

Artigo Original

Nutracêuticos: aspectos legais e científicos

Nutraceuticals: legal and scientific aspects

Nutracêuticos: aspectos legales y científicos

MACHADO, Gabriela¹. PUTON, Bruno Furini². BERTOL, Charise^{3 4*}

¹Especialização em Farmacologia Clínica, Curso de Farmácia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Passo Fundo - ICB/UPF. ²Departamento de Biologia e Farmácia, Universidade de Santa Cruz do Sul - Unisc. ³Curso de Farmácia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Passo Fundo - ICB/UPF. ⁴Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano, Universidade de Passo Fundo - PPGEH/UPF.

*charise@upf.br

Resumo. Introdução: Os nutracêuticos vêm se destacando por apresentarem diversos benefícios à saúde, prevenindo e auxiliando no tratamento de doenças. Os ácidos graxos poli-insaturados (AG), os carotenoides, os flavonoides e as isoflavonas estão entre os mais consumidos. Objetivo: Este estudo objetivou pesquisar definições, regulamentações, comprovações sobre eficácia, tratamento e reações adversas dos nutracêuticos. Resultados: Os AG apresentam propriedades cicatrizantes e de regeneração tecidual, imunorreguladoras e anti-inflamatórias, e, reguladoras do perfil lipídico. O betacaroteno previne câncer, doenças cardiovasculares e renais, dentre outras, por outro lado, em fumantes pode aumentar a incidência de câncer de pulmão. Entre os flavonoides, a quercetina se destaca pelos seus efeitos antioxidantes, protetor dos sistemas renal, cardiovascular e hepático, porém deve ser evitada por pacientes hipotensos. As isoflavonas são úteis nos sintomas da menopausa, incluindo a depressão. Conclusão: O uso de nutracêuticos pode trazer benefícios à saúde, contudo deve ser avaliado o uso caso a caso. Além disso, há a necessidade de uma legislação específica para normatização desses produtos, que alavancaria mais estudos que assegurem a sua eficácia oportunizando um tratamento efetivo e seguro.

Palavras-chave: Ácidos graxos. Flavonoides. Carotenoides. eficácia.

Abstract. Introduction: Nutraceuticals have been highlighted due its health benefits in, preventing and assisting the treatment of diseases. The polyunsaturated fatty acids (PFA), carotenoids, flavonoids and isoflavones are among the most consumed. Objective: The aim was to investigate definitions, regulations, efficacy, types of treatment and adverse reactions of nutraceuticals. Results: PFA have healing and tissue regeneration properties, as well, immunoregulatory, anti-inflammatory properties and in regulating the lipid profile. Beta-carotene prevents cancer, cardiovascular disease, protection of renal function but in smokers it can increase the incidence of lung cancer. Among the flavonoids, quercetin stands for their antioxidant and protective effects on renal, cardiovascular and hepatic functions. However, it should be avoided by hypotensive patients. Isoflavones are useful in symptoms of menopause, including depression. Conclusion: The use of nutraceuticals related to health benefits, however its use should be evaluated in each case. In addition, there is the need for a specific legislation for standardization of these products, which would enhance more studies to ensure their effectiveness and safe treatment.

Key-words: Fatty acids. Flavonoids. Carotenoids. Efficacy.

Resumen. Introducción: Los nutracéuticos vienen destacándose por presentar diversos beneficios a la salud, previniendo y auxiliando en el tratamiento de enfermedades. Los ácidos grasos poli-insaturados (AG), los carotenoides, los flavonoides y las isoflavonas están entre los más consumidos. Objetivo: El objetivo de este trabajo fue investigar definiciones, reglamentaciones, comprobaciones sobre efectividad, tratamiento y reacciones adversas de los nutracéuticos. Resultados: Los AG presentan propiedades cicatrizantes y de regeneración del tejido, inmunorreguladoras, anti-inflamatorias y reguladoras del perfil lipídico. El betacaroteno previene el cáncer, enfermedades cardiovasculares y renais, de entre otras, por otro lado, en fumadores puede aumentar la incidencia de cáncer de pulmón. Entre los flavonoides, la quercetina se destaca por sus efectos antioxidantes, protector de los sistemas renal, cardiovascular y hepático, sin embargo debe ser evitada por pacientes hipotensos. Las isoflavonas son útiles en los síntomas de la menopausa, incluyendo la depresión. Conclusión: El uso de nutracéuticos puede traer beneficios a la salud, no obstante debe ser evaluado el uso caso por caso. Además de eso, hay la necesidad de una legislación específica para la normalización de estos productos, que fomentaría más estudios que aseguren su eficacia, permitiendo un tratamiento efectivo y seguro.

Palabras-clave: Ácidos grasos. Flavonoides. Carotenoides. Efectividad.

Figura 1. Ilustração do termo Nutracêutico.

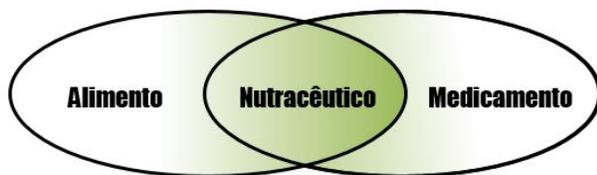


Figura 1. Ilustração do termo Nutracêutico.

1 Introdução

Uma alimentação balanceada pode prevenir e tratar muitas doenças, pois há uma estreita relação entre nutrientes e saúde. Hipócrates, o pai da medicina, dizia: “Deixe o alimento ser o medicamento, e o medicamento ser o alimento”(1).

Nutracêuticos possuem diversas definições, entre estas definições, uma das mais aceitas seria a contração dos termos nutrientes + farmacêuticos, ou seja, alimentos, ou parte de alimentos, ou nutrientes, administrados em formas farmacêuticas(2,3).

As classes de nutracêuticos incluem fibras dietéticas, ácidos graxos poli-insaturados, proteínas, peptídeos, aminoácidos ou cetóácidos, minerais, vitaminas e antioxidantes(2).

Desta forma, o objetivo deste artigo foi buscar na literatura estudos que comprovem a eficácia de produtos nutracêuticos, bem como legislação, tratamento, reações adversas, entre outros.

2 Materiais e Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica entre abril e setembro de 2016, na qual foram utilizados como fonte de pesquisa livros, artigos, e resoluções. Para os artigos utilizou-se as bases de dados PubMed e SciELO, utilizando as palavras-chaves: nutracêuticos/ nutraceuticals, ácidos graxos/ fatty acids, flavonoides/ flavonoids, carotenoides/ carotenoids, eficácia/ efficacy. Os critérios de inclusão para os estudos foram a relação destes com evidências científicas relacionadas à eficácia, ao tratamento e às reações adversas e foram excluídos estudos voltados somente ao crescimento do mercado nutracêutico na indústria farmacêutica.

3 Resultados e discussão

Definições e Legislação

Autor, Ano	Conceito e Regulamentação
Brasil, Portaria nº 398 de 1999 ⁽²⁾	Define alimento funcional como: "alimento ou ingrediente que, além das funções nutricionais básicas, quando consumido na dieta usual, produz efeitos metabólicos e/ou fisiológicos benéficos à saúde, devendo ser seguro para o consumo, sem supervisão".
Brasil, Resolução RES nº 16 de 1999 ⁽²⁾	Regula os procedimentos para registro de alimentos e ou novos ingredientes. Alimentos e ou novos ingredientes são alimentos sem histórico de consumo no País, ou alimentos com substâncias já conhecidas, e que, venham a ser utilizadas em níveis muito superiores aos observados nos alimentos utilizados na dieta regular. No relatório para o registro desses produtos deve conter denominação, finalidade de uso, recomendação de consumo, descrição dos ingredientes, composição química, evidências científicas (ensaios nutricionais, fisiológicos, toxicológicos em animais, ensaios bioquímicos, epidemiológicos e clínicos e comprovação de uso tradicional, observado na população). Esses alimentos podem ser comercializados na forma de cápsulas, comprimidos, ou outras formas farmacêuticas, e, se não apresentarem alegação de propriedade funcional, devem informar no rótulo que não existem evidências científicas comprovadas de que este alimento previna, trate ou cure doenças. Por exemplo, cápsulas de abacaxi, acerola, abacate, entre outros, estão registrados na ANVISA na categoria de novos alimentos e novos ingredientes.
Brasil, Resolução RES nº 18 de 1999 ⁽²⁾	Descreve as diretrizes para as alegações de propriedades funcionais e ou de saúde de alimentos e ingredientes para consumo humano, veiculadas nos rótulos de produtos elaborados, embalados e comercializados.
Brasil, Resolução RES nº 19 de 1999 ⁽²⁾	Regulamento Técnico de Procedimentos para Registro de Alimentos com Alegação de Propriedades Funcionais e ou de Saúde em sua Rotulagem.
Moraes e Colla, 2006 ⁽²⁾	Alimentos funcionais devem estar na forma de alimento e produzem benefícios específicos à saúde.
Brasil, Resolução RDC nº 27 de 2010 ⁽²⁾	Aprova o Regulamento Técnico que estabelece as categorias de alimentos e embalagens isentos de registro sanitário e as categorias de alimentos e embalagens com obrigatoriedade de registro sanitário. Dentre os alimentos isentos de registro encontram-se: açúcares, chocolates, café, cevada, chá, erva-mate, suplementos vitamínicos, entre outros.
Costa e Rosa, 2010 ⁽²⁾	O conceito de alimentos funcionais no Japão recebeu a designação de <i>Foods for specified health use (FOSHU)</i> , referindo-se aos alimentos usados como parte da dieta que demonstram benefícios fisiológicos e reduzem o risco de doenças crônicas, além das funções básicas nutricionais.
Brasil, 2016 ⁽³⁾	Até 2016, a ANVISA reconhece 17 alegações de funcionalidade para as substâncias: ácidos graxos, antioxidantes (licopeno, luteína, zeaxantina), fibras (goma guar, dextrina, fibras alimentares, beta glucana, polidextrose, Psillum, quitosana), prebióticos (frutooligosacarídeos, inulina, lactulose), fitoesteróis, proteína da soja, e polióis (manitol, xilitol, sorbitol), sendo que a alegação de funcionalidade presente no rótulo desses produtos deve ser a permitida pela ANVISA, como por exemplo, para a quitosana é permitida a alegação "A quitosana auxilia na redução da absorção de gordura e colesterol". E, dentre os alimentos com obrigatoriedade de registro, encontram-se alimentos com alegações de propriedades funcionais, alimentos infantis, alimentos para nutrição enteral, novos alimentos e novos ingredientes, substâncias bioativas e probióticos com alegação de propriedade funcional (cápsulas de levedura de cerveja e de betacaroteno, por exemplo, são encontradas no mercado farmacêutico isentas de registro, conforme a legislação).

Quadro 1: Conceitos e regulamentação de alimentos funcionais descritos na literatura e nas legislações, com enfoque na legislação brasileira.

Não há uma definição universal para os nutracêuticos, e diversos são os conceitos apresentados por pesquisadores e instituições nacionais e internacionais. É comum considerar os alimentos funcionais e os nutracêuticos como sinônimos(2). As definições de alimentos funcionais e nutracêuticos, encontram-se compilados nos quadros 1 e 2, respectivamente.

Há a necessidade de uma legislação que viabilize adequadamente os nutracêuticos, visto que há um crescente número de publicações sobre a classe(15).

No entanto, os órgãos regulatórios de diferentes países não reconhecem o gênero nutracêutico, enquadrando estes compostos ativos de diferentes formas. Além disso, o cenário de regulamentação sempre esteve sob forte influência do mercado de alimentos funcionais e correlatos(16).

De uma forma geral, considerando todos os conceitos de nutracêuticos descritos, percebe-se uma tendência na padronização do conceito, como alimentos ou parte deles disponibilizados na forma de formas farmacêuticas, em doses maiores das encontradas em alimentos. Nesse contexto, discordamos de incluir dentro da definição de nutracêuticos, alimentos cereais, sopas e bebidas, entre outros. No

Autor, Ano	Conceito e Regulamentação
National Institutes of Health (NIH). U. S. Department of Health & Human Services, 1994 ⁽¹⁰⁾ .	Nos Estados Unidos, os nutracêuticos são enquadrados, parcialmente, como um suplemento dietético. Definem como um alimento, na forma não convencional, capaz de suplementar a dieta, através do aumento total da ingestão diária deste componente. O <i>Food and Drug Administration</i> (FDA), através do <i>Dietary Supplement Health and Education Act</i> (DSHEA), confere uma nova abordagem regulatória para a segurança e rotulagem de suplementos dietéticos. Segundo o DSHEA, a empresa é responsável por garantir a segurança do suplemento que fabrica ou distribui; assim, os suplementos dietéticos não precisam ser submetidos à aprovação do FDA antes de serem comercializados, exceto no caso de novos compostos.
Brasil, Portaria nº 32 de 1998 ⁽¹¹⁾ .	Regulamento Técnico específico para suplementos de vitaminas e minerais, e o registro dessas substâncias segue o mesmo procedimento que os alimentos.
Zeisel, 1999 ⁽¹²⁾ .	Define nutracêuticos como: suplementos alimentares que contêm a forma concentrada de um composto bioativo de alimento, separados da matriz alimentar, utilizados com a finalidade de melhorar a saúde, em doses que excedem aquelas obtidas de alimentos.
Brasil, Resolução RDC nº 2 de 2002 ⁽¹³⁾ .	Diretrizes a serem adotadas para a avaliação de segurança, registro e comercialização de substâncias bioativas e probióticos isolados com alegação de propriedades funcional e, ou, de saúde, apresentadas nas formas sólida, semi-sólida ou líquida, tais como cápsulas, comprimidos, pós, granulados, pastilhas, suspensões e soluções. A substância bioativa deve estar presente em fontes alimentares, e pode ser de origem natural ou sintética. Classificados em: carotenoides, fitoesteróis, flavonoides, fosfolípidios, organossulfurados, polifenóis e probióticos. Uma vez aprovadas, as alegações propostas pelo fabricante são obrigatórias. Entretanto, qualquer informação sobre as propriedades do produto, veiculada por meios de comunicação, não pode ser diferente daquela aprovada para a rotulagem.
Kalra, 2003 ⁽¹⁴⁾ .	O fundador e presidente da <i>Foundation for Innovation in Medicine</i> , o médico Stephen DeFelice define nutracêutico como um alimento ou parte de um alimento que proporciona benefícios para a saúde, incluindo a prevenção ou tratamento de doença. Tais produtos podem variar desde nutrientes isolados, suplementos dietéticos a alimentos geneticamente modificados, produtos herbais e alimentos processados tais como cereais, sopas e bebidas.
Moraes e Colla, 2006 ⁽²⁾ .	Nutracêuticos são alimentos ou parte dos alimentos, na forma de medicamentos, que apresentam benefícios à saúde, incluindo a prevenção e/ou tratamento de doenças.

Quadro 2: Conceitos e regulamentação de nutracêuticos descritos na literatura e nas legislações, com enfoque na legislação brasileira.

Brasil, os nutracêuticos, comercializados na forma de cápsulas, por exemplo, devem seguir basicamente a RES nº 16 de 1999(4) ou a RDC nº 2 de 2002(13). A primeira, para alimentos processados e encapsulados, e a segunda, quando se usa um ingrediente isolado, por exemplo, para registrar o alimento tomate na forma de cápsulas, segue a (4), e se for registrar o licopeno, bioativo do extrato de tomate, segue a (13).

Recentemente, no Brasil, em julho de 2018, a ANVISA publicou uma notícia para regulamentar os suplementos por meio de consultas públicas e, em breve, serão publicadas as novas legislações acerca do assunto(17,18).

Nutracêuticos comumente utilizados e seus benefícios

Ácidos graxos poli-insaturados (Polyunsaturated fatty acids: PUFAs): Ômega 3 e Ômega 6

Os PUFAS ômega-3 e ômega-6 são obtidos por meio da dieta ou produzidos pelo organismo a partir dos ácidos linoleico e alfa-linolênico. São necessários para manter sob condições normais, as membranas celulares, as funções cerebrais e a transmissão de impulsos nervosos. Esses ácidos graxos também participam da transferência do oxigênio

atmosférico para o plasma sanguíneo, da síntese da hemoglobina e da divisão celular(19).

As principais fontes alimentares do ácido linoleico são: os óleos de soja, girassol e milho, e do ácido alfa-linolênico são: os óleos de linhaça, canola e peixes(20).

Entre as principais funções estão o depósito de energia e a conformação das membranas celulares, sendo também precursores de substâncias, como as prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. Previnem e tratam doenças cardiovasculares, hipertensão, inflamações em geral, asma, artrite, psoríase e vários tipos de câncer(21). A suplementação com ômega-3 pode prevenir riscos cardiovasculares(22).

A suplementação no pré-operatório com ômega-3 favoreceu a cicatrização de anastomoses colônicas em ratos Wistar, adultos machos pois, aumentou a deposição de colágeno nas anastomoses de cólon no 5º dia do pós-operatório(23).

Em outro estudo, a suplementação com ômega-3 (2g/dia) em indivíduos submetidos a reconstrução do ligamento cruzado do joelho impediu a ação dos radicais livres nas estruturas periarticulares e o agravamento das lesões no joelho(24).

EPA (ácido eicosapentaenoico) e DHA (ácido docosae-naoico) são os principais bioativos do ômega-3. O ALA (ácido alfa linolênico), precursor de EPA e DHA é geralmente menos efetivo em induzir efeitos biológicos, em parte pela sua ineficiente conversão em EPA e DHA em humanos(25).

Em ensaios clínicos, EPA e DHA preveniram doenças periodontais e efeitos antibacterianos frente a patógenos periodontais(26).

Em ratos Wistar, machos e fêmeas, com oito semanas de idade, dietas ricas em ômega-3 melhoram o perfil hepático, levando ao menor risco de desenvolver síndrome metabólica relacionada ao perfil lipídico(27).

Ensaios clínicos de EPA entre grupos de alto risco no Japão em que o consumo de ácidos graxos ômega-3 é maior do que em outros países mostraram progressão mais lenta de aterosclerose coronariana(28).

O equilíbrio entre ômega-6 e ômega-3 é um fator determinante para reduzir riscos de problemas cardíacos na prevenção primária e secundária de doença coronariana(29).

A suplementação com ômega-3 altera os indicadores bioquímicos do metabolismo lipídico, reduzindo as lipoproteínas ricas em colesterol plasmático, prevenindo doenças cardiovasculares, segundo estudo em nadadores(30).

Recente meta-análise e meta-regressão de controles aleatórios de ensaios clínicos randomizados sugerem que a

suplementação com PUFA ômega-3 podem modificar favoravelmente biomarcadores cardiometabólicos no diabetes tipo 2 e, melhora do perfil lipídico e de marcadores de inflamação sem efeitos adversos no LDL ou HbA1c(31).

Em estudo clínico, com pacientes hipercolesterolêmicos não tratados farmacologicamente, comparou-se dois tratamentos administrados por 8 semanas. Um dos grupos usou uma combinação de arroz vermelho fermentado (Dif1Stat®, incluindo 5 mg de monacolina K) e 610 mg de PUFA e, o outro fitoesteróis 1600 mg/dia. Ambos os grupos apresentaram diminuição significativa nos níveis de colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade, triglicérides e não-HDL-C, porém no grupo contendo arroz+PUFAs a diminuição foi maior. A curto prazo esse tratamento mostrou-se bem tolerado e eficaz na redução de lipídios plasmáticos(32).

Um estudo com ratos com periodontite apical (PA) concluiu que a presença de múltiplos focos de PA aumenta os níveis de triglicérides e a suplementação com ômega-3 pode reduzir estes níveis, bem como a área de reabsorção óssea dos tecidos periapicais(33). Em cabras, também foi observada uma melhora significativa nos níveis de triglicérides e colesterol total no grupo suplementado com ômega-3(34).

Neste contexto, os estudos mostram que PUFA auxiliam no processo de cicatrização e regeneração tecidual, devido a suas propriedades imunorreguladoras, antioncogênicas, anti-inflamatórias e, especialmente reguladoras do perfil lipídico.

VITAMINAS E ANTIOXIDANTES

Betacaroteno

O betacaroteno é o pigmento natural mais abundante dos carotenoides. É encontrado especialmente em vegetais e frutas de cor amarelo alaranjada e em vegetais folhosos de cor verde-escura(35,36).

É o único carotenoide que apresenta dois radicais - ionona, que ao romper-se forma duas moléculas de pró-vitamina A(36), ou seja, o betacaroteno é um precursor da produção de vitamina A.

A principal atividade antioxidante dos carotenoides se deve a capacidade de desativar o oxigênio singlete e neutralizar radicais peroxil, eliminando radicais de oxigênio e, reduzindo a oxidação do DNA e de lipídios que está associada a doenças degenerativas, como câncer e doenças cardíacas. Dessa forma, o betacaroteno age sobre as células imunocompetentes, aumentando os linfócitos T e as células natural killers(37).

O betacaroteno é capaz de proteger contra danos oxidativos do tecido renal de ratos com toxicidade renal induzida por tioacetamida(38).

O potencial quimiopreventivo do betacaroteno contra o câncer, tem sido evidenciado em estudos epidemiológicos observacionais e experimentais(37).

O betacaroteno tem sido usado para tratar lesões pré-neoplásicas, como a leucoplaquia oral. Em estudos realizados com tabagistas americanos, observou-se que a suplementação com betacaroteno (30mg/dia, por 3-6 meses) causou remissão parcial ou completa de lesões pré-neoplásicas da cavidade oral, em mais de 70% dos casos(39).

Por outro lado, a suplementação com betacaroteno em indivíduos expostos ao fumo intenso pode aumentar a incidência de câncer de pulmão, que estaria relacionado com a oxidação do betacaroteno pelos compostos presentes na fumaça do cigarro(40).

Estudos epidemiológicos encontraram associação benéfica entre a ingestão de vitaminas antioxidantes e o risco para câncer cervical, onde o betacaroteno demonstrou capacidade protetora principalmente nos estágios iniciais da carcinogênese cervical. Entre as funções do carotenoide, está a capacidade de inibir a oxidação de compostos pelos peróxidos, impedindo o crescimento de células malignas no epitélio escamoso do colo uterino com consequente inibição do desenvolvimento do HPV e evolução das lesões displásicas. Um estudo experimental randomizado realizado com 69 mulheres, em que 39 receberam betacaroteno e 30 receberam placebo durante nove meses, evidenciou que concentrações baixas de carotenoides no sangue estão associadas a um risco aumentado de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). No grupo de tratamento, a regressão da NIC ocorreu em 33% e, no grupo placebo a regressão foi de 20%(41).

Outro estudo com índias americanas do Sudoeste, entre 18 e 45 anos, onde 81 mulheres apresentavam NIC e 160 mulheres apresentavam epitélio cervical normal, foi demonstrado que a ingestão aumentada de carotenoides, vitamina A e retinol está associado com a diminuição de 60% do risco de desenvolvimento de lesões precursoras e câncer cervical. Os carotenoides séricos têm propriedades antioxidantes e podem impedir a ação de radicais livres que induzem danos no DNA e consequentemente a carcinogênese cervical(42).

O betacaroteno também reduziu significativamente a pressão arterial de ratos espontaneamente hipertensos, sem efeitos tóxicos ou alterações dos parâmetros biológicos(43).

A vitamina A participa também do processo de formação da pele, unhas e cabelo, bem como atua na queratinização e estimula a microcirculação cutânea, com potencial atividade antienvhecimento. Atualmente, foram obtidas formas farmacêuticas mais estáveis e ativas dessa substância, de maneira a aumentar sua ação(37).

Os carotenoides, usados individualmente ou combinados com outros carotenoides ou vitaminas, podem proteger os tecidos expostos à luz, sendo usados combinados com filtros solares para a prevenção de queimaduras solares. Utilizados via oral têm uma atividade muito menor quando

comparados com o uso tópico. Na pele, os carotenoides estão presentes na corrente sanguínea funcionando como um meio de armazenamento estável, prevenindo o envelhecimento prematuro da pele e certos tipos de câncer de pele(44).

É importante ficar atento aos níveis de segurança do seu consumo de modo a evitar uma hipervitaminose A aguda. Os sintomas são dores de cabeça, dores ósseas e articulares, náuseas e pele seca. O problema mais grave associado com a hipervitaminose A é a teratogenicidade(44).

Entre os diversos benefícios da vitamina A, é evidente que o principal é sua atividade antioxidante e, consequentemente redução de radicais livres e de câncer. Tem um papel importante na proteção da pele frente a queimaduras solares e, potencial antienvhecimento.

Quercetinas

Flavonoides são compostos polifenólicos biossintetizados a partir da via dos fenilpropanoides e do acetato, precursores de vários grupos de substâncias como aminoácidos alifáticos, terpenoides, AG, dentre outros. Os flavonoides representam um dos grupos fenólicos mais importantes e diversificados entre os produtos de origem natural(45).

A quercetina é o principal flavonoide presente na dieta humana. É encontrada em grandes concentrações em alguns alimentos como cebolas, maçãs, vinho tinto, brócolis e chás(46). Várias propriedades terapêuticas dos flavonoides, principalmente da quercetina, vêm se destacando devido ao potencial antioxidante, anticarcinogênico e seus efeitos protetores aos sistemas renal, cardiovascular e hepático(47).

As propriedades antioxidantes da quercetina estão relacionadas com a sua estrutura química. Atua como um protetor contra as espécies reativas de oxigênio, neutralizando os radicais livres e ânions superóxido. O efeito antioxidante também está relacionado a sua capacidade de inibir enzimas, tais como oxidase de xantina, da NADPH-oxidase e lipoxigenase, prevenindo a morte celular(2).

A quercetina apresentou efeito protetor nas alterações histomorfométricas do rim de fetos de ratos tratados com ácido retinoide(48).

A atividade anticarcinogênica dos flavonoides, em especial da quercetina, se dá pela inibição do GLUT-1 (Glucose Transporter 1), que possui um papel direto no transporte de glucose e, na oncogênese, como no câncer hepatocelular (CHC). Em uma linhagem celular humana de CHC, verificou-se que a quercetina é um inibidor competitivo do GLUT-1, afetando deste modo a captação de glucose e seus análogos, inibindo a proliferação da linha celular, apresentando efeito anticarcinogênico, sem efeito citotóxico(49).

A quercetina apresenta também efeitos ergogênicos. No entanto, para isso a suplementação é fundamental, pois, a quantidade mínima necessária para que a quercetina exerça

seus efeitos ergogênicos é de 1g/dia, não sendo possível ingerir somente pela dieta. A suplementação de quercetina melhorou a capacidade de resistência na prática de exercícios(50).

Um estudo experimental avaliou os efeitos da luteolina e da quercetina presentes em folhas de *Passiflora subpeltata* na hepatotoxicidade induzida por paracetamol em ratos Wistar machos. Os animais tratados com extratos das folhas de *Passiflora subpeltata*, tiveram um aumento de enzimas antioxidantes o que levou a diminuição da peroxidação de lipídios, controlando os danos hepáticos(51).

A quercetina (10mg/ml) exibiu atividade antiviral in vitro contra o parvovírus canino, que pode estar relacionada à inativação direta do vírus por meio da ligação a estruturas virais essenciais para a infecção, sugerindo o uso desse flavonoide como candidato a agente terapêutico no controle da parvovirose canina(52).

A quercetina demonstrou efeitos terapêuticos anti-apoptóticos contra morte celular por apoptose induzida por lesão na retina de ratos por meio da elevação da pressão intraocular, apresentando benefícios quando o mecanismo fisiopatológico envolve lesão(53).

A suplementação com quercetina em doses de 500 a 1500 mg é considerada segura(54). No entanto, em algumas apresentações comerciais, recomenda-se dose de até 2000mg/dia, mais do que investigado na clínica, na qual não existem dados que garantam sua segurança(55).

No que diz respeito à contraindicação, a quercetina deve ser evitada por pacientes hipotensos e com transtornos de coagulação, pois os flavonoides têm efeito vasodilatador. Também, não deve ser utilizada concomitante aos antibióticos da família das quinolonas, pois é possível que iniba a ação do fármaco(55).

Em estudos in vitro observou-se atividade mutagênica da quercetina em diferentes cepas de *Salmonella typhimurium* e *Bacillus subtilis*. No entanto, em estudos realizados in vivo não se tem observado toxicidade do flavonoide. Desta forma, a quercetina via oral não produz efeitos adversos que comprometam a saúde(56).

Recente trabalho sugere efeito anti-inflamatório da quercetina na região hipocampal CA1 em um modelo para a doença de Alzheimer em camundongos transgênicos, reduzindo a agregação de placas -amilóide(57).

Dentre os principais efeitos da quercetina, estão os antioxidantes, anti-câncer, anti-inflamatórios, e vasodilatador. E, é necessária suplementação oral, além da dieta, quando se quer efeitos diretos do flavonoide.

Isoflavonas de Soja

As isoflavonas são compostos pertencentes ao grupo dos flavonoides, que se caracterizam por apresentar estrutura polifenólica. Podem agir como antioxidantes, anti-inflamatórios, antimicrobianos entre outras atividades biológicas, tornando os produtos que as contêm em alimento funcional ou nutracêutico(58). Estão presentes principalmente em produtos à base de soja, mas também em outros grãos como na ervilha verde, lentilha, feijão e seus derivados e em legumes(59).

As isoflavonas podem ser recomendadas como tratamento de primeira escolha contra afrontamentos da menopausa. O uso de 150mg de isoflavona por dia por pelo menos três anos pode ainda ter efeitos preventivos contra o câncer de mama e também, pode ser usado concomitante ao tratamento com anastrozol ou tamoxifeno(60).

Um ensaio clínico com mulheres na menopausa evidenciou que uma bebida a base de soja, ingerida durante 12 semanas, reduziu os sintomas climatéricos, principalmente os mais incômodos, como as ondas de calor(61).

Um estudo de intervenção dietética de 8 semanas em 57 mulheres pós-menopáusicas saudáveis investigou a suplementação alimentar de soja (50 mg de isoflavonas ou 15 g de proteína de soja) e demonstrou efeitos benéficos na redução dos níveis séricos de gordura(62). Outro estudo prospectivo com 50 mulheres na menopausa confirmou o potencial de redução de taxas hipercolesterolêmicas das isoflavonas(63).

As isoflavonas auxiliam na redução dos sintomas depressivos da menopausa. Em um estudo placebo-controlado, randomizado e duplo-cego com 87 pacientes climatéricas foi observado efeito positivo no tratamento dos sintomas do climatério, podendo beneficiar pacientes que decidem não usar estrógeno ou que apresentam efeitos colaterais pelo uso desses hormônios, considerando que não houve relatos de efeitos adversos durante o uso das isoflavonas(64).

A administração de isoflavona durante doze semanas em um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo em 70 mulheres com Síndrome do Ovário Policístico demonstrou uma melhora significativa nos marcadores de resistência à insulina, no estado hormonal, nos níveis de triglicerídeos e biomarcadores de estresse oxidativo(65).

O consumo de soja tem sido associado à redução de doenças cardiovasculares, especialmente da aterosclerose em modelos animais. Além disso, evidências epidemiológicas sugerem que populações que consomem dietas ricas em soja e seus produtos apresentam uma menor taxa de mortalidade por doenças coronarianas(66).

Recente estudo avaliou os efeitos neuroprotetores de isoflavonas de soja na amnésia induzida por escopolamina em camundongos e observou efeito neuroprotetor sobre as disfunções cognitivas, sugerindo que as isoflavonas podem ser candidatas para o tratamento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer(67).

O consumo de soja permite redução do colesterol total, do LDL-colesterol e dos triglicerídeos. Supõe-se que

os fitoestrógenos estimulam a secreção de sais biliares e em consequência, aumentam a taxa de excreção do colesterol(68).

Foi realizado um estudo multicêntrico, randomizado e duplo cego entre maio de 2010 e agosto de 2012 para investigar o efeito de um suplemento de isoflavona de soja sobre a função pulmonar em pacientes com asma mal controlada. Em comparação com o placebo, o uso da isoflavona não resultou em melhoria da função pulmonar. Sugerindo que este suplemento não deve ser utilizado por pacientes asmáticos(69).

Em contrapartida, a toxicidade puberal de uma alimentação rica em leite de soja (suplementada ou não com glifosato, doses de 50 e 100 mg / kg) em ratos machos foi avaliada. A desregulação endócrina foi observada através da diminuição dos níveis de testosterona, diminuição do número de células de Sertoli e aumento na porcentagem de células de Sertoli e Leydig degeneradas em animais recebendo leite de soja suplementado com glifosato (ambas as doses) e em animais tratados somente com leite de soja. O leite de soja apresenta efeito disruptor endócrino, devido as diminuições dos níveis de testosterona(70).

Os principais estudos das isoflavonas concentram-se nos benefícios obtidos em mulheres na menopausa. Neste sentido, as isoflavonas podem diminuir os efeitos do climatério, reduzir a depressão associada ao período, bem como, reduzir níveis lipídicos. Devido ao efeito no sistema reprodutor de ratos machos, não se recomenda o uso em pacientes do sexo masculino.

4 Considerações finais

Os nutracêuticos promovem benefícios à saúde, e seu uso está em constante crescimento, sendo um mercado altamente promissor. Além dos benefícios, alguns efeitos colaterais já estão descritos, por isso, a necessidade de orientação de profissionais da saúde capacitados para avaliar as condições de saúde do indivíduo e após prescrever o uso de nutracêuticos.

Os nutracêuticos podem ser utilizados como coadjuvantes no tratamento de patologias ou de forma preventiva, entretanto há ainda, uma grande lacuna de desenvolvimento científico na área.

Nesse sentido, percebe-se que há a necessidade de uma legislação específica que defina oficialmente o termo nutracêutico e regulamente o processo de produção e comercialização desses produtos, garantindo desta forma a qualidade e segurança do produto final, além de alavancar as pesquisas na área.

5 Referências

1. Silva IMC, Sá EQC. Alimentos funcionais: um enfoque gerontológico. Rev Bras Clín Méd 2012;10(1):24-28.

2. Moraes FP, Colla LM. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. *Rev Eletr Farm* 2006;3(2):109-122.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 398, de 30 de abril de 1999. Regulamento Técnico que Estabelece as Diretrizes Básicas para Análise e Comprovação de Propriedades Funcionais e ou de Saúde Alegadas em Rotulagem de Alimentos. *Diário Oficial da União* 1999; 03 maio.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RES 16, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos para registro de Alimentos e ou Novos Ingredientes. *Diário Oficial da União* 1999; 03 dez.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RES 18, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico que estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos. *Diário Oficial da União* 1999; 03 maio.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RES 19, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico de procedimentos para registro de alimento com alegação de propriedades funcionais e ou de saúde em sua rotulagem. *Diário Oficial da União* 1999; 03 maio.
7. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 27, de 06 de agosto de 2010. Aprova o Regulamento Técnico que estabelece as categorias de alimentos e embalagens isentos de registro sanitário e as categorias de alimentos e embalagens com obrigatoriedade de registro sanitário. *Diário Oficial da União* 2010; 09 ago.
8. Costa NMB, Rosa COB. Alimentos Funcionais – Componentes Bioativos e Efeitos Fisiológicos. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2010.
9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alimentos Com Alegações de Propriedades Funcionais e ou de Saúde. 2016. [acesso em 2017 jan. 12]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/alimentos/alegacoes>.
10. National Institutes of Health (NIH). UNITED STATES OF AMERICA. U. S. Department of Health Human Services. Office of Dietary Supplements. Dietary supplement health and education act of 1994. Public law 103-417. 109rd Congress. [acesso em 2016 jun. 6]. Disponível em: https://ods.od.nih.gov/About/DSHEA_wording.aspx.
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 32, de 13 de janeiro de 1998. Aprova o Regulamento Técnico para Suplementos Vitamínicos e ou de Minerais. *Diário Oficial da União* 1998; 15 jan.
12. Zeisel SH. Regulation of "Nutraceuticals." *Science* 1999;285:1853-1855. DOI: 10.1126/science.285.5435.1853.
13. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 2, de 07 de janeiro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedade Funcional e ou de Saúde. *Diário Oficial da União* 2002; 09 jan.
14. Kalra EK. Nutraceutical – Definition and Introduction. *AAPS Pharm Sci* 2003;5(3):E25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1208/ps050325>.
15. Coppens P, Silva MF, Pettman S. European regulations on nutraceuticals, dietary supplements and functional foods: a framework based on safety. *Toxicology* 2006;221:59-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2005.12.022>.
16. Hasler CM. Regulation of functional foods and nutraceuticals: a global perspective. Iowa: Blackwell Publishing; 2005.
17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Suplementos: Anvisa quer regulação específica. 2018. [acesso em 2018 ago. 10]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias?p_p_id=101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU&p_p_col_id=column2&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_groupId=219201&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_urlTitle=anvisa-quer-regulacao-especifica-para-suplementos-alimentares&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_struts_action=%2Fasset._publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_type=content
18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Suplementos alimentares ganham regulamentação inédita. 2018. [acesso em 2018 ago. 10]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/rss//asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/4656534
19. Martin CA, Almeida VV, Ruiz MR, Visentainer JEL, Matshushita M, Souza NE et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Rev Nutr* 2006;19(6):761-770. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732006000600011>.
20. Mesquita TR, Souza AA, Constantino E, Pelógia NCC, Posso IP, Pires OC. Efeito anti-inflamatório da suplementação dietética com ácidos graxos ômega-3, em ratos. *Rev dor* 2011;12(4):337-341. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-00132011000400010>.
21. Martin CA, Almeida VV, Ruiz MR, Visentainer JEL, Matshushita M, Souza NE, Visentainer JV. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Rev Nutr* 2006;19(6):761-770. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732006000600011>.
22. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309-316. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.3.309>.
23. Castilho TJC, Campos AC, Mello EVSL. Effect of ômega-3 fatty acid in the healing process of colonic anastomosis in rats. *Aq Bras Cir Dig* 2015;28(4):258-261. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-6720201500040010>.
24. Vidmar MF, Siqueira LO, Brito VB, Martins CAQ, Pimentel GL, Almeida CR, Rosa LHT, Silva MF. Suplementação com ômega-3 pós-reconstrução do ligamento cruzado anterior. *Rev Bras Med Esporte* 2016;22(2):131-137. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1517-869220162202152503>.
25. Torrejon C, Jung UJ, Deckelbaum RJ. Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Actions and Molecular Mechanisms. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008;77(5):319-326. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2007.10.014>.
26. Sun M, Zhou Z, Dong J, Zhang J, Xia Y, Shu R. Antibacterial and antibiofilm activities of docosahexaenoic 1 acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) against periodontopathic bacteria. *Microb Pathog* 2016;99(16):196-203. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.08.025.

27. Halfen S, Jacometo CB, Mattei P, Fenstenseifer SR, Pfeifer LFM, Pino FABD, Santos MAZS, Pereira CMP, Schmitt E, Corrêa MN. Diets Rich in Polyunsaturated Fatty Acids With Different Omega-6/Omega-3 Ratio Decrease Liver Content of Saturated Fatty Acids Across Generations of Wistar Rats. *Braz Arch Biol Technol* 2015;59:1-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4324-2016150549>.
28. Sekikawa A, Mahajan H, Kadowaki S, Hisamatsu T, Miyagawa N, Fujiyoshi A et al. Association of blood levels of marine omega-3 fatty acids with coronary calcification and calcium density in Japanese men. *Eur J Clin Nutr* 2018 Jul 26. DOI: 10.1038/s41430-018-0242-7.
29. Simopoulos AP. The Importance of the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio in Cardiovascular Disease and Other Chronic Diseases. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008;233(6):674-688. DOI: 10.3181/0711-MR-311.
30. Andrade PMM, Ribeiro BG, Campo MGT. Omega 3 fatty acids-supplementation to competition athletes: impact on the biochemical indicators related to the lipid metabolism. *Rev Bras Med Esporte* 2006;12(6):303-307. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-86922006000600008>.
31. O'Mahoney LL, Matu J, Price OJ, Birch KM, Ajjan RA, Farrar D et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids favourably modulate cardiometabolic biomarkers in type 2 diabetes: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17(1):98. DOI: 10.1186/s12933-018-0740-x.
32. Cicero AF, Derosa G, Pisciotto L, Barbagallo C, Sisa-Pufacol Study Grup. Testing the Short-Term Efficacy of a Lipid-Lowering Nutraceutical in the Setting of Clinical Practice: A Multicenter Study. *J Med Food* 2015;18(11):1270-1273. DOI: 10.1089/jmf.2015.0024.
33. Azuma MM, Gomes-Filho JE, Cardoso CBM, Pipa CB, Narciso LG, Bomfim SRM et al. Omega 3 Fatty Acids Reduce the Triglyceride Levels in Rats with Apical Periodontitis. *Braz Dent J* 2018;29(2):173-178. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440201801702>.
34. Teama FEI, El-Tarabany AA. Physiological and biochemical response to Omega-3 plus as a dietary supplement to growing goats under hot summer conditions. *Rev Bras Zootec* 2016;45(4):174-180. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-92902016000400005>.
35. Naves MMV. Beta-Caroteno e Câncer. *Rev Nutr* 1998;11(2):99-115. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52731998000200001>.
36. Ambrósio CLB, Campos FACS, Faro ZP. Carotenoides como alternativa contra a hipovitaminose A. *Rev Nutr* 2006;19(2):233-243. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732006000200010>.
37. Santos MP, Oliveira NRF. Ação das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. *Disciplinarum Scientia* 2014;15(1):75-89.
38. Fazal Y, Fatima SN, Shahid SM, Mahboob T. Nephroprotective effects of -carotene on ACE gene expression, oxidative stress and antioxidant status in thioacetamide induced renal toxicity in rats. *Pak J Pharm Sci* 2016;29(4):1139-1144.
39. Garewal HS. Antioxidants in oral cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 1995;62(supl 6):1410S-1416S.
40. Baker DL, Krol ES, Jacobsen N, Liebler DC. Reactions of beta-Carotene with Cigarette Smoke Oxidants. Identification of Carotenoid Oxidation Products and Evaluation of the Prooxidant/Antioxidant Effect. *Chem Res Toxicol* 1999;12(6):535-543. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/tx980263v>.
41. Marshall K. Cervical dysplasia: early intervention. *Altern Med Ver* 2003;8(2):156-170.
42. Sapaio LC, Almeida CF. Vitaminas Antioxidantes na Prevenção do Câncer do Colo Uterino. *Rev Bras Cancerol* 2009;55(3):289-296.
43. Oliveira GS, Figueiredo ASP, Santos RS, Vianna LM. Efeito da suplementação de beta-caroteno na pressão arterial de ratos. *Rev Nutr* 2007;20(1):39-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732007000100004>.
44. FOOD SUPPLEMENTS EUROPE (FSE). Facts about vitamins, minerals and other food components with health effects. 2013 [acesso em 2016 jul 20]; Disponível em: <http://www.foodsupplementseurope.org/sites/0023/uploads/content/publications/facts-about-vitamins-minerals.pdf>.
45. Dornas WC, Oliveira TT, Rodrigues-das-Dores RG, Santos AF, Nagem TJ. Flavonóides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2007;28(3):241-249.
46. Panchal SK, Poudyal H, Brown L. Quercetin Ameliorates Cardiovascular, Hepatic, and Metabolic Changes in Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rats. *J Nutr* 2012;142(6):1026-1032. DOI: 10.3945/jn.111.157263.
47. Behling EB, Sendão MC, Francescato HDC, Antunes LMG, Bianchi MLP. Flavonóide Quercetina: Aspectos Gerais e Ações Biológicas. *Alim Nutr* 2004;15(3):285-292.
48. Khaksary-Mahabady M, Ranjbar R, Najafzadeh-Varzi H, Mohammadian B, Gohari-Behbahani N. Protective Effect of Quercetin on Histomorphometric Changes in Kidney of Retinoid Acid-Treated Rat Effects. *Int J Morphol* 2018;36(1):338-344. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022018000100338>.
49. Brito AF, Ribeiro M, Abrantes AM, Gonçalves AC, Sarmento-Ribeiro AB, Tralhão JG, Botelho MF. Ação anticancerígena da Quercetina no Carcinoma Hepatocelular: o papel do GLUT-1. *Rev Port Cir* 2013;(25):23-30.
50. Kressler J, Millard-Stafford M, Warren GL. Quercetin and Endurance Exercise Capacity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44(3):558-559. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31822495a7.
51. Shanmugama S, Thangarajb P, Lima BS, Chandran R, Araújo AAS, Narain N, Serafini MR, Quintans LJ Jr. Effects of luteolin and quercetin 3-b-D-glucoside identified from *Passiflora subpeltata* leaves against acetaminophen induced hepatotoxicity in rats. *Biomed Pharma* 2016;83:1278-1285. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.08.044.
52. Carvalho O, Oliveira FS, Saraiva GL, et al. Potencial antiviral da quercetina sobre o parvovirus canino. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2013;65(2):353-358. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-09352013000200008>.
53. Arikan S, Ersan I, Karaca T, Kara S, Gencer B, Karaboga I, Hasan Ali T. Quercetin protects the retina by reducing apoptosis due to ischemia-reperfusion injury in a rat model. *Arq Bras Oftalmol* 2015;78(2):100-104. DOI: 10.5935/0004-2749.20150026.
54. Valério DA, Georgetti SR, Magro DA, Casagrande R, Cunha TM, Vicentini FT, Vieira SM, Fonseca MJ, Ferreira SH, Cunha FQ, Verri WA Jr. Quercetin Reduces

Inflammatory Pain: Inhibition of Oxidative Stress and Cytokine Production. *J Nat Prod* 2009;72(11):1975-1979. DOI: 10.1021/np900259y.

55. Vicente-Vicente L, Prieto M, Morales AI. Eficacia y seguridad de la quercetina como complemento alimenticio. *Rev Toxicol* 2013;30(2):171-181.

56. Harwood M, Daniele-Nikiel B, Borzelleca JF, Flamm GW, Williams GM, Lines TC. A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties. *Food Chem Toxicol* 2007;45(11):2179-2205. DOI: 10.1016/j.fct.2007.05.015.

57. Vargas-Rastrepo F, Sabogal-Guáqueta AM, Cardona-Gómez GP. Quercetin ameliorates inflammation in CA1 hippocampal region in aged triple transgenic Alzheimer's disease mice model. *Biomedica* 2018;38(0):69-76. DOI: 10.7705/biomedica.v38i0.3761.

58. Aguiar CL. Isoflavonas de soja e propriedades biológicas. *Bol Centro Pesqui Process Aliment* 2002;20(2):323-334.

59. Clapauch R, Meirelles RMR, Julião MASG, Loureiro CKC, Giarodoli PB, Pinheiro AS, Harrigan AR, Spritzer PM, Pardini DP, Weiss RV, Athayde A, Russo LA, Póvoa LC. Fitoestrogênios: Posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2002;46(6):679-695. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302002000600013>.

60. Schmidt M, Arjomand-Wölkart K, Birkhäuser MH, Genazzani AR, Gruber DM, Huber J, Kölbl H, Kreft D, Leodolter S, Linsberger D, Metka M, Simoncini T, Vrabic Dezman L. Consensus: soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(6):1-4. DOI: 10.3109/09513590.2016.1152240.

61. Tranche S, Brotons C, Pisa BP, Macías R, Hevia E, Marzo-Castillejo M. Impact of a soy drink on climacteric symptoms: an open-label, crossover, randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(6):477-482. DOI: 10.3109/09513590.2015.1132305.

62. Nadadur M, Stanczyk FZ, Tseng CC, Kim L, Wu AH. The Effect of Reduced Dietary Fat and

Soy Supplementation on Circulating Adipocytokines in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled 2-Month Trial. *Nutr Cancer* 2016;68(4):554-559. DOI: 10.1080/01635581.2016.1158294.

63. Nahás EAP, Nahás Neto J, Luca LA, Traiman P, Pontes A, Dalben I. Efeitos da Isoflavona Sobre os Sintomas Climatéricos e o Perfil Lipídico na Mulher em Menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2003;25(5):337-343. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032003000500006>.

64. Sousa RL, Filizola RG, Diniz MFFM, Sousa ESS, Moraes JLR. Ensaio clínico placebo-controlado com isoflavonas da soja para sintomas depressivos em mulheres no climatério. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006;28(2):91-100. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032006000200004>.

65. Jamilian M, Asemi Z. The Effects of Soy Isoflavones on Metabolic Status of Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(9):3386-3394. DOI: 10.1210/jc.2016-1762.

66. Esteves EA, Monteiro JBR. Efeitos benéficos das isoflavonas de soja em doenças crônicas. *Rev Nutr* 2001;14(1):43-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732001000100007>.

67. Lu C, Wang Y, Wang D, Zhang L, Lv J, Jiang N et al. Neuroprotective Effects of Soy Isoflavones on Scopolamine-Induced Amnesia in Mice. *Nutrients* 2018;10(7):E853. DOI: 10.3390/nu10070853.

68. Marques A. Chronic Lyme Disease: An appraisal. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22(2):341-360. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.idc.2007.12.011>.

69. Smith LJ, Kalhan R, Wise RA, Sugar EA, Lima JJ, Irvin CG, Dozor AJ, Holbrook JT. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Effect of a Soy Isoflavone Supplement on Lung Function and Clinical Outcomes in Patients With Poorly Controlled Asthma. *JAMA* 2015;313(20):2033-2043. DOI: 10.1001/jama.2015.5024.

70. Nardi J, Moras PB, Koeppel C, Dallegrave E, Leal MB, Rossato-Grando LG. Prepubertal subchronic exposure to soy milk and glyphosate leads to endocrine disruption. *Food Chem Toxicol* 2017;100:247-252. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2016.12.030>.