

FARMACOCINÉTICA DAS ISOFLAVONAS DA SOJA

PHARMACOKINETICS OF SOYBEANS'S ISOFLAVONES

Monique Theissen Mendel¹
Edna Sayuri Suyenaga²

RESUMO

As isoflavonas são fitoestrógenos que estão presentes em determinados alimentos, como a soja e seus derivados. Essas substâncias podem gerar muitos efeitos benéficos à saúde humana, sendo assim consideradas um alimento nutracêutico. Dentre esses compostos, destacam-se daidzeína, genisteína e gliciteína. O conhecimento da farmacocinética dessas substâncias é um dos importantes parâmetros para atingir biodisponibilidade adequada e garantir, em parte, a sua eficácia e reduzir o aparecimento de possíveis efeitos indesejáveis. Nesse contexto, foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o tema, através de estudos clínicos sobre os parâmetros farmacocinéticos das isoflavonas da soja e fatores que podem alterá-los, além de potenciais interações com medicamentos.

Palavras-chave: Isoflavonas. Farmacocinética. Soja.

ABSTRACT

Isoflavones are phytoestrogens that are present in certain foods, like soybean and its derivatives. These substances can produce many beneficial effects to human health and, thus, are considered nutraceutical food. Among these compounds, daidzein, genistein and glycitein are majority. The knowledge of these substances's pharmacokinetics is one of the important parameters to reach an appropriate bioavailability and guarantee, partly, its effectiveness and reduce the appearance of possible undesirable effects. In this context, was performed a literature review on the subject, through clinical trials about the pharmacokinetic parameters of soybean's isoflavones and factors that may alter them, beyond potential interactions with drugs.

Keywords: Isoflavones. Pharmacokinetics. Soybean.

INTRODUÇÃO

Nutracêutico pode ser definido como um alimento, ou parte do mesmo, que pode promover benefícios médicos e de saúde para o organismo, para o tratamento e/ou prevenção da doença. Estes podem ser nutrientes isolados, suplementos dietéticos ou produtos benéficamente projetados, produtos herbais e alimentos processados (ANDLAUER; FÜRST, 2002 *apud* MORAES; COLLA, 2006).

¹ Acadêmica do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade Feevale. E-mail: moniquetmendel@gmail.com.

² Docente do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade Feevale. E-mail: suyenaga@feevale.br.

Dentre os compostos fenólicos de origem vegetal, destacam-se os flavonoides, os quais são substâncias presentes em muitos alimentos (SCALBERT; WILLIAMSON, 2000).

Uma das mais importantes subclasses dos flavonoides são as isoflavonas. Motivo justificado por serem consideradas fitoestrógenas, uma vez que são estruturalmente parecidas com o hormônio estrogênio (BRASIL, 2010). Essa similaridade permite a essas substâncias se ligarem aos receptores do estrogênio (McCARTY, 2006 *apud* MANZONI, 2006). Dessa forma, são indicadas para o tratamento de fogachos e como auxiliar na redução dos níveis de colesterol, segundo a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). A soja (*Glycine Max* L.) é uma das mais importantes fontes naturais desses compostos, que podem ocorrer nas formas de malonil derivados e beta-glicosídeos, acetil derivados e agliconas (BRASIL, 2010). Destacam-se as isoflavonas daidzeína, genisteína e gliciteína, que podem ser encontradas na forma não conjugada (aglicona), conjugada (glicosilada), malonilglicosilada e acetilglicosilada (BEDANI; ROSSI, 2005). As isoflavonas genisteína e daidzeína podem ser observadas nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

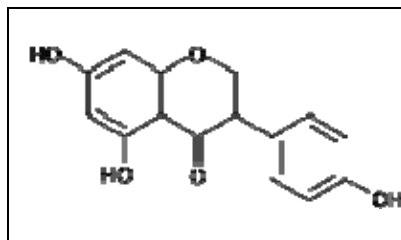


Figura 1 – Genisteína

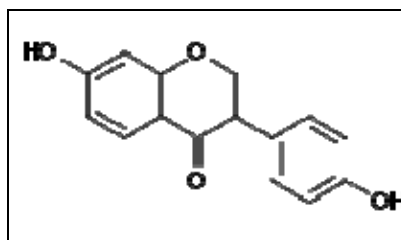


Figura 2 – Daidzeína

Assim, estudos relatam que as isoflavonas da soja podem ser uma potencial fonte nutracêutica para o tratamento dos sintomas do climatério. Por esse motivo, o conhecimento de sua farmacocinética é de suma importância para atingir uma boa biodisponibilidade e

garantir, em parte, sua eficácia. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre a farmacocinética das isoflavonas.

1 ISOFLAVONAS: ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

As isoflavonas estão presentes nas plantas, principalmente, na forma de glicosídeos. Quando ingeridas nessa forma, esses glicosídeos são hidrolizados nos intestinos por beta-glicosidases bacterianas, sendo, então, convertidos para as suas formas agliconas. Um processo adicional de fermentação ocorre no intestino distal, onde há a formação de metabólitos específicos. As agliconas são absorvidas pelo trato intestinal e conjugadas. Esses conjugados são reexcretados pela bile e reabsorvidos pela circulação entero-hepática ou excretados na urina inalterados. No cólon, a daidzeína pode ser metabolizada em equol, *O*-demetilangolesina (*O*-DMA) ou diidrodaidzeína, e a genisteína em *p*-etilfenol (BHATHENA; VELASQUEZ, 2002).

A presença, bem como a concentração de isoflavonas em produtos à base de soja, é dependente das condições de processamento do produto, em especial, a temperatura. Os produtos não fermentados contêm concentrações de duas a três vezes maiores de isoflavonas do que aqueles fermentados. Porém, a distribuição dos constituintes varia entre os produtos fermentados e os não fermentados, sendo que os primeiros possuem agliconas em maiores quantidades e os não fermentados contêm, principalmente, β -glicosídeos (GÓES-FAVONI et al., 2004). Assim, o leite de soja contém maiores quantidades de glicosídeos/conjugados, bem como a proteína texturizada de soja. Porém, o *tempeh* possui predominantemente as formas agliconas (CASSIDY et al., 2006; FAUGHNAN et al., 2004).

Segundo o trabalho de revisão realizado por ATKINSON e colegas (2005), estudos mostram que cerca de 30-50% das pessoas das populações estudadas podem produzir equol e que, aproximadamente, 80-90% podem produzir *O*-DMA, a partir da daidzeína. Estes metabólitos (equol e *O*-DMA) podem ser mais ativos biologicamente do que a daidzeína.

O metabólito equol possui esse nome, pois foi isolado pela primeira vez da urina de éguas grávidas em 1932 e, mais tarde (1982), foi identificado na urina de humanos que consumiam alimentos de soja (MEDICINENET.COM, 2004).

Altas quantidades de isoflavonas e baixas de lignanos foram excretadas pela urina de indivíduos humanos (homens e mulheres), moradores de uma vila rural no Japão, no estudo de ALDERCREUTZ e colaboradores (1991), em que os pesquisadores analisaram os dois

grupos de substâncias na urina. Os resultados de cada indivíduo revelaram uma grande variação, principalmente, para o equol. A presença de isoflavonas na urina foi relacionada ao consumo de produtos de soja pelos participantes do estudo.

Um estudo conduzido com sete homens japoneses que ingeriram uma única dose de 60 g de kinako (pó de soja assado), contendo 103 μmol de daidzeína e 112 μmol de genisteína, observou o metabolismo das isoflavonas durante três dias. A média dos picos de concentração de genisteína e daidzeína no plasma ocorreu após seis horas da ingestão de kinako, sendo a média do pico de contração plasmática da genisteína de $2,44 \pm 0,65 \mu\text{mol/L}$, e da daidzeína de $1,56 \pm 0,34 \mu\text{mol/L}$. A concentração plasmática de *O*-DMA (*O*-demetilangolesina) aumentou depois do aumento da concentração de daidzeína em quatro dos participantes do estudo, e de equol aumentou em dois dos indivíduos. Os tempos de meia vida ($t_{1/2}$) obtidos para a genisteína e a daidzeína plasmáticos foram de 8,36 h e 5,79 h, respectivamente. Quanto à excreção urinária, a eliminação de daidzeína começou a aumentar após o seu aumento no plasma e alcançou a média de $2,4 \mu\text{mol/h}$ 7 h após a ingestão do kinako; a dose cumulativa excretada de daidzeína foi de $37,0 \pm 13,9 \mu\text{mol}$. Com relação à genisteína, sua excreção urinária estava mais alta às 8h, com o valor de $1,2 \mu\text{mol/h}$, e a dose cumulativa excretada de genisteína foi de $19,7 \pm 14,0 \mu\text{mol}$. Aproximadamente 35,8% da dose de daidzeína e 17,6% da dose de genisteína ingeridas foram eliminadas pela urina como daidzeína e genisteína, respectivamente, e 4,4% de daidzeína ingerida foi encontrada nas fezes dos participantes como daidzeína (WATANABE et al., 1998).

Um estudo sobre a farmacocinética e a excreção urinária das isoflavonas de soja daidzeína e genisteína foi conduzido com homens, no qual estes ingeriram uma única refeição baseada em farinha de soja (0,84 g farinha/kg), que proporcionou $2,7 \mu\text{mol/kg}$ de daidzeína e $3,6 \mu\text{mol}$ de genisteína/kg. Os valores de t_{max} , C_{max} e $t_{1/2}$ obtidos para a daidzeína foram de $7,42 \pm 0,74$ h, $3,14 \pm 0,36 \mu\text{mol/L}$ e $4,71 \pm 1,06$ h, respectivamente. Para a genisteína, o t_{max} foi de $8,00 \pm 0,68$ h, C_{max} de $4,09 \pm 0,94 \mu\text{mol/L}$ e $t_{1/2}$ de $5,74 \pm 1,27$ h. Quanto à excreção urinária, $62 \pm 6\%$ e $22 \pm 4\%$ das doses de daidzeína e genisteína foram eliminadas pela urina, respectivamente (KING; BURSILL, 1998).

SHELNUTT e colaboradores (2002) tiveram como objetivo de seu estudo analisar a farmacocinética plasmática dos glicuronídeos e sulfatos das isoflavonas daidzeína e genisteína em um grupo de homens e mulheres. Os participantes ingeriram uma dose de bebida de soja (contendo proteína de soja isolada), que proporcionou 1,0 mg de genisteína (aglicona) equivalente/kg e 0,6 mg de daidzeína (aglicona) equivalente/kg a eles. Os resultados do *pool* do plasma dos participantes foram de tempo máximo (t_{max}) de 4,5 h (sulfato de daidzeína,

sulfato de genisteína e glicuronídeo de daidzeína) e de 6,0 h (glicuronídeo de genisteína); os $t_{1/2\lambda Z}$ (tempo de meia vida aparente) foram de 3,1 h (sulfato de daidzeína), 5,7 h (sulfato de genisteína), 3,2 h (glicuronídeo de daidzeína) e 8,4 h (glicuronídeo de genisteína); os valores de C_{max} foram de 236 nmol/L (sulfato de daidzeína), 141 nmol/L (sulfato de genisteína), 339 nmol/L (glicuronídeo de daidzeína) e 499 nmol/L (glicuronídeo de genisteína); para ASC, 1690 nmol.h/L (sulfato de daidzeína), 1559 nmol.h/L (sulfato de genisteína), 2587 nmol.h/L (glicuronídeos de daidzeína) e 7987 nmol.h/L (glicuronídeos de genisteína).

Um estudo randomizado, duplo-cego e cruzado, realizado com a participação de seis mulheres na pós-menopausa, foi executado por RICHELLE e colegas (2002). As mulheres consumiram uma de duas bebidas de soja, na concentração de 1 mg de isoflavona aglicona equivalente/kg. Essas bebidas foram formuladas a partir de um extrato de soja, sendo que um desses foi submetido à hidrólise, para gerar agliconas. Assim, uma das bebidas continha 98% de glicosídeos de isoflavonas e a outra, 57% de agliconas de isoflavonas. Foram coletadas amostras de sangue e de urina. Os parâmetros farmacocinéticos das isoflavonas genisteína, daidzeína e gliciteína no plasma não diferiram após o consumo de glicosídeos ou agliconas, assim como suas excreções na urina também não diferiram entre as duas bebidas. Na bebida de formas agliconas, o $t_{1/2abs}$ (tempo de meia vida aparente de absorção) foi de $2,3 \pm 0,1$ h, $1,6 \pm 0,4$ h e $1,9 \pm 0,5$ h e o $t_{1/2elim}$ (tempo de meia vida aparente de eliminação) foi de $6,7 \pm 0,4$ h, $9,6 \pm 2,5$ h e $16,6 \pm 5,3$ h para a daidzeína, gliciteína e genisteína, respectivamente. Os valores de C_{max} encontrados foram de $3,3 \pm 0,2$ $\mu\text{mol/L}$ (daidzeína), $1,0 \pm 0,2$ $\mu\text{mol/L}$ (gliciteína) e $0,8 \pm 0,1$ $\mu\text{mol/L}$ (genisteína) e os de t_{max} foram de $8,3 \pm 1,0$ h, $7,2 \pm 1,1$ h e $8,2 \pm 1,0$ h para as isoflavonas, na mesma ordem. Para o ASC_{0-34h} (*experimental area under the plasma concentration curves vs. time between 0 and 34 h*), 44 ± 4 $\mu\text{mol/L.h}$ para a daidzeína, 11 ± 2 $\mu\text{mol/L.h}$ para a gliciteína e 20 ± 5 $\mu\text{mol/L.h}$ para a genisteína. Quanto à bebida de glicosídeos, os valores encontrados para a daidzeína foram de $2,5 \pm 0,2$ h ($t_{1/2abs}$), $6,8 \pm 0,7$ h ($t_{1/2elim}$), $3,5 \pm 0,4$ $\mu\text{mol/L}$ (C_{max}), $9,2 \pm 1,1$ h (t_{max}) e 50 ± 5 $\mu\text{mol/L.h}$ (ASC_{0-34h}). Esses parâmetros para a gliciteína foram de $2,2 \pm 0,3$ h, $4,6 \pm 11$ h, $1,0 \pm 0,2$ $\mu\text{mol/L}$, $8,2 \pm 1,2$ h e 11 ± 2 $\mu\text{mol/L.h}$, respectivamente. Para a genisteína, $2,0 \pm 0,4$ h ($t_{1/2abs}$), $17,8 \pm 2,7$ h ($t_{1/2elim}$), $0,8 \pm 0,1$ $\mu\text{mol/L}$ (C_{max}), $7,3 \pm 2,0$ h (t_{max}) e 21 ± 4 $\mu\text{mol/L.h}$ (ASC_{0-34h}). A porcentagem de isoflavonas ingeridas recuperadas na urina, durante 34 horas após a sua ingestão, foi de 50% (bebida de agliconas) e de 56% (bebida de glicosídeos) para a daidzeína, de 29% e 38% para a gliciteína e de 18% e 20% para a genisteína, respectivamente. Os metabólitos secundários encontrados foram dihidrodaidzeína no plasma e O-DMA, 6-ODMA equol, dihidrodaidzeína e dihidrogenisteína na urina.

Foi conduzido um estudo randomizado, duplo-cego e cruzados com sete homens alemães (22 – 30 anos) saudáveis, que receberam uma cápsula contendo daidzeína (aglicona) ou seu glicosídeo (7-O-β-D-glicosídeo), na dose de 1 mg de isoflavona calculada como equivalente aglicona/kg. Todos os participantes ingeriram ambas as formas de daidzeína, com um período de duas semanas entre a ingestão da aglicona e do glicosídeo. Foram coletadas amostras de plasma e de urina antes e depois da ingestão de daidzeína. Com exceção de t_{max} , os parâmetros farmacocinéticos obtidos para a daidzeína foram significativamente diferentes entre as duas formas ingeridas: após a ingestão da aglicona, os valores encontrados foram de $8,3 \pm 2,7 \mu\text{mol.h/L}$ (ASC_{inf}), $0,43 \pm 0,12 \mu\text{mol/L}$ (C_{max}), $8,3 \pm 0,7 \text{ h}$ (t_{max}) e $10,9 \pm 1,9 \text{ h}$ ($t_{1/2}$); depois da administração do glicosídeo, os valores obtidos foram de $38,5 \pm 5,9 \mu\text{mol.h/L}$ (ASC_{inf}), $2,54 \pm 0,61 \mu\text{mol/L}$ (C_{max}), $9,1 \pm 1,0 \text{ h}$ (t_{max}) e $6,4 \pm 1,0 \text{ h}$ ($t_{1/2}$). Quanto à excreção urinária de daidzeína, a recuperação cumulativa foi de 11,6% após a ingestão da aglicona e 38,9% após a ingestão do glicosídeo. Além disso, também foi estudada a farmacocinética plasmática e a eliminação urinária dos metabólitos oxidativos e bacterianos da daidzeína (RÜFER et al., 2008).

1.1 IDADE, GÊNERO, ETNIA

Em um estudo que avaliou o efeito de idade, gênero, matriz alimentar e composição química na excreção urinária das isoflavonas daidzeína, genisteína e do metabólito equol, três grupos de indivíduos humanos (mulheres no período da pré-menopausa, da pós-menopausa e homens) receberam uma dose de 0,44 mg/kg de isoflavonas, proveniente de leite de soja, proteína texturizada ou *tempeh*, para ser ingerida em três ocasiões diferentes. As mulheres de ambos os grupos excretaram uma maior porcentagem da dose ingerida de genisteína pela urina, após a ingestão do leite de soja, do que com a proteína texturizada. As mulheres na pré-menopausa também apresentaram uma maior excreção urinária de genisteína pela urina após a ingestão do leite de soja, se comparado com o *tempeh*. Estas também excretaram mais genisteína do que os homens após a ingestão do leite de soja. Os autores também verificaram que, entre aqueles capazes de produzir equol, os indivíduos que ingeriram *tempeh* excretaram mais equol pela urina. O grupo de homens não demonstrou diferença na excreção urinária de genisteína para os diferentes alimentos e não foi encontrada diferença na porcentagem de dose excretada entre os grupos e alimentos para a daidzeína (FAUGHNAN et al., 2004).

Similarmente, um estudo com três grupos de pessoas (mulheres no período da pré-menopausa, da pós-menopausa e homens) foi realizado para avaliar a influência da idade, do gênero e da matriz alimentar sobre a biodisponibilidade das isoflavonas (agliconas e glicosídeos), em que os indivíduos ingeriram uma única dose de leite de soja, proteína texturizada ou *tempeh*, sendo que cada alimento providenciou 0,44 mg/kg de isoflavonas. Quando comparado com a proteína texturizada, o leite de soja gerou maiores C_{max} , para a daidzeína e genisteína, bem como maior $ASC_{(0-t)}$ para ambas as isoflavonas. Além disso, os valores dos picos de concentração plasmática das duas isoflavonas foram alcançados duas horas mais tarde com a proteína texturizada do que com o leite de soja. *Tempeh* gerou maior valor de C_{max} , assim como de $ASC_{(0-t)}$, para a daidzeína e a genisteína, do que a proteína texturizada de soja. Além disso, mulheres na pós-menopausa demonstraram um maior valor de $ASC_{(0-t)}$ para a daidzeína do que mulheres na pré-menopausa. As últimas obtiveram maior C_{max} do que os homens para a daidzeína plasmática. 30% dos participantes do estudo eram capazes de produzir o metabólito equol (CASSIDY et al., 2006).

No estudo randomizado realizado por VERGNE et al. (2008), 12 homens caucasianos saudáveis consumiram uma única dose de 35 mg de isoflavonas de soja aglicona equivalentes, provenientes de suplemento de soja ou de queijo de soja, de forma que todos os indivíduos consumiram ambas as fontes de isoflavonas, em diferentes ocasiões, durante duas semanas. Assim, cada indivíduo ingeriu quatro comprimidos do suplemento (28,24 mg de daidzeína e 6,76 mg de genisteína) e 56 g de queijo (15,78 mg de daidzeína e 19,22 mg de genisteína). Foram coletadas amostras de sangue antes e depois da ingestão de isoflavonas (2, 4, 6, 8, 12, 18, 24 e 48 h), assim como de urina antes e depois (6, 12, 18 e 24 h). As isoflavonas estavam presentes principalmente como glicosídeos no suplemento (97, 4% da daidzeína e 98,1% da genisteína como glicosídeos), enquanto uma maior quantidade de agliconas foi detectada no queijo (57,8% da daidzeína e 43,7% da genisteína como glicosídeos). Os valores de t_{max} encontrados para a daidzeína foram de 6,9 h (suplemento) e 6,1 h (queijo) e para a genisteína foram de 6,7 h (suplemento) e 4,6 h (queijo). Quanto ao $t_{1/2}$ da genisteína, os valores observados foram de 15,3 h (suplemento) e 11,9 h (queijo), enquanto para a daidzeína os $t_{1/2}$ foram de 9,6 h (suplemento) e 19,0 h (queijo). Os valores de C_{max} encontrados foram de 370,4 ng/mL (suplemento) e 143,1 ng/mL (queijo) para a daidzeína, e 129,9 ng/mL (suplemento) e 200,6 ng/mL (queijo) para a genisteína. Os $ASC_{0 \rightarrow \infty}$ (extrapolados ao infinito) foram de 4948 ng/mL per h (suplemento) e 2571 ng/mL per h (queijo) para a daidzeína, e 2242 ng/mL per h (suplemento) e 3292 ng/mL per h (queijo) para a genisteína. Com relação à excreção urinária, 82,6% e 65,4% da daidzeína ingerida foi

eliminada durante o período do estudo, para o suplemento e o queijo, respectivamente. Quanto à genisteína, 46,3% e 26,9% do total ingerido da isoflavona foram eliminados pela urina, para o suplemento e o queijo, respectivamente. No estudo, ao considerar que o padrão de conjugação não influencia a biodisponibilidade, as isoflavonas do suplemento mostraram-se mais biodisponíveis do que as presentes no queijo.

VERGNE e colaboradores (2009) realizaram um estudo com 12 homens franceses caucasianos saudáveis e 12 homens chineses saudáveis. Todos os indivíduos receberam 56 g de queijo de soja diariamente, por 10 dias. Este continha 45,97 mg de isoflavonas em agliconas equivalentes (25,45 mg de genisteína e 20,51 mg de daidzeína), presentes principalmente na forma de glicosídeos. Os participantes foram divididos em grupos de acordo com a dieta e a etnia, e dois períodos de estudo foram conduzidos com 18 dias de *wash-out* entre eles. Assim, os caucasianos foram divididos em dois grupos, ambos com dieta ocidental, nos dois períodos. Quanto aos asiáticos, estes foram divididos em dois grupos no primeiro e no segundo período do estudo, cada grupo ingerindo a dieta asiática tradicional ou ocidental tradicional. Foram coletadas amostras de sangue para análise dos resultados da administração aguda (uma dose) e crônica (10 dias). Os resultados de C_{max} , ASC_{24h} e ASC_{∞} foram ajustados ao peso de cada participante. Na administração aguda, com dieta ocidental, C_{max} e ASC_{24h} mostraram-se significativamente maiores em asiáticos do que em caucasianos, para genisteína e daidzeína. Para os asiáticos, na administração aguda, a dieta asiática gerou maior ASC_{24h} para a daidzeína, enquanto para a genisteína esse parâmetro se mostrou significativamente mais baixo para a dieta asiática; na administração crônica (asiáticos), não foram observadas diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre as diferentes dietas. Quanto aos grupos étnicos, cada um ingerindo sua dieta típica, na administração aguda, apenas ASC_{24h} para a daidzeína foi maior para asiáticos com dieta asiática, não sendo observadas diferenças para a genisteína. Assim, os autores concluíram que os asiáticos (ingestão aguda) absorvem as isoflavonas de forma mais eficiente do que os caucasianos, independentemente da dieta consumida, e que, para os asiáticos, os parâmetros farmacocinéticos não são influenciados pela dieta. Além disso, ingestões crônicas geraram um aumento significativo de ASC e C_{max} das isoflavonas em caucasianos (dieta ocidental), enquanto isso não pôde ser observado para a daidzeína em asiáticos, não importando a dieta consumida.

2 INTERAÇÕES: SOJA X MEDICAMENTOS

A ANVISA considera as isoflavonas como medicamentos, com a obrigatoriedade de registro, e não se enquadram na legislação brasileira de alimentos (BRASIL, 2010).

Alimentos de soja fermentados como o tofu e o molho de soja contêm tiramina, que é um aminoácido envolvido na regulação da pressão arterial. Este é quebrado pela monoamino oxidase e alguns medicamentos utilizados no tratamento da depressão (iMAO- inibidores da monoaminoxidase) podem diminuir a quebra de tiramina (RXLIST, 2010). Esses antidepressivos (iMAOs) inibem a enzima monoamino oxidase, que contém flavina, presente nas membranas mitocondriais encontradas nas terminações nervosas, no fígado, na mucosa intestinal e em outros órgãos. A enzima hepática desempenha um papel importante na inativação das monoaminas circulantes ou de outras, como a tiramina, que são ingeridas ou se originam no intestino e são absorvidas na circulação porta (HARDMAN et al., 2005).

Os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos, como o tamoxifeno, são compostos que possuem ações estrogênicas seletivas em diversos tecidos. Esses fármacos possuem como objetivos farmacológicos produzir ações estrogênicas, em tecidos onde estas são benéficas, e não exercer qualquer ação ou produzir atividade antagonista em tecidos onde as ações estrogênicas poderiam ser nocivas à saúde (HARDMAN et al., 2005). Alguns tipos de câncer são afetados pelos níveis de estrogênio e a soja parece interferir nos níveis desse hormônio no corpo. Dessa forma, a soja pode diminuir a eficácia do tamoxifeno (RXLIST, 2010).

Os antibióticos podem diminuir as bactérias presentes no intestino, que parecem ajudar a aumentar a eficácia da soja. Dessa forma, ao realizar tratamento com esses fármacos e reduzir as bactérias do intestino, os antibióticos podem diminuir a eficácia da soja (RXLIST, 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através do presente trabalho, evidenciou-se que os parâmetros farmacocinéticos podem variar entre diferentes alimentos, fatores individuais, assim como etnias. A citar, observou-se que a matriz alimentar, em seu estado sólido ou líquido, bem como a conjugação ou não com glicosídeos (heterosídeos ou agliconas, respectivamente), pode gerar diferenças no processo de absorção e excreção.

Verificou-se também que a flora microbiota intestinal pode definir a produção ou não do metabólito equol, a partir da daidzeína, uma vez que este é formado pelo processo de fermentação adicional, que ocorre na porção distal do intestino.

A partir dos estudos relatados, observou-se também que apenas parte da população foi capaz de produzir o metabólito equol. Assim, indivíduos capazes de produzi-lo poderiam usufruir de seus benefícios.

O uso de medicamentos que podem afetar essa microflora intestinal, como antibióticos, contribuiria na redução da biodisponibilidade de isoflavonas.

Em relação à etnia, verificou-se que os asiáticos, quando comparados aos ocidentais, parecem ser mais favorecidos, uma vez que absorveram as isoflavonas de soja de forma mais eficiente.

Sendo assim, o conhecimento dos aspectos farmacocinéticos das isoflavonas e as investigações a respeito tornam-se de suma importância, para propiciar os seus efeitos benéficos à saúde humana.

REFERÊNCIAS

ADLERCREUTZ, H. et al. Urinary excretion of lignans and isoflavonoid phytoestrogens in Japanese men and women consuming a traditional Japanese diet. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 54, nº 6, p. 1093-1100, dezembro 1991.

ATKINSON, C.; FRANKENFELD, C. L.; LAMPE, J. W. Gut bacterial metabolism of the soy isoflavone daidzein: exploring the relevance to human health. **Experimental Biology and Medicine**, v. 230, nº 3, p. 155-170, março 2005.

BEDANI, R.; ROSSI, E. A. Isoflavonas: bioquímica, fisiologia e implicações para a saúde. **Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos**, Curitiba, v. 23, nº 2, p. 231-264, jul./dez. 2005.

BHATHENA, S. J.; VELASQUEZ, M. T. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 76, nº 6, p. 1191-1201, dezembro 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Perguntas Frequentes / Medicamentos: Medicamentos fitoterápicos – Isoflavonas**. 2010. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/busca!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q_1wkA48Kowg8gY4gKOBvp9Hfm6qfkF2dpqjo6IiAJYj_8M!/dl3/d3/L2dJQSEvUUt3QS9ZQnZ3LzZfS1FISUcwMDI5T1Q4RDBJNFRSSDILQ09GMTE!/?WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/Anvisa/Anvisa/Perguntas+Frequentes/Perguntas+Frequentes+Medicamentos/a336950040506fbca900a989c90d54b4>. Acesso em: 20 maio 2010.

CASSIDY, A. et al. Factors affecting the bioavailability of soy isoflavones in humans after ingestion of physiologically relevant levels from different soy foods. **The Journal of Nutrition**, v.136, nº 1, p. 45–51, janeiro 2006.

FAUGHNAN, M. S. et al. Urinary isoflavone kinetics: the effect of age, gender, food matrix and chemical composition. **The British Journal of Nutrition**, v. 91, nº 4, p. 567-574, abril 2004.

GÓES-FAVONI, S. P. DE et al. Isoflavonas em produtos comerciais de soja. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 24, nº 4, p. 582-586, outubro-dezembro 2004.

HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. **Goddman & Gilman, as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro, RJ: McGraw-Hill, 2005.

KING, R. A.; BURSILL, D. B. Plasma and urinary kinetics of the isoflavones daidzein and genistein after a single soy meal in humans. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, nº 5, p. 867-872, maio 1998.

MANZONI, M. S. J. **Efeito de um iogurte de soja suplementado com isoflavonas e com propriedades probióticas sobre o perfil lipídico e adiposidade em ratos jovens alimentados com dieta hipercolesterolêmica**. 2006. 78 f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, UFSCar, São Carlos, 2006.

MEDICINENET.COM. **Definition of Equol**. 2004. Disponível em:
<<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=32272>>. Acesso em: 5 maio 2010.

MORAES, F. P.; COLLA, L. M. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, nº 2, p. 109-122, 2006.

RICHELLE, M. et al. Hydrolysis of isoflavone glycosides to aglycones by β -glycosidase does not alter plasma and urine isoflavone pharmacokinetics in postmenopausal women. **The Journal of Nutrition**, v. 132, nº 9, p. 2587–2592, setembro 2002.

RÜFER, C. E. et al. Pharmacokinetics of the soybean isoflavone daidzein in its aglycone and glucoside form: a randomized, double-blind, crossover study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, n° 5, p. 1314–1323, maio 2008.

RXLIST. **Soy**. Disponível em:

<<http://www.rxlist.com/script/main/art.asp?articlekey=96936&page=3>>. Acesso em: 4 março 2010.

SCALBERT, A.; WILLIAMSON, G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. **The Journal of Nutrition**, v. 130, n° 8S Suppl, p. 2073S-2085S, agosto 2000.

SHELNUTT, S. R. et al. Pharmacokinetics of the glucuronide and sulfate conjugates of genistein and daidzein in men and women after consumption of a soy beverage. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 76, n° 3, p. 588-594, setembro 2002.

VERGNE, S. et al. Higher bioavailability of isoflavones after a single ingestion of a soya-based supplement than a soya-based food in young healthy males. **The British Journal of Nutrition**, v. 99, n° 2, p. 333-344, fevereiro 2008.

VERGNE, S. et al. Influence of ethnic origin (Asian v. Caucasian) and background diet on the bioavailability of dietary isoflavones. **The British Journal of Nutrition**, v. 102, n° 11, p. 1642-1653, dezembro 2009.

WATANABE, S. et al. Pharmacokinetics of soybean isoflavones in plasma, urine and feces of men after ingestion of 60 g baked soybean powder (Kinako). **The Journal of Nutrition**, v. 128, n° 10, p. 1710–1715, outubro 1998.