gr Proteína de soja); 3) Proteína de controle + comprimidos de isoflavona (Gr Isoflavona); 4) Proteína de controle + comprimidos de placebo (Gr controle). Comprimidos de Isoflavona: 35 mg de equivalentes de aglicona de isoflavonas (genisteína, glicitina e daidzeína e seus b-glicosídeos). Proteína de soja: 90% proteína de soja com quantidades insignificantes de isoflavonas.	↔ entre a proteína de soja e isoflavonas nos níveis de lipídios séricos, razões entre lipídios e marcadores de inflamação. ↓ do HDL-c em 3% nos grupos Isoflavona + proteína de soja e Proteína de soja vs grupo controle. ↓ nos percentuais de IL-6 na linha de base no Gr Proteína de soja vs grupo controle. Os produtores de equol, apresentaram melhorias significativas nas proporções de HDL-c e LDL-c / HDL-c.	Não houve nenhum ou pouco efeito sobre os lipídios no soro e marcadores inflamatórios, independentemente do grupo de tratamento. Os produtores de equol demonstraram pequena, porém significativa melhora da linha de base ao 12º mês nas razões entre lipídios séricos. Entre produtores e não-produtores de equol, não houve diferenças significativas.
Cicero e colaboradores (2013)	Estudo prospectivo controlado, cego, aleatorizado com grupos paralelos realizado com 40 mulheres pós-menopáusicas saudáveis. Duração: 12 semanas.	2 grupos: 1) Nutracêutico contendo isoflavonas de soja (60mg) e berberina (500 mg) entre as refeições 2) Placebo correspondente	↓ CT, LDL-c, TG, HOMA. HCYS, MMP-2, MMP-9 e ↑ HDL-c no grupo suplementado quando comparado a linha de base; ↓ CT, LDL-c, TG, MMP-2 e MMP-9 no grupo suplementado quando comparado ao placebo.	O consumo a curto prazo de um nutracêutico que contenha isoflavonas e berberina melhora os níveis de lipídios plasmáticos e de metaloproteinases da matriz.

Curtis e colaboradores (2012)	Estudo paralelo, duplo cego, randomizado, controlado com placebo com 118 mulheres pós-menopáusicas com diabetes tipo 2. Duração: 1 ano	2 grupos: 1) 27 g de chocolate enriquecido com flavonóides dividido em 2 doses ao dia, contendo 850 mg de flavan-3-ols (90 mg de epicatequina) e 100 mg de isoflavonas (equivalentes de aglicona) 2) Chocolate placebo correspondente.	↓ de insulina, LDL-c, CT:HDL-c e do risco cardiovascular estimado em 10 anos nos indivíduos suplementados. ↓ nas concentrações plasmáticas de glicose e HbA1C no grupo de intervenção.	A intervenção de 1 ano com isoflavonas e flavan-3-ols melhorou biomarcadores de risco cardiovascular em mulheres diabéticas na pós menopausa.
Liu e colaboradores (2012)	Estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, com 180 mulheres pós-menopáusicas com pré-diabetes e diabetes recém diagnosticada e não tratada. Duração: 6 meses	3 grupos: 1) 15g de proteína de leite (Grupo Placebo); 2) 15g de proteína de leite + 100 mg de isoflavonas (Grupo Iso); 3) 15g de proteína de soja + 100 mg de isoflavonas (Grupo Soy).	Não houve diferenças significativas quanto aos níveis de HDL-c, LDL-c, TC, TG, PCR-US e risco cardiovascular de 10 anos entre os grupos.	Os resultados do estudo não suportam que a proteína de soja com isoflavonas ou isoflavonas sozinhas na dosagem fornecida tenha efeitos notadamente benéficos sobre a saúde cardiovascular em mulheres pós-menopáusicas com hiperglicemia precoce
Terzic e colaboradores (2012)	Estudo randomizado prospectivo com 744 mulheres pós menopausáticas saudáveis. Duração: 18 meses	3 grupos: 1) Suplemento de isoflavonas da soja 2) Suplemento de isoflavonas do trevo vermelho 3) Controle: não recebeu nenhum medicamento	Após 6 meses, 12 meses e 18 meses, quando comparando os grupos suplementados com o grupo controle: ↓ TG, CT, LDL-c ↑ HDL-c	A suplementação de fitoestrógenos teve efeito metabólico positivo nos níveis séricos de lipídicos em mulheres pós-menopáusicas. O impacto nos níveis dos lipídios no soro foi semelhante para soja e trevo vermelho.
Llaneza e colaboradores (2011)	Estudo de coorte prospectivo longitudinal randomizado multicêntrico, com 87 mulheres obesas saudáveis pós-menopausadas	2 grupos: 1) Grupo controle - receberam uma dieta de 1200 kcal e exercícios; 2) Grupo Intervenção: dieta de 1200kcal + exercício + ingestão oral diária de um extrato de soja de isoflavonas durante 6 meses	↓ níveis séricos de leptina e TNF- alfa em ambos os grupos; No grupo das isoflavonas houve aumento significativo dos níveis médios de adiponectina;	A dieta, o exercício e a suplementação com extrato de isoflavonas apresentou efeitos significativos sobre os níveis de leptina, TNF-alfa e adiponectina em mulheres pós-menopáusicas obesas saudáveis após 6 meses de tratamento
Liu e colaboradores, 2010)	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e julgamento, com 180 mulheres pós-menopáusicas com pré-diabetes e diabetes recém-diagnosticada	3 grupos: 1) Grupo placebo: receberam 15g de proteína láctea 2) Grupo Iso: 15g de proteína láctea +100g de isoflavonas 3) Grupo Soy: 15g de proteína de soja + 100g de isoflavonas;	Não houve diferenças significativas para os descritores de controle glicêmico e resistência à insulina, como jejum e glicemia pós-carga, proteína sérica glicada (PSG) e na avaliação do modelo de homeostase para a resistência à insulina e função das células β nos grupos com ou sem suplementação de proteína de soja;	Este estudo não sustentou a hipótese de que a proteína de soja com ou sem suplementação com isoflavonas teve efeitos favoráveis no controle glicêmico e na sensibilidade à insulina entre as mulheres estudadas.

**Legenda:** CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; LDL-c: low density lipoprotein cholesterol; HDL-c: high density lipoprotein cholesterol; HbA1C: Hemoglobina glicada; PCR-US: proteína C reativa ultrasensível; IL-6: interleucina-6; TNN-alfa: Fator de necrose tumoral; sICAM: molécula de adesão intracelular-1 solúvel; ECA: enzima conversora de angiotensina I; ET-1: endotelina-1; PSG: Proteína Sérica Glicada; HCYS: homocisteína; MMP-2: metaloproteinase-2; MMP-9: metaloproteinase-9; HOMA: modelo de avaliação da homeostase para resistência insulínica; Apo A-1: apolipoproteína A-1; b-ALP: fosfatase alcalina óssea; NO: óxido nítrico; ↔: sem interações.

## DISCUSSÃO

### A mulher na pós-menopausa e o risco cardiovascular

A menopausa é a fase fisiológica da mulher onde ocorre cessação permanente dos ciclos menstruais resultante da perda da função folicular ovariana ou da remoção cirúrgica dos ovários, e ocorre em média aos 50 anos de idade.

Uma das principais características é a diminuição da produção e secreção de hormônios ovarianos, como os estrógenos (Bolzan, Liberali, Coutinho, 2011).

A literatura tem sugerido que os hormônios sexuais femininos exercem um efeito cardioprotetor (Pappa, Alevizaki, 2012).

Alguns dos mecanismos propostos para explicar essa proteção consistem no fato dos estrógenos produzirem efeito direto sobre a parede do vaso, na produção de óxido nítrico e prostaciclina, inibirem a agregação plaquetária e exercerem influência no metabolismo lipídico (Pedrosa e colaboradores, 2009).

Ressalta-se que os diferentes estrogênios empregados em diferentes doses, vias de administração e regimes terapêuticos, podem ter efeitos não uniformes sobre o risco cardiometabólico e vascular (Fernandes e colaboradores, 2008).

Entretanto, após a menopausa, esse efeito protetor é perdido, pois com a diminuição da quantidade de estrógenos circulante, as mulheres na pós-menopausa, estão mais suscetíveis à sintomas

vasomotores, à disfunção endotelial, e ainda, à alteração na distribuição de gordura, que leva a um aumento na resistência insulínica; com isso, a maior chance de ocorrência de diabetes. Desta forma, após a menopausa, diversas doenças crônicas podem surgir, como a obesidade, síndrome metabólica, osteoporose, artrite, câncer e doenças cardiovasculares (Lobo e colaboradores, 2014).

De acordo com dados do Ministério da Saúde, o infarto agudo do miocárdio e o Acidente Vascular Cerebral (AVC) estão entre as principais causas de morte em mulheres com mais de 50 anos no Brasil (Brasil, 2015).

Em mulheres da mesma faixa etária, a doença arterial coronariana ocorre duas a três vezes mais após a menopausa do que na pré-menopausa (Fernandes e colaboradores, 2008).

Existe uma grande preocupação a respeito dos efeitos da terapêutica de reposição hormonal (TRH) em mulheres na transição menopáusicas ou na pós-menopausa sobre o risco das doenças cardiovasculares (Pardini, 2014).

Esta preocupação é coerente, considerando que estas se constituem causa importante de mortalidade neste período etário da vida das mulheres (Fernandes e colaboradores, 2008).

Diante do grande número de mulheres que apresentam contraindicações à reposição hormonal com estrógenos, surgiu o interesse no estudo de fitoestrógenos, especificamente as isoflavonas da soja, pela sua estrutura química ser semelhante àquelas dos estrogênios, essas substâncias são capazes de se ligarem aos receptores de estrógenos.

Assim, podem representar uma alternativa natural viável na redução dos sintomas da menopausa e prevenção contra doenças cardiovasculares ocasionadas pela descompensação hormonal (Varaschini, Mendel, Suyenaga, 2011).

Papel das isoflavonas e seus metabólitos nos biomarcadores da doença cardiovascular em mulheres pós-menopáusicas

As isoflavonas são compostos fenólicos da subfamília dos flavonóides, pertencentes à classe dos fitoestrógenos e encontrados principalmente na soja (Bolzan, Liberali, Coutinho, 2011).

Estudos evidenciam que a ingestão de isoflavonas, tais como a daidzeína, a genisteína e a gliciteína, pode trazer

benefícios no controle de doenças cardiovasculares (Esteves, Monteiro, 2001).

Os efeitos benéficos da soja podem ser devidos à atividade da isoflavona por três mecanismos principais: diretamente através de efeitos mediados pelo receptor de estrógeno; diretamente através de efeitos independentes de receptores de estrógeno sobre fatores de risco cardiovasculares; e indiretamente pela substituição da ingestão de proteína animal (Carmignani e colaboradores, 2014).

As isoflavonas têm a capacidade de ligarem-se aos receptores de estrógenos a (ERa) e b (ERb). O ERa é principalmente expresso em órgãos sexuais, como o endométrio, a glândula mamária e o útero; já o ERb é expresso no sistema ósseo, sistema nervoso central e sistema cardiovascular (Simons e colaboradores, 2012).

O efeito cardioprotetor é justificado pela maior afinidade das isoflavonas pelos ERb, possibilitando atividade estrogênica alternativa após a menopausa (Carbonel e colaboradores, 2011).

Além disso, o consumo de isoflavonas e seus metabólitos têm sido associado à maior redução do peso corporal e obesidade, melhora no metabolismo da glicose e sensibilidade à insulina, da pressão arterial e marcadores da inflamação (Zhang e colaboradores, 2013; Ramdath e colaboradores, 2017).

Existe uma variabilidade na eficiência digestiva desses compostos. As isoflavonas são absorvidas nas formas agliconas, enquanto as formas glicosídicas precisam ser transformadas em agliconas no organismo para serem absorvidas. Enzimas hidrolíticas de bactérias intestinais são responsáveis por estas reações, que no lúmen, convertem as agliconas em outras moléculas (Esteves, Monteiro, 2001).

A isoflavona daidzeína pode ser convertida a equol e O-desmetilangolesina (O-DMA) (Pereira e colaboradores, 2002).

O equol é um metabólito da daidzeína, produzido exclusivamente pela ação da microbiota intestinal. Fatores genéticos, a microbiota intestinal e os fatores como idade, dieta e tempo de trânsito intestinal estão relacionados à capacidade individual de produzir este metabólito (Cavallini, Rossi, 2009).

De fato, a variação individual considerável no metabolismo das isoflavonas pode estar relacionado às diferenças na resposta da flora bacteriana intestinal à dieta.

Alguns indivíduos não são capazes de excretar quantidades significativas de equol, e o consumo de lipídeos parece diminuir a capacidade da flora bacteriana intestinal de sintetizá-lo (Pereira e colaboradores, 2002).

A habilidade individual de produzir equol no intestino está relacionada também à eficácia da isoflavona (Liu e colaboradores, 2014), especialmente na redução do risco de doenças cardiovasculares, há associação direta entre excreção urinária de equol e diminuição do risco. A eficiência biológica dessa substância é decorrente tanto de sua maior afinidade por receptores estrogênicos e da atividade antioxidante (Cavallini, Rossi, 2009).

Estudo com mulheres chinesas pós-menopáusicas e hipertensas, relacionou o risco cardiovascular ao fenótipo de metabolização da daidzeína, pois embora a população fosse consumidora habitual de isoflavonas da soja, a habilidade de produzir equol e O-desmetilangolensinao foi determinante para um perfil de risco cardiovascular favorável (Liu e colaboradores, 2014).

Desta forma, a maioria dos estudos que avaliaram os efeitos da ingestão de isoflavonas no risco de doença cardiovascular em mulheres pós-menopáusicas, sobretudo nos biomarcadores relacionados à inflamação, ao perfil lipídico, função endotelial e metabolismo glicídico, abordaram a efetividade da redução do risco cardiovascular relacionado ao fenotípico produtor do metabólito equol.

### **Efeito da ingestão de isoflavonas na inflamação**

O processo inflamatório vascular crônico está relacionado fundamentalmente com a capacidade do endotélio de secretar citocinas pró-inflamatórias, fatores e moléculas de adesão.

Algumas citocinas e fatores, como Interleucina-6 (IL-6) e Fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), respectivamente, são liberados pelo endotélio e estimulam moléculas de adesão leucocitária, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e P-, E- e L-selectinas, que são amplificadoras da cascata inflamatória, aumentando o risco vascular. A IL-6 é uma importante citocina envolvida em diversos processos imunológicos e atua na regulação metabólica da Proteína C-Reativa (PCR).

Durante uma reação inflamatória, a IL-6 e a PCR podem causar efeitos indesejáveis em diversos órgãos (Teixeira e colaboradores, 2014).

A inflamação é uma resposta imune inata envolvendo vias intra e extracelulares que utilizam fatores de crescimento, citocinas, leucotrienos e prostaglandinas para atacar substâncias estranhas e eliminá-las.

Porém, a inflamação crônica pode levar a patologias como as doenças cardiovasculares, incentivando a transformação do tecido endotelial saudável em tecido doente.

Dentro deste contexto, o desenvolvimento da placa aterosclerótica é um dos eventos que estimula a resposta imune e resulta em um estado de inflamação crônica (Ramdath e colaboradores, 2017).

As isoflavonas inibem alterações inflamatórias através da modulação de vias inflamatórias de sinalização, impedindo uma variedade de transtornos de saúde comuns. A evidência disponível apoia o papel importante das isoflavonas de soja na mitigação de marcadores de inflamação (Sakamoto e colaboradores, 2016).

Um estudo recente mostra que a isoflavona genisteína protege contra a lesão endotelial, por reduzir a expressão de genes pró-inflamatórios e inibir a produção de espécies reativas de oxigênio (Han e colaboradores, 2015).

Da mesma forma, as isoflavonas de soja possuem propriedades anti-inflamatórias em células endoteliais ativadas por citocinas através da inibição da adesão de monócitos, limitando os eventos iniciais na progressão aterogênica (Mangano e colaboradores, 2013).

Já foi reportada redução significativa dos níveis de proteína C reativa em mulheres pós-menopáusicas com e sem síndrome metabólica que receberam, durante 8 semanas, suplementação com grãos de soja contendo 101mg de isoflavonas, em relação ao grupo controle (Acharjee e colaboradores, 2015).

Porém, tal achado não foi observado em estudo com mulheres pós-menopáusicas pré-diabéticas, que durante 6 meses, que foram suplementadas com 15g de proteína isolada de soja e 100 mg de isoflavonas, tanto isoladas como em combinação (Liu e colaboradores, 2012).

Em estudo randomizado crossover realizado com 34 mulheres pós-menopáusicas suplementadas com 26g de isolado de

proteína de soja e 44mg de isoflavonas por dia durante 6 semanas, não foram encontradas diferenças nos níveis de IL-6 entre o grupo suplementado em relação ao grupo placebo, mesmo entre aquelas produtoras de equol (Greany e colaboradores, 2008).

A forma de suplementação pode ser um fator que influencie os resultados desses estudos, uma vez que no primeiro estudo foram oferecidos grãos de soja inteiros, enquanto no segundo a suplementação foi realizada com proteína de soja e isoflavonas.

A soja é uma fonte importante de diferentes fitoquímicos, além das isoflavonas, contém fitoesteróis e lecitinas, fibras solúveis, saponinas e polissacarídeos, que podem agir de forma sinérgica ou através de mecanismos independentes, e proporcionar benefícios à saúde (Ramdath e colaboradores, 2017).

Em estudo duplo-cego, randomizado encontrou-se redução significativa dos níveis de PCR até mesmo em mulheres não produtoras de equol, que eram consumidoras habituais de alimentos derivados da soja.

Desta forma, reitera-se que o benefício do consumo de soja e seus derivados resulta da ação conjunta de outros compostos presentes na matriz alimentar, e não somente pela ação das isoflavonas (Liu e colaboradores, 2014).

A adoção de uma alimentação saudável e equilibrada é também um importante fator que justifica a redução do processo inflamatório em mulheres pós-menopáusicas.

### **Efeito da ingestão de isoflavonas sobre o perfil lipoproteico**

O consumo de isoflavonas da soja pode conferir efeitos benéficos sobre o perfil lipídico, incluindo a redução dos níveis de colesterol total, aumento do HDL-c, inibição do desenvolvimento da aterosclerose e redução da oxidação do LDL-c (Carvalho e colaboradores, 2014).

Os efeitos hipolipemiantes das isoflavonas são devidos à ligação aos receptores de estrogênios. Após a ligação, o complexo receptor-isoflavona é translocado para o núcleo e liga-se aos sítios aceptores específicos no DNA, induzindo a transcrição do DNA.

Através deste mecanismo, as isoflavonas poderiam servir como ligantes para proteínas reguladoras de lipídios, tais como os receptores ativados por proliferadores

peroxissomais (PPARs), o receptor hepático X (LXR) e o receptor X farnesóide (FXR), o que reduziria a síntese lipídica hepática, a síntese do ácido biliar e a reabsorção do colesterol (Ramdath e colaboradores, 2017).

Uma revisão sistemática, ao analisar os efeitos das isoflavonas no perfil lipídico de mulheres na menopausa, retratou que 71% dos estudos que utilizaram as isoflavonas num período médio de 14 semanas e com dosagem média de 88mg, mostraram uma diminuição da concentração de colesterol total e de LDL-c (Bolzan, Liberali, Coutinho, 2011).

A genisteína mostrou-se eficaz no aumento dos níveis de HDL-c e redução significativa dos níveis de LDL-c, colesterol total e triglicerídios de mulheres pós-menopáusicas com síndrome metabólica, porém, não houve alterações significativas destes biomarcadores em mulheres pós-menopáusicas sem a síndrome, quando comparado ao grupo placebo (Li e colaboradores, 2016).

Estudos que realizaram experimentos com grupos suplementados com isoflavonas isoladas não obtiveram alterações estatisticamente significativas nos marcadores do perfil lipoprotéico quando comparados aos demais grupos (Mangano e colaboradores, 2013; Carmignani e colaboradores, 2014; Liu e colaboradores, 2012; Velpen e colaboradores, 2014).

Por outro lado, estudos com suplementação utilizando-se o grão de soja e derivados, mesmo com a combinação de isoflavonas com outros flavonóides, puderam observar resultados favoráveis e significativos no perfil lipídico das participantes, sugerindo que o efeito benéfico da soja talvez não esteja relacionada à ação das isoflavonas de forma isolada, e sim ao efeito sinérgico de outras substâncias presentes no grão (Acharjee e colaboradores, 2015; Curtis e colaboradores, 2012; Liu e colaboradores, 2014; D'Anna e colaboradores, 2014).

Os receptores de LDL-c e os receptores scavenger CD36 desempenham um papel fundamental na regulação das concentrações plasmáticas de LDL-c. Em estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com 170 mulheres pós-menopáusicas saudáveis utilizando extrato de soja enriquecido com isoflavonas (117,4mg / dia de equivalentes de aglicona de isoflavona) durante 12 semanas, não observou diferença significativa na expressão de receptores de



LDL e de CD36 entre os grupos (Engelbert e colaboradores, 2016).

A suplementação com isoflavonas isoladas da soja em mulheres pós-menopáusicas, resultou em melhora significativa no perfil lipídico das participantes.

As concentrações e os tipos de isoflavonas são fatores cruciais no resultado da suplementação (Terzic e colaboradores, 2012).

Acredita-se que os efeitos benéficos das isoflavonas com ação hipolipimiente estão relacionados à capacidade de produção de equol (Cavallini, Rossi, 2009), pois já foi relatado que em produtores de equol a suplementação trouxe melhora significativa para as concentrações de HDL-c e razão LDL-c/ HDL-c (Mangano e colaboradores, 2013).

De modo semelhante, outro estudo reportou que mulheres produtoras de equol ou O-DMA apresentaram perfis lipídicos mais favoráveis, embora as não produtoras também tenham obtido melhora destes marcadores (Liu e colaboradores, 2014).

A suplementação de 25g de proteína de soja combinadas com 101mg de isoflavonas foi benéfica na redução das concentrações de TG e na relação TG/ HDL-c em produtoras de equol (Acharjee e colaboradores, 2015).

### **Efeito da ingestão de isoflavonas na função endotelial**

O endotélio tem emergido como um regulador chave na homeostase vascular, e nesse papel ele não tem meramente uma função de barreira, mas também age como um transdutor ativo de sinais das alterações circulatórias que levam à modificação do fenótipo da parede do vaso (Vita, Keaney, 2002), atuando como compartimento coadjuvante da musculatura lisa vascular, pela produção de substâncias antiproliferativas, sendo o óxido nítrico (ON) a principal substância responsável pela dilatação vascular dependente do endotélio (Fenster, Tsao, Rockson, 2003; Ferreira, Albuquerque, Celotto, 2011).

A disfunção endotelial está associada à perda dessa vasodilatação dependente do endotélio, sendo influenciada por vários fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade e tabagismo, participando ativamente na rotura da placa de atheroma, responsável por 70% dos infartos agudos do

miocárdio em pacientes assintomáticos (Fernandes, Laurindo, 2010; Naghavi e colaboradores, 2003).

Pesquisadores, ao estudarem a função endotelial em mulheres pré e pós-menopáusicas, com e sem fatores de risco cardiovascular, através da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, atestaram a presença de disfunção endotelial em mulheres com fatores de risco para doença arterial coronariana, como a menopausa (Garrido e colaboradores, 2008; Castro e colaboradores, 2007).

Em estudo realizado para avaliar a função vascular e a progressão da aterosclerose após um ano de ingestão de flavonóides por mulheres pós-menopáusicas com diabetes tipo 2, verificou melhora na rigidez arterial, com respostas mais significativas em indivíduos com a microbiota intestinal capaz de produzir equol, porém não encontrou resultados significativos nos biomarcadores da função endotelial, como o óxido nítrico, a entotelina 1 (ET1) e a relação entre eles no organismo (NO:ET1) (Curtis e colaboradores, 2013).

Estudos que utilizam biomarcadores endoteliais para diagnóstico de disfunção endotelial e consequente risco cardiovascular são limitados.

Supõem-se que isso ocorra devido à maior viabilidade de metodologias não invasivas, que aumentam a adesão dos indivíduos no estudo, além de apresentar menor custo operacional quando comparado às análises bioquímicas.

### **Efeito da ingestão de isoflavonas no perfil glicêmico**

O período de transição da menopausa é acompanhado por uma diminuição na secreção de insulina e na depuração da insulina hepática (Kaaja, 2008).

Assim, as isoflavonas apresentam efeito benéfico por aumentarem a secreção de insulina, diminuindo a apoptose e promovendo a proliferação de células  $\beta$ -pancreáticas (Silva e colaboradores, 2015), além de regularem o metabolismo da glicose nos hepatócitos, reduzirem a resistência à insulina, a inflamação e o estresse oxidativo no tecido muscular e adiposo (Babu, Liu, Gilbert, 2013).

Já foi reportado que mulheres pós-menopáusicas com diabetes mellitus tipo 2 que usam terapia com estrogênio oral podem apresentar doses mais baixas de

medicamentos para o controle glicêmico (The North American Menopause Society, 2012).

Dessa forma, podem ser beneficiadas pelo uso das isoflavonas de soja, já que possui semelhança estrutural a esses hormônios, podendo auxiliar na homeostase da glicose e controle do diabetes (Jayagopal e colaboradores, 2002).

Pesquisadores, ao testar o efeito de uma nova fórmula de suplemento combinando polifenóis do cacau, mio-inositol e isoflavonas de soja, destacaram importante redução nos níveis sanguíneos de glicose após seis meses de suplementação, quando comparados ao grupo controle.

Dados semelhantes foram encontrados seis meses após o término da suplementação, mostrando o efeito regulador do suplemento com isoflavonas no perfil glicêmico de mulheres pós-menopáusicas (D'Anna e colaboradores, 2014).

O uso de nutracêutico combinando isoflavonas e berberina mostrou reduzir o índice HOMA em mulheres pós-menopáusicas, quando comparado aos dados de linha de base; bem como redução da homocisteína, aminoácido relacionado com o surgimento de doenças cardiovasculares, tanto quando comparado à linha de base como também ao grupo controle (Cicero e colaboradores, 2013).

## CONCLUSÃO

Estudos que relacionam o consumo de isoflavonas por mulheres pós-menopáusicas e seu efeito sobre o risco cardiovascular ainda são escassos.

Contudo, a suplementação com isoflavonas nesse período parece melhorar doenças metabólicas e fatores de risco para doenças cardiovasculares, como o perfil glicêmico e lipídico, a obesidade e inflamação.

Os efeitos benéficos do consumo de isoflavonas têm sido mais fortemente relacionados à capacidade individual do organismo de sintetizar o metabólito equol a partir da daidzeína, em função da microbiota intestinal, podendo ser um limitante para a eficácia da suplementação.

Entretanto, são necessários mais estudos experimentais a fim de verificar o efeito isolado das isoflavonas na redução do risco cardiovascular em mulheres pós-menopáusicas, de forma a estabelecer os tipos de isoflavonas, a dose e o tempo de

suplementação que promoveriam tais benefícios à saúde cardiovascular.

## REFERÊNCIAS

- 1-Acharjee, S.; Zhou, J-R.; Elajami, T. K.; Weltya, F. K. Effect of soy nuts and equol status on blood pressure, lipids and inflammation in postmenopausal women stratified by metabolic syndrome status. *Metabolism Clinical and Experimental*. Vol. 64. 2015. p. 236-243.
- 2-Babu, P. V.; Liu, D.; Gilbert, E. R. Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids. *J Nutr Biochem*. Vol. 24. Núm. 11, 2013. p. 1777-1789.
- 3-Bolzan, M. S.; Liberali, R.; Coutinho, V. F. Efeitos das isoflavonas no perfil lipídico de mulheres na menopausa. Uma revisão sistemática. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*. Vol. 15. Núm. 6. 2011. p. 181-194.
- 4-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Saúde Brasil 2014: uma análise da situação de saúde e das causas externas*. Brasília-DF. 2015.
- 5-Carbonel, A. A. F.; Santos, R. H. B. R.; Simões, R. S.; Silva, R. F.; Flôrencio Júnior, J. M.; Baracat, E. C.; Haidar, M. A. Efeitos de altas doses de genisteína sobre o epitélio mamário de ratas. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. Vol. 33. Núm. 9. 2011. p. 264-269.
- 6-Carbonel, A. A. F.; Simões, R. D. S.; Baracat, M. C. P.; Haidar, M. A.; Baracat, E. C.; Soares Júnior, J. M. Extrato de soja no tratamento dos sintomas vasomotores no período menopausal. *FEMINA*. Vol. 40. Núm. 5. 2012. p. 237-240.
- 7-Carmignani, L. O.; Pedro, A. O.; Costa-Paiva, L. H. S.; Pinto-Neto, A. M. The effect of soy dietary supplement and low dose of hormone therapy on main cardiovascular health biomarkers: a randomized controlled trial. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. Vol. 36. Núm. 6. 2014. p. 251-258.

8-Carvalho, H. V. M. As Evidências dos Benefícios do Consumo das Isoflavonas da Soja na Saúde da Mulher: Revisão de Literatura. UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde. Vol. 16. Núm. 4. 2014. p. 353-359.

9-Castro, P. T.; Montenegro, C. A. B.; Carvalho, A. C. P.; Rezende Filho, J. F.; Bianchi, W.; Bianchi, D. V. Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em mulheres com artrite reumatoide. Radiol Bras. Vol. 40. Núm. 4. 2007. p. 247-250.

10-Cavallini, D. C. U.; Rossi, E. A. Equol: Efeitos biológicos e importância clínica de um metabólito das isoflavonas. Alim Nutr. Vol. 20. Núm. 4. 2009. p. 677-684.

11-Cicero, A. F. G.; Tartagni, E.; Ferroni, A.; De Sando, V.; Gandi, E.; Borghi, C. Combined Nutraceutical Approach to Postmenopausal Syndrome and Vascular Remodeling Biomarkers. J. Altern. Complement. Med. Vol. 19. 2013. p. 582-587.

12-Curtis, P. J.; Potter, J.; Kroon, P. A.; Wilson, P.; Dhatriya, K.; Sampson, M.; Cassidy, A. Vascular function and atherosclerosis progression after 1 y of flavonoid intake in statin-treated postmenopausal women with type 2 diabetes: a double-blind randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. Vol. 97. 2013. p. 936-942.

13-Curtis, P. J.; Sampson, M.; Potter, J.; Dhatriya, K.; Kroon, P. A.; Cassidy, A. Chronic ingestion of flavan-3-ols and isoflavones improves insulin sensitivity and lipoprotein status and attenuates estimated 10-year CVD risk in medicated postmenopausal women with type 2 diabetes. Diabetes Care. Vol. 35. Núm. 1. 2012. p. 226-232.

14-D'Anna, R.; Santamaria, A.; Cannata, M. L.; Interdonato, M. L.; Giorgianni, G. M.; Granese, R.; Corrado, F.; Bitto, A. Effects of a New Flavonoid and Myo-inositol Supplement on Some Biomarkers of Cardiovascular Risk in Postmenopausal Women: A Randomized Trial. International Journal of Endocrinology. 2014. p. 1-7.

15-Engelbert, A. K.; Soukup, S. T.; Roth, A.; Hoffmann, N.; Graf, D.; Watzl, B.; Kulling, S. E.; Bub, A. Isoflavone supplementation in postmenopausal women does not affect leukocyte LDL receptor and scavenger

receptor CD36 expression: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Mol Nutr Food Res. Vol. 60. Núm. 9. 2016. p. 2008-1.

16-Esteves, E. A.; Monteiro, J. B. R. Efeitos benéficos das isoflavonas de soja em doenças crônicas. Revista de Nutrição. Vol 14. Núm. 1. 2001. p. 43-52.

17-Fenster, B. E.; Tsao, P. S.; Rockson, S. G. Endothelial dysfunction: clinical strategies for treating oxidant stress. Am Heart J. vol. 146. Núm. 2. 2003. p. 218-26.

18-Fernandes, C. E.; Pinho-Neto, J. S. L.; Gebara, O. C. E.; Santos Filho, R. D.; Pinto Neto, A. M.; Pereira Filho, A. S. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). Arq Bras Cardiol. Vol. 91. Núm. 1. 2008. p. 1-23.

19-Fernandes, D. C.; Laurindo, F. R. M. Marcadores bioquímicos de função endotelial e estresse oxidativo. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. Vol. 20. Núm. 2. 2010. p. 182-94.

20-Ferreira, L. B.; Albuquerque, A. A. S.; Celotto, A. C. Fator hiperpolarizante derivado do endotélio e doenças cardiovasculares. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. Vol. 21. Núm. 2. 2011. p. 40-5.

21-Ferreira, V. N.; Chinelato, R. S. C.; Castro, M. R.; Ferreira, M. E. C. Menopausa: marco biopsicossocial do envelhecimento feminino. Psicologia & Sociedade. Vol. 25. Núm. 2. 2013. p. 410-419.

22-Garrido, K. U.; Rezende Filho, J.; Leite, S. P.; Montenegro, C. A. B.; Koch, H.; Soares, A. Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial: estudo da função endotelial em mulheres na menopausa. Rev Bras Ecocardiogr. Vol. 21. Núm. 1. 2008. p. 22-6.

23-Greany, K. A.; Nettleton, J. A.; Wangen, K. E.; Thomas, W.; Kurzer, M. S. Consumption of isoflavone-rich soy protein does not alter homocysteine or markers of inflammation in postmenopausal women. European Journal of Clinical Nutrition. Vol. 62. Núm. 1. 2008. p. 1419-1425.

- 24-Han, S.; Wu, H.; Li, W.; Gao, P. Protective effects of genistein in homocysteine-induced endothelial cell inflammatory injury. *Mol Cell Biochem.* Vol. 403. Núm. 1-2. 2015. p. 43-49.
- 25-Jayagopal, V.; Albertazzi, P.; Kilpatrick, E. S.; Howarth, E. M.; Jennings, P. E.; Hepburn, D. A. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* Vol. 25. Núm. 10. 2002. p. 1709-1714.
- 26-Kaaja, R. J. Metabolic syndrome and the menopause. *Menopause Int.* Vol. 14. Núm. 1. 2008. p.21-25.
- 27-Leal, T. B.; Rocha, L. S.; De Queiroz, M. M.; Campos, M. C. C.; Gontijo, B. G.; Barral, A. B. C. R. Risco Cardiovascular em mulheres na pós-menopausa. *Revista Multidisciplinar das Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros.* Vol. 12. Núm. 20. 2014. p. 51-57.
- 28-Li, J.; Liu, Y.; Wang, T.; Zhao, L.; Feng, W. Does genistein lower plasma lipids and homocysteine levels in postmenopausal women? A meta-analysis. *Climacteric.* Vol. 19. Núm. 5. 2016. p. 440-447.
- 29-Liu, Z. M.; Chen, Y. M.; Ho, C. F.; Ho, Y. P.; Woo, J. Effects of soy protein and isoflavones on glycemic control and insulin sensitivity: a 6-month double-blind, randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal Chinese women with prediabetes or untreated early diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition.* Vol. 91. Núm. 5. 2010. p. 1394-1401.
- 30-Liu, Z. M.; Ho, S. C.; Chen, Y. M.; Ho, Y. P. The effects of isoflavones combined with soy protein on lipid profiles, C-reactive protein and cardiovascular risk among postmenopausal Chinese women. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* Vol. 22. Núm.1. 2012. p. 712-719.
- 31-Liu, Z.; Ho, S. C.; Chen, Y.; Liu, J.; Woo, J. Cardiovascular risks in relation to daidzein metabolizing phenotypes among Chinese postmenopausal women. *Plos One.* Vol. 9. Núm. 2. 2014. p. 1-9.
- 32-Lobo, R. A.; Davis, S. R.; De Villiers, T. J.; Gompel, A.; Henderson, V. W.; Hodis, H. N.; Lumsden, M. A.; Mack, W. J.; Shapiro, S.; Baber, R. J. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric.* Vol. 17. 2014. p. 1-17.
- 33-Mangano, K. M.; Hutchins-Wiesec, H. L.; Kennyc, A. M.; Walshe, S. J.; Abourizkf, R. H.; Bruno, R. S.; Lipciusf, R.; Fallh, P.; Kleppingerc, A.; Kenyon-Pescec, L.; Prestwoodc, K. M.; Kerstetterfa, J. E. Soy proteins and isoflavones reduce interleukin-6 but not serum lipids in older women: a randomized controlled trial. *Nutr Res.* Vol. 33. Núm. 12. 2013. p. 1026-1033.
- 34-Naghavi, M.; Libby, P.; Falk, E.; Casscells, S. W.; Litovsky, S.; Rumberger, J. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* Vol. 108. Núm. 14. 2003. p. 1664-1672.
- 35-Pappa, T.; Alevizaki, M. Endogenous sex steroids and cardio- and cerebro-vascular disease in the postmenopausal period. *European Journal of Endocrinology.* Vol. 167. 2012. p. 145-156.
- 36-Pardini, D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metab.* Vol. 58. Núm. 2. 2014. p. 172-181.
- 37-Pedrosa, D. F.; Rezende, L. C. D.; Silva, I. V.; Rangel, L. B. A.; Gonçalves, L. W. S.; Graceli, J. B. Efeitos benéficos do estrogênio no sistema cardiovascular. *Perspectivas Online.* Vol. 3. Núm. 12. 2009. p.190-196.
- 38-Pereira, I. R. O.; Damasceno, N. R. T.; Pereira, E. C.; Tavares, L. C.; Abdalla, D. S. P. Avaliação das concentrações plasmática e urinária de isoflavonas purificadas de soja. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.* Vol. 38. Núm. 3. 2002. p. 291-303.
- 39-Ramdath, D. D.; Padhi, E. M. T.; Sarfaraz, S.; Renwick, S.; Duncan, A. M. Beyond the cholesterol-lowering effect of soy protein: A review of the effects of dietary soy and its constituents on risk factors for cardiovascular disease. *Nutrients.* Vol. 9. Núm. 324. 2017. p. 1-24.
- 40-Sakamoto, Y.; Kanatsu, J.; Toh, M.; Naka, A.; Kondo, K.; Lida, K. The Dietary Isoflavone Daidzein Reduces Expression of Pro-Inflammatory Genes through PPAR $\alpha/\gamma$  and JNK Pathways in Adipocyte and Macrophage

Co-Cultures. PLOS ONE. Vol. 11. Núm. 2. 2016. p. 1-13.

41-Silva, L. R.; Martins, L. V.; Calou, B. F. I.; De Deus, M. S. M.; Ferreira, P. M. P.; Peron, A. P. Flavonóides: constituição química, ações medicinais e potencial tóxico. Acta Toxicol. Argent. Vol. 23. Núm. 1. 2015. p. 36-43.

42-Simons, R.; Gruppen, H.; Bovee, T. F. H.; Verbruggen, M. A.; Vincken, J. P. Prenylated isoflavonoids from plants as selective estrogen receptor modulators (phytoSERMs). Food & Function. Vol. 3. 2012. p. 810-827.

43-Teixeira, B. C.; Lopes, A. L.; Macedo, R. C. O.; Correa, C. S.; Ramis, T. R.; Ribeiro, J. L.; Reischak-Oliveira, A. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. J Vasc Bras. Vol. 13. Núm. 2. 2014. p. 108-115.

44-Terzic, M.; Micic, J.; Dotlic, J.; Maricic, S.; Mihailovic, T.; Knezevic, N. Impact of Phytoestrogens on Serum Lipids in Postmenopausal Women. Geburtshilfe Frauenheilkd. Vol. 72. Núm. 6. 2012. p. 527-531.

45-The North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. Vol. 19. Núm. 3. 2012. p. 257-271.

46-Varaschini, A.; Mendel, M. T.; Suyenaga, E. S. Isoflavonas de soja no tratamento dos sintomas do climatério: o que é cientificamente validado? Revista Conhecimento Online. Vol. 2. 2011. p. 1-19.

47-Velpen, V.; Geelen, A.; Hollman, P. C. H.; Schouten, E.; Veer, P.; Afman, L. A. Isoflavone supplement composition and equol producer status affect gene expression in adipose tissue: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial in postmenopausal women. Am J Clin Nutr. Vol.100. 2014. p. 1269-1277.

48-Versiani, C. M.; Freire, A. C.; Dias, G. M. M.; Brito, B. D.; Rocha, J. S. B.; Reis, V. M. C. P. Avaliação do risco cardiovascular em mulheres climatéricas assistidas pelo Programa Saúde da Família. Rev Bras Clin Med. Vol. 11. Núm. 4. 2013. p. 1-5.

49-Vita, J. A.; Keaney, J. F. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? Circulation. Vol. 106. 2002. p. 640-2.

50-Zakir, M. M.; Freitas, I. R. Benefícios à saúde humana do consumo de isoflavonas presentes em produtos derivados da soja. J. Bioen. Food Sci. Vol. 2. Núm. 3. 2015. p. 107-116.

51-Zhang, Y. B.; Chen, W. H.; Guo, J. J.; Fu, Z. H.; Yi, C.; Zhang, M.; Na, X. L. Soy isoflavone supplementation could reduce body weight and improve glucose metabolism in non-Asian postmenopausal women-A meta-analysis. Nutrition. Vol. 29. 2013. p.8-14.

Recebido para publicação em 14/11/2019  
 Aceito em 06/06/2020