



TEXTO ACADÊMICO

72

COMPOSTOS FENÓLICOS NA SAÚDE HUMANA: DO ALIMENTO AO ORGANISMO

RAFAELA CORRÊA PEREIRA
MICHEL CARDOSO DE ANGELIS-PEREIRA

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA DOS ALIMENTOS**

**COMPOSTOS FENÓLICOS NA SAÚDE HUMANA:
DO ALIMENTO AO ORGANISMO**

**Rafaela Corrêa Pereira
Michel Cardoso de Angelis-Pereira**

**EDITORA UFLA 2014
LAVRAS - MG**

Os textos Acadêmicos visam a publicar trabalhos elaborados pelos docentes para uso em sala de aula. Os textos, de responsabilidade dos autores e respectivos departamentos, poderão ser aperfeiçoados para, em futuras edições, serem publicados sob a forma de livro.

Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, por qualquer meio ou forma, sem a autorização escrita e prévia da Editora/UFLA.



Editora UFLA

Campus UFLA - Pavilhão 5
Caixa Postal 3037 – 37200-000 – Lavras – MG
Fone: (35) 3829-1532 – Fax: (35) 3829-1551
e-mail: editora@editora.ufla.br
Homepage: www.editora.ufla.br

Diretoria Executiva: Renato Paiva (Diretor) e Nilton Curi (Vice Diretor)

Conselho Editorial: Renato Paiva (Presidente), Brígida de Souza, Joelma Pereira, Francisval de Melo Carvalho e Nilton Curi

Administração: Flávio Monteiro de Oliveira

Secretária: Késia Portela de Assis

Revisão de texto: Gilvânia Mello Alves

Referências Bibliográficas: Márcio Barbosa de Assis

Editoração Eletrônica: Renata de Lima Rezende, Patricia Carvalho de Moraes, Simone de Souza Costa Simão

Comissão Editorial Responsável Pela Análise e Avaliação dos Textos Acadêmicos Produzidos Pelo Departamento de Ciência dos Alimentos: Prof. Jaime Vilela de Resende (Presidente), Profª. Sandra Martia Pinto, Prof. João de Deus Souza Carneiro

UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS

REITOR: José Roberto Soares Scolforo

VICE-REITORA: Édila Vilela de Resende Von Pinho

**Ficha Catalográfica Preparada pela Divisão de Processos
Técnicos da Biblioteca da UFLA**

Pereira, Rafaela Corrêa.

Compostos fenólicos na saúde humana: do alimento ao organismo / Rafaela Corrêa Pereira,
Michel Cardoso de Angelis-Pereira. – Lavras : Ed. UFLA, 2014.
90 p. : il. – (Texto Acadêmico)

Bibliografia.

1. Propriedades químicas. 2. Composição nutricional. 3. Biodisponibilidade. 4.
Mecanismos de ação. I. Angelis-Pereira, Michel Cardoso. II. Universidade Federal de Lavras.
III. Título.

CDD – 547.632

SUMÁRIO

PREFÁCIO.....	5
1 COMPOSTOS FENÓLICOS: CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	7
2 ASPECTOS QUÍMICOS E ESTRUTURAIS DOS COMPOSTOS FENÓLICOS.....	8
2.1 Conceito.....	8
2.2 Biossíntese de compostos fenólicos nos vegetais.....	10
2.2.1 Via do ácido chiquímico.....	10
2.2.2 Via dos poliacetatos.....	12
2.3 Estrutura e classificação dos compostos fenólicos.....	14
3 PRINCIPAIS CLASSES DE FENÓLICOS E ALIMENTOS FONTE.....	22
3.1 Flavonoides.....	23
3.1.2 Principais subclasses de flavonoides em alimentos.....	24
3.2 Ácidos fenólicos.....	34
3.2.1 Ácidos hidroxibenzoicos.....	35
3.2.2 Ácidos hidroxicinâmicos.....	37
3.3 Taninos.....	38
3.3.1 Taninos condensados: proantocianidinas.....	39
3.3.2 Taninos hidrolisáveis.....	40
3.4 Estilbenos.....	41
3.5 Variações no perfil e concentração de compostos fenólicos em alimentos.....	42
4 METABOLISMO E BIODISPONIBILIDADE DE COMPOSTOS FENÓLICOS NO ORGANISMO HUMANO.....	44
5 PROPRIEDADES FUNCIONAIS DOS COMPOSTOS FENÓLICOS.....	52
5.1 Estresse oxidativo e antioxidantes: considerações gerais.....	52
5.2 Atividade biológica dos compostos fenólicos.....	56
REFERÊNCIAS.....	66
ANEXO.....	84

PREFÁCIO

A cada dia que passa mais pesquisas são publicadas provando nas suas diferentes linhas a importância da influência da alimentação na saúde, principalmente no que tange os assuntos referentes aos alimentos funcionais. Para tanto, os alimentos de origem vegetal tem ganhado destaque a cada vez mais pela sua relação de consumo com a prevenção de doenças crônicas não transmissíveis.

O uso adequado desses alimentos é um grande desafio, uma vez que poucas pesquisas são realizadas com seres humanos, sendo necessário buscar o embasamento em pesquisas com animais de laboratório e/ou in vitro.

A falta de pesquisas com seres humanos se dá muito pelo fato de não se ter uma tabela completa com as substâncias não nutricionais presentes nesses alimentos, além de exigir dos profissionais um conhecimento mais completo, ou seja, do que se tem no alimento até sua função no organismo. Entre as substâncias funcionais, os compostos fenólicos se destacam pela ampla variedade nos alimentos e suas diversas atividades desejáveis no organismo, as quais estão relacionadas com a prevenção das doenças.

Também existe grande carência de material para dar suporte aos profissionais das ciências da saúde e dos alimentos que contemple informações completas das substâncias com atividade funcional enfatizando quais são as principais substâncias presentes nos alimentos, suas classificações, os alimentos fontes, como é o metabolismo dessas substâncias no organismo, a biodisponibilidade e principalmente, suas funções no organismo.

Sabendo-se da grande variedade e distribuição dos compostos fenólicos nos alimentos e sua importância cada vez mais pronunciada para a saúde e por consentir sobre a necessidade de um texto mais completo sobre o assunto que aborde a presença dessas substâncias nos alimentos, sua classificação e suas funções no organismo, elaboramos o presente material, para que possa servir de ferramenta para ampliar o conhecimento sobre essas substâncias presentes nos alimentos, tanto para os profissionais da saúde que não são da área de alimentos quanto para os profissionais que não são da área de saúde, mas, trabalham com alimento, servindo assim de interação dos conhecimentos para que ambos os profissionais possam complementar seus conhecimentos de forma rápida e objetiva e, conseqüentemente, não ter que procurar materiais de forma fragmentada, inclusive em bibliografia que não são de seu domínio técnico.

Sendo assim, esperamos maior contribuição desses profissionais para o progresso dos estudos na área de alimentos funcionais, para que os mesmos consigam sempre proporcionar a oferta dessas substâncias pela natureza em concomitância com a capacidade do homem em aprimorar sua utilização, buscando assim melhorias na qualidade de vida da população de uma forma geral.

COMPOSTOS FENÓLICOS NA SAÚDE HUMANA: DO ALIMENTO AO ORGANISMO

Rafaela Corrêa Pereira¹
Michel Cardoso de Angelis-Pereira²

1 COMPOSTOS FENÓLICOS: CONSIDERAÇÕES GERAIS

Compostos fenólicos são um dos mais numerosos grupos de metabólitos secundários derivados do metabolismo do chiquimato e dos poliacetatos, responsáveis pelas propriedades de cor e sabor de alimentos vegetais e bebidas. Como metabólitos secundários vegetais, eles estão envolvidos em muitos aspectos essenciais à sobrevivência das plantas incluindo suporte estrutural e proteção de tecidos, sistema de defesa contra patógenos, pigmentação, crescimento e reprodução dentre outros. Eles são considerados um exemplo legítimo de metabólitos que permitem aos vegetais a adaptação a ambientes bióticos e abióticos conferindo ainda atributos de cor, aroma e sabor além de propriedades tecnológicas e funcionais aos alimentos (BOUDET, 2007; OKSANA et al., 2012).

São mais de 8.000 compostos fenólicos já identificados, sendo os principais encontrados em alimentos pertencentes à classe dos flavonoides, ácidos fenólicos, estilbenos e taninos. Nos últimos anos, muita atenção tem sido dada a este grupo de substâncias devido ao grande número de pesquisas que afirmam que o consumo regular e em quantidades adequadas de vegetais, frutas e bebidas ricas em compostos fenólicos está associado à prevenção de diversas doenças crônicas não transmissíveis.

Neste sentido, um número considerável de evidências químicas, bioquímicas, epidemiológicas e clínicas indicam que os efeitos benéficos dos compostos fenólicos sobre a saúde humana, se dá, principalmente, pela capacidade de reagir com espécies reativas ao oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS) e assim, atuar como antioxidante (ABOUL-ENEIN; BERZYNSKI; KRUK, 2013). Entretanto, eles exercem também diversos outros efeitos biológicos específicos, por meio de mecanismos de ação mais complexos (ARCHIVIO et al., 2010), podendo assim apresentar eficácia quimiopreventiva (BARVE et al., 2009; MANOHAR et al., 2013); modificar a ação de enzimas como cicloxigenases e lipoxigenases (HALLIWELL; RAFTER;

¹Mestranda em Ciência dos Alimentos, Departamento de Ciência dos Alimentos, Universidade Federal de Lavras – rafacpereira@gmail.com

²Professor Adjunto, Departamento de Ciência dos Alimentos, Universidade Federal de Lavras – deangelis@dca.ufla.br

JENNER, 2005); interagir nas vias de transdução de sinais (ZHANG et al., 2012) e com fatores de transcrição envolvidos em mecanismos de regulação da célula (HANEISHI et al., 2012); atuar na supressão e prevenção de hiperplasias (OROZCO-SEVILLA et al., 2013) e inibir a função plaquetária (MURPHY et al., 2003).

Porém, considerando-se os principais alimentos fontes dos vários compostos fenólicos existentes, dois fatores precisam ser levados em consideração ao avaliar a ação funcional dos alimentos ricos nestas substâncias: o conteúdo intrínseco dos compostos fenólicos em determinados gêneros alimentícios e o nível de consumo destes alimentos.

Devido aos diferentes padrões de consumo pelos indivíduos, não só em termo dos alimentos consumidos, mas também pela forma em que estes são preparados, é difícil avaliar precisamente o papel dessas substâncias em indivíduos em particular (PARR; BOLWELL, 2000).

Vale ressaltar ainda a importância de se compreender a biodisponibilidade destes compostos, que faz com que os fenólicos mais comuns na dieta não sejam necessariamente os mais ativos no organismo. Isso porque as substâncias diferem significativamente entre si no que diz respeito a sua atividade intrínseca, absorção pelo intestino, metabolismo e excreção. Entender estes aspectos é essencial para se determinar os efeitos sobre a saúde dos indivíduos (MANACH et al., 2004).

Tendo em vista a importância dos compostos fenólicos como substâncias funcionais e da necessidade de se conhecer suas propriedades e características químicas para melhor compreensão dos mecanismos de ação destas substâncias no organismo, este material visa esclarecer alguns aspectos conceituais desta classe de metabólitos secundários. Sendo assim, são apresentados seus conceitos, biossíntese e classificações, bem como ocorrência em alimentos, biodisponibilidade e efeitos funcionais.

2 ASPECTOS QUÍMICOS E ESTRUTURAIS DOS COMPOSTOS FENÓLICOS

2.1 Conceito

Compostos fenólicos são considerados uma das principais classes de metabólitos secundários essenciais à fisiologia e metabolismo celular dos vegetais, com ampla variedade de estruturas e funções que possuem, em geral um anel

aromático contendo um ou mais substituintes (BALASUNDRAM; SUDRAM; SAMMAN, 2006; BOUDET, 2007; ROBARDS et al., 1999). Porém, levando em consideração que este conceito estrutural inclui inevitavelmente compostos de origem terpenoide, como hormônios estrogênicos, um conceito baseado na origem metabólica é mais adequado (ROBARDS et al., 1999). Sendo assim, compostos fenólicos são substâncias sintetizadas a partir de um conjunto limitado de precursores biossintéticos, tipicamente: fosfenol piruvato, piruvato, acetato e alguns aminoácidos, acetil CoA e malonil CoA por meio de duas vias metabólicas primárias: a via do ácido chiquímico e a via dos poliacetatos (BRAVO, 1998; ROBARDS et al., 1999; ROSS; KASUM, 2002). Os metabólitos produzidos por essas vias estão envolvidos em diversas funções relacionadas à estrutura, polinização, resistência à patógenos, processos germinativos da semente após colheita, crescimento, desenvolvimento e reprodução dos vegetais (VOGT, 2010).

Nos alimentos, eles desempenham papel importante nas propriedades sensoriais de cor, aroma, sabor e adstringência. Apesar de muitos serem sólidos brancos, compostos com conjugações eletrônicas mais complexas, como as antocianinas, por exemplo, são um dos principais pigmentos responsáveis pelos tons de azul, roxo e vermelho dos vegetais. Em relação ao sabor, eles contribuem notavelmente com as características amargas, doces e adstringentes dos alimentos (TOMAS-BARBERAN; ESPIN, 2001). As moléculas de baixo peso molecular, por sua vez, por serem bastante voláteis, apresentam aromas característicos, como por exemplo, o silicato de metila, vanilina e eugenol (PARR; BOLWELL, 2000). Fenólicos sintéticos também podem estar presentes nos alimentos já que eles são incorporados para prevenir a oxidação de componentes lipídicos (NACZK; SHAHIDI, 2004).

Apesar do conhecimento da complexidade e diversidade dos compostos fenólicos na natureza, as pesquisas direcionadas a este grupo de metabólitos secundários nos últimos 50 anos foram marcadas por muitas inovações que permitiram o melhor entendimento de suas funcionalidades e mecanismos de ação por meio da identificação das rotas metabólicas envolvidas na síntese destes compostos e novas estruturas. Neste sentido, alguns aspectos que contribuíram para estes avanços foram: a caracterização das sequências de reações enzimáticas que conduzem aos precursores comuns da via fenilpropanoide e de vias específicas do metabolismo dos fenólicos; o uso da biologia molecular para provar as alterações nas expressões genéticas associadas à plasticidade do metabolismo dos fenólicos;

o surgimento da genômica funcional, proporcionando uma imagem mais precisa da diversidade dos genes/enzimas envolvidas no metabolismo fenólicos; a exploração da engenharia genética para otimizar os perfis fenólicos de plantas (particularmente de lignina e flavonoides) e a explosão de estudos epidemiológicos que apoiam o papel protetor de fenólicos dos alimentos sobre a saúde humana (BOUDET, 2007).

2.2 Biossíntese de compostos fenólicos nos vegetais

2.2.1 Via do ácido chiquímico

A via do ácido chiquímico é responsável pela síntese da maioria dos compostos fenólicos vegetais, e tem como produto aminoácidos aromáticos como a fenilalanina e a tirosina, e os ácidos cinâmicos e seus derivados (fenóis simples, ácidos fenólicos, cumarinas, lignanas e derivados dos fenilpropanoides). Nesta via ocorre uma sequência de sete reações enzimáticas, que se inicia nos plastídios com a condensação de dois metabólitos fosforilados: fosfoenolpiruvato – oriundo da glicólise e eritrose-4-fosfato – oriundo da via das pentoses (CROFT, 2006; QUIÑONES; ALEIXANDRE, 2012; RYAN et al., 2002).

Inicialmente, a condensação do fosfoenolpiruvato com a eritrose-4-fosfato produz o composto intermediário 3-deoxi-D-arabino-heptulose-7-fosfato. Este intermediário, após seis reações catalisadas por cinco enzimas, origina o corismato, substrato de, no mínimo, quatro vias, levando à formação dos metabólitos primários p-hidrozibenzato, fenilalanina, tirosina, triptofano e p-aminobenzoato, todos precursores de metabólitos secundários (Figura 1) (WEAVER; HERRMANN, 1997).

Os aminoácidos aromáticos produzidos, principalmente a fenilalanina, são os precursores da maioria dos compostos fenólicos produzidos posteriormente. A fenilalanina representa o substrato inicial de uma série de reações conhecidas como “metabolismo geral do fenilpropanoide” e refere-se à produção de ácido cinâmico, ácido cumárico e seus derivados. Estes compostos são denominados fenilpropanoides por conter um anel benzênico (C6) e uma cadeia lateral com três carbonos (C3) (GARCÍA; CARRIL, 2009). Estes produtos, combinados aos produtos obtidos da via dos poliacetatos, formam as variedades de fenólicos conhecidas como as lignanas, ligninas, suberinas e cutinas, estilbenos, chalconas, flavonoides e taninos (Figura 2) (PARR; BOLWELL, 2000; STAFFORD, 1990).

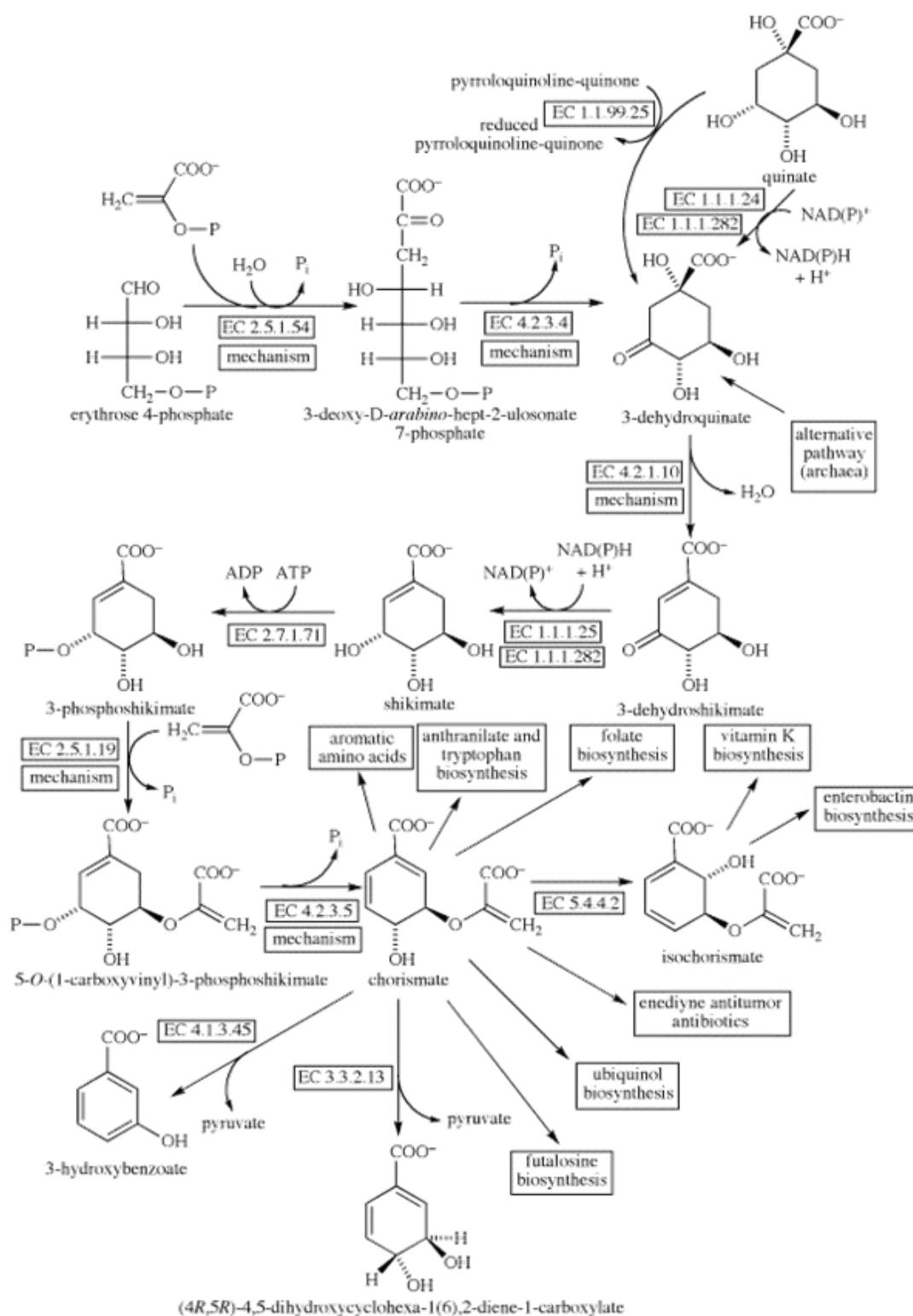


Figura 1 – Metabolismo do ácido chiquímico.

Fonte: International Union of Biochemistry and Molecular Biology (2002).

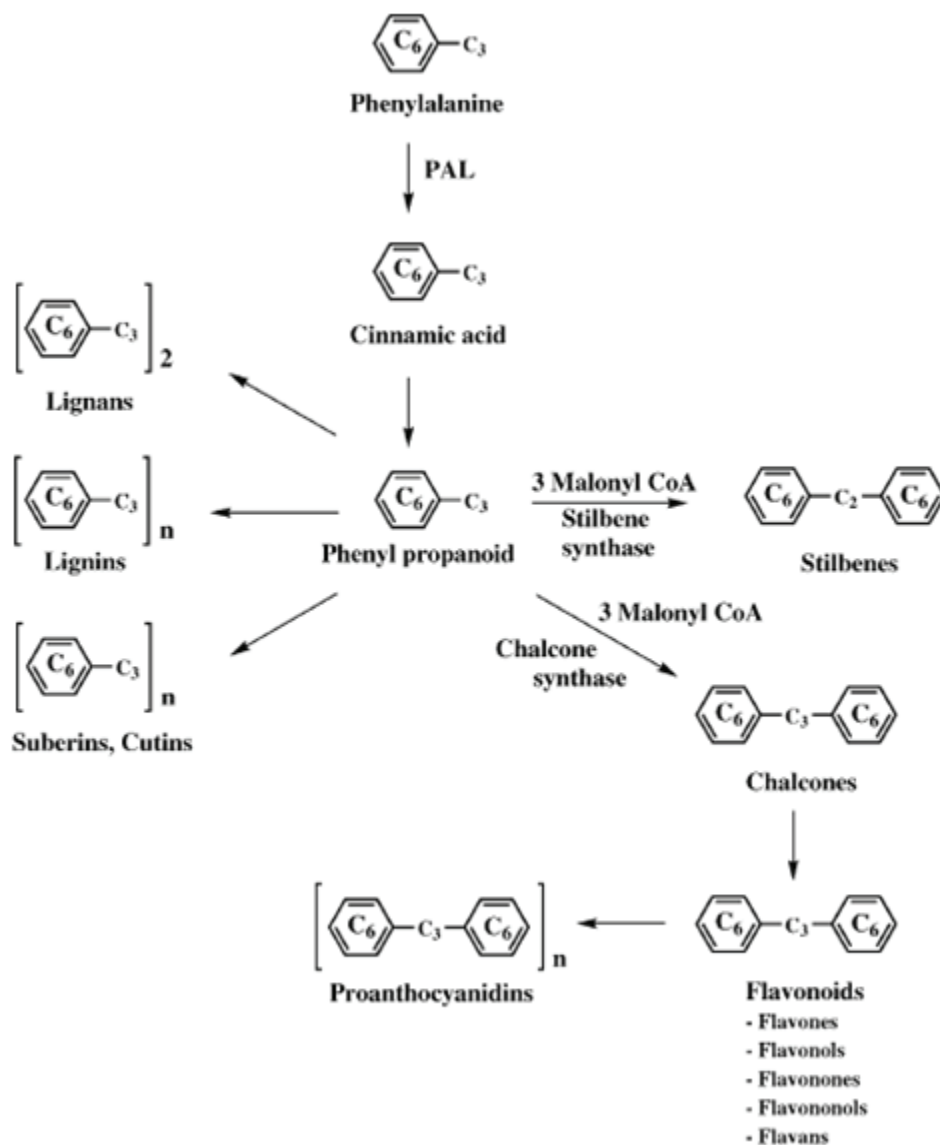


Figura 2 – Produção de fenilpropanoides, estilbenos, lignanas, ligninas, suberinas e cutinas, flavonoides e taninos a partir da fenilalanina.

Fonte: Naczk e Shahidi (2004).

2.2.2 Via dos poliacetatos

A via dos poliacetatos se inicia a partir de uma molécula inicial de acetilCoA e através de uma série de reações de condensação originando os poliacetatos. Por redução dos poliacetatos se formam os ácidos graxos e pela ciclização destes se forma uma grande variedade de compostos aromáticos, como as quinonas e outros metabólitos que são gerados por rotas mistas. As rotas mistas combinam

precursores tanto da via do ácido chiquímico como da via dos poliacetatos. Este é o caso de um grupo importante de moléculas biologicamente ativas, denominadas flavonoides (QUIÑONES; ALEIXANDRE, 2012).

Na biossíntese dos flavonoides, três moléculas de malonil-CoA se condensam a uma molécula de p-cumaril-CoA. Esta reação é catalisada pela enzima chalcona sintase, produzindo a naringenina chalcona, precursora dos flavonoides. A mesma condensação catalisada pelo estilbeno sintase conduz à formação dos estilbenos (Figura 2) (GARCÍA; CARRIL, 2009). Através das vias de biossíntese dos flavonoides, também são formados os taninos condensados ou taninos não hidrolisáveis, porém os mecanismos de polimerização e condensação destas moléculas ainda não são bem conhecidos (GIADA, 2013).

As ligninas, por sua vez, são sintetizadas pela polimerização de fenilpropanoides formados a partir de derivados do álcool hidroxicinamol, formando estruturas altamente ramificadas. Na natureza, elas são ligadas à celulose e a outros polissacarídeos da parede celular por ligações covalentes. Elas são moléculas insolúveis em água e na maioria dos solventes orgânicos, e desempenham um papel estrutural fundamental nos vegetais devido a sua resistência mecânica e rigidez. Além disso, elas inibem o crescimento de microrganismos patogênicos (GARCÍA; CARRIL, 2009; NACZK; SHAHIDI, 2004; VOGT, 2010).

A Figura 3 apresenta a biossíntese de fenólicos em vegetais de forma simplificada, envolvendo as vias do ácido chiquímico e dos poliacetatos, tendo como produtos as variedades de fenólicos conhecidas.

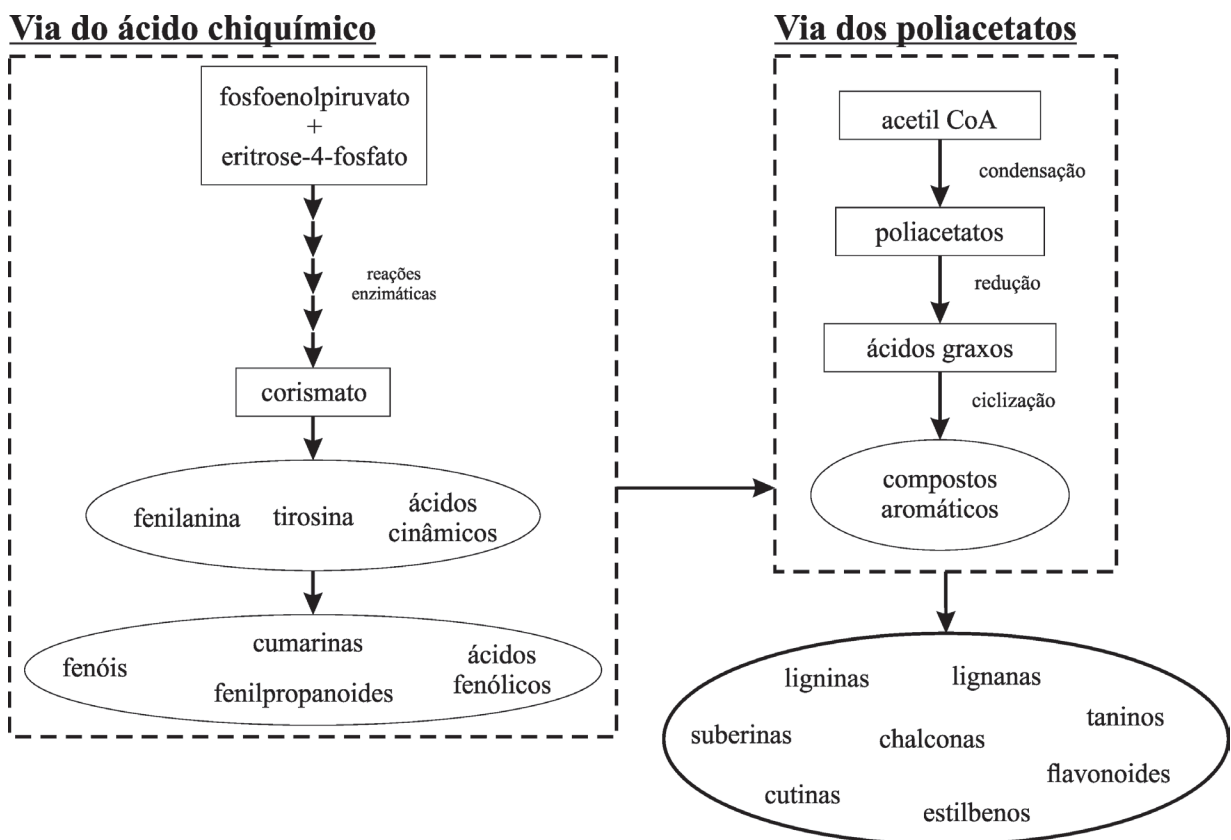


Figura 3 – Representação esquemática da biossíntese de fenólicos nos vegetais.

2.3 Estrutura e classificação dos compostos fenólicos

Estruturalmente, os compostos fenólicos são formados por um anel aromático com um ou mais substituintes, variando de moléculas simples como o fenol, até estruturas altamente polimerizadas, como os taninos totalizando mais de 8.000 estruturas já identificadas (BRAVO, 1998). A diversidade dessas estruturas está relacionada com a variedade nas propriedades associadas às suas funções específicas nos vegetais o que conseqüentemente interfere na distribuição delas na natureza. Enquanto alguns fenólicos são extremamente ocorrentes nos vegetais, outros são específicos de certas famílias ou encontrados em órgãos específicos ou em determinados estágios de desenvolvimento dos vegetais. Neste último caso, as substâncias atuam como biomarcadores convenientes para estudos taxonômicos (BOUDET, 2007; CHEYNIER, 2012).

A habilidade das plantas em produzir diferentes tipos de compostos fenólicos está baseada na evolução contínua de novos genes causada pela duplicação e mutação

genética e subsequente reunião e adaptação deles a funções específicas no vegetal. Sendo assim, a síntese e a identificação de novas estruturas ainda é incompleta e frequentemente novas estruturas são descobertas fazendo com que a identificação de todas as estruturas e o entendimento de suas rotas metabólicas estejam longe de serem alcançados (BOUDET, 2007).

Sabendo da complexidade deste grupo de substâncias e do grande número de estruturas heterogêneas, algumas maneiras de classificação de compostos fenólicos são propostas na literatura (SÁNCHEZ-MORENO, 2002). São elas:

- De acordo com a sua distribuição na natureza:
 - Baixa ocorrência: hidroquinonas, resorcinol, aldeídos derivados dos ácidos benzoicos que compõem óleos essenciais;
 - Amplamente distribuídos: fenólicos simples, flavonoides e seus derivados, cumarinas, ácidos fenólicos;
 - Polímeros: taninos e ligninas.
- De acordo com a sua localização nos vegetais (forma livre na fração solúvel da célula ou ligado a componentes da parede celular) e estrutura química das substâncias:
 - Solúveis: fenólicos simples, flavonoides e taninos de baixo a médio peso molecular não ligados a componentes da membrana;
 - Insolúveis: taninos condensados, ácidos fenólicos e outros compostos fenólicos de baixo peso molecular ligados a polissacarídeos e proteínas da parede celular formando complexos insolúveis estáveis.

Esta classificação é útil do ponto de vista nutricional uma vez que o metabolismo no trato gastrointestinal e os efeitos fisiológicos de cada grupo dependerá, em grande parte, das suas características de solubilidade. Fenólicos insolúveis não são digeridos e podem ser quantitativamente recuperados parcialmente ou totalmente nas fezes enquanto parte dos fenólicos solúveis podem ser absorvidos e encontrados na corrente sanguínea inalterados ou como metabólitos (SÁNCHEZ-MORENO, 2002; VALVERDE; JESÚS; GASPAR, 2000).

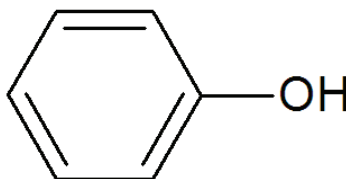
De acordo com o número de carbonos constituintes em conjunto com a estrutura básica do composto: eles podem ser classificados em 10 classes, como mostrado na Quadro 1.

Quadro 1 – Classificação dos compostos fenólicos de acordo com sua estrutura básica.

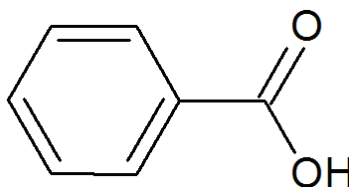
Esqueleto básico	Classe
C6	Fenólicos simples, benzoquinonas
C6-C1	Ácidos fenólicos
C6-C2	Ácidos fenilacéticos
C6-C3	Ácidos hidroxicinâmicos, fenilpropenos, cumarinas, cromonas
C6-C4	Naftoquinonas
C6-C1-C6	Xantonas
C6-C2-C6	Estilbenos, antaraquinonas
C6-C3-C6	Chalconas, flavonoides
(C6-C3) _n	Ligninas e lignanas
(C6-C3-C6) _n	Polifenóis

Fonte: Angelo e Jorge (2007), Bravo (1998) e Robards et al. (1999).

Os compostos fenólicos com estrutura C6 (Figura 4) são amplamente difundidos dentre diferentes espécies vegetais. Os principais exemplos são fenol, cresol, timol, resorcinol e orcinol.

**Figura 4** – Estrutura dos compostos fenólicos simples C6.

O esqueleto C6-C1 (Figura 5) é representado pelos ácidos fenólicos como o gálico, vanílico, siríngico e p-hidroxibenzoico, e pelos aldeídos como vanilina, siringaldeído e p-hidroxibenzaldeído, produzidos na via do chiquimato e comumente encontrados em vegetais superiores.

**Figura 5** – Estrutura dos compostos fenólicos C6-C1: ácido hidroxibenzoico.

Os compostos de estrutura C6-C2 são pouco descritos na literatura. Os principais exemplos são os ácidos fenilacéticos e acetofenonas (Figura 6).

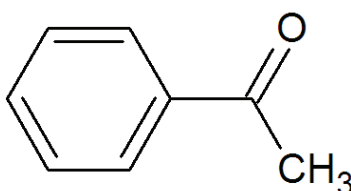


Figura 6 – Estrutura dos compostos fenólicos C6-C2: acetofenonas.

O esqueleto C6-C3 é representado por fenólicos de baixo peso molecular derivados do fenilpropanoide. Os mais importantes são os ácidos hidroxicinâmico (p-cumárico, cafeico e ferúlico) e derivados (Figura 7). Sua estrutura contém um ácido trans-fenil-3-propenoico com uma ou mais hidroxilas aderidas a uma metade da molécula, que em alguns casos pode ser metilada. Este grupo tem como precursores a fenilalanina e a tirosina. Nos vegetais, eles atuam como defensores contra patógenos e desempenham papel protetor contra raios UV sendo os compostos mais abundantes os ácidos p-cumárico, cafeico e ferúlico (CAROCHO; FERREIRA, 2013).

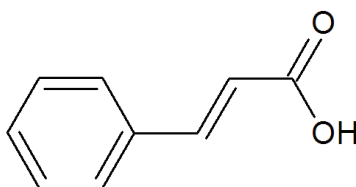


Figura 7 – Estrutura dos compostos fenólicos C6-C3: ácido hidroxicinâmico.

Dentre os compostos com estrutura C6-C3 também se enquadram os constituintes básicos das ligninas e as cumarinas. Cumarinas são lactonas derivadas de ácidos cis-O-hidroxicinâmicos que são encontrados em alguns alimentos de origem vegetal tanto na forma livre quanto glicosilada. As mais importantes são as cumarinas simples (Figura 8), furanocumarinas e piranocumarinas. Este grupo de substâncias também atuam como fitoalexinas em resposta a doenças infecciosas (SHAHIDI; NACZK, 2006).

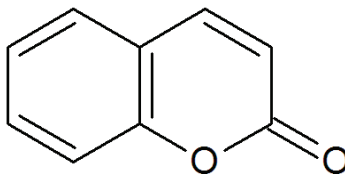


Figura 8 – Estrutura das cumarinas.

As ligninas por sua vez, são polímeros com estrutura básica $(C_6-C_3)_n$ com muitas ramificações, compostas de álcoois denominados monolignóis (Figura 9). São três os principais grupos de ligninas: ligninas de madeiras macias (gimnospermas), ligninas de madeiras duras (angiospermas) e ligninas de gramíneas (plantas herbáceas). Esta última é o polímero mais abundante na natureza, totalizando 300 bilhões de toneladas na natureza. Nos tecidos vegetais, a lignina é ligada a outros polímeros como celulose e hemicelulose (CAROCHO; FERREIRA, 2013; MARTÍNEZ-VALVERDE; PERIAGO; ROS, 2000).

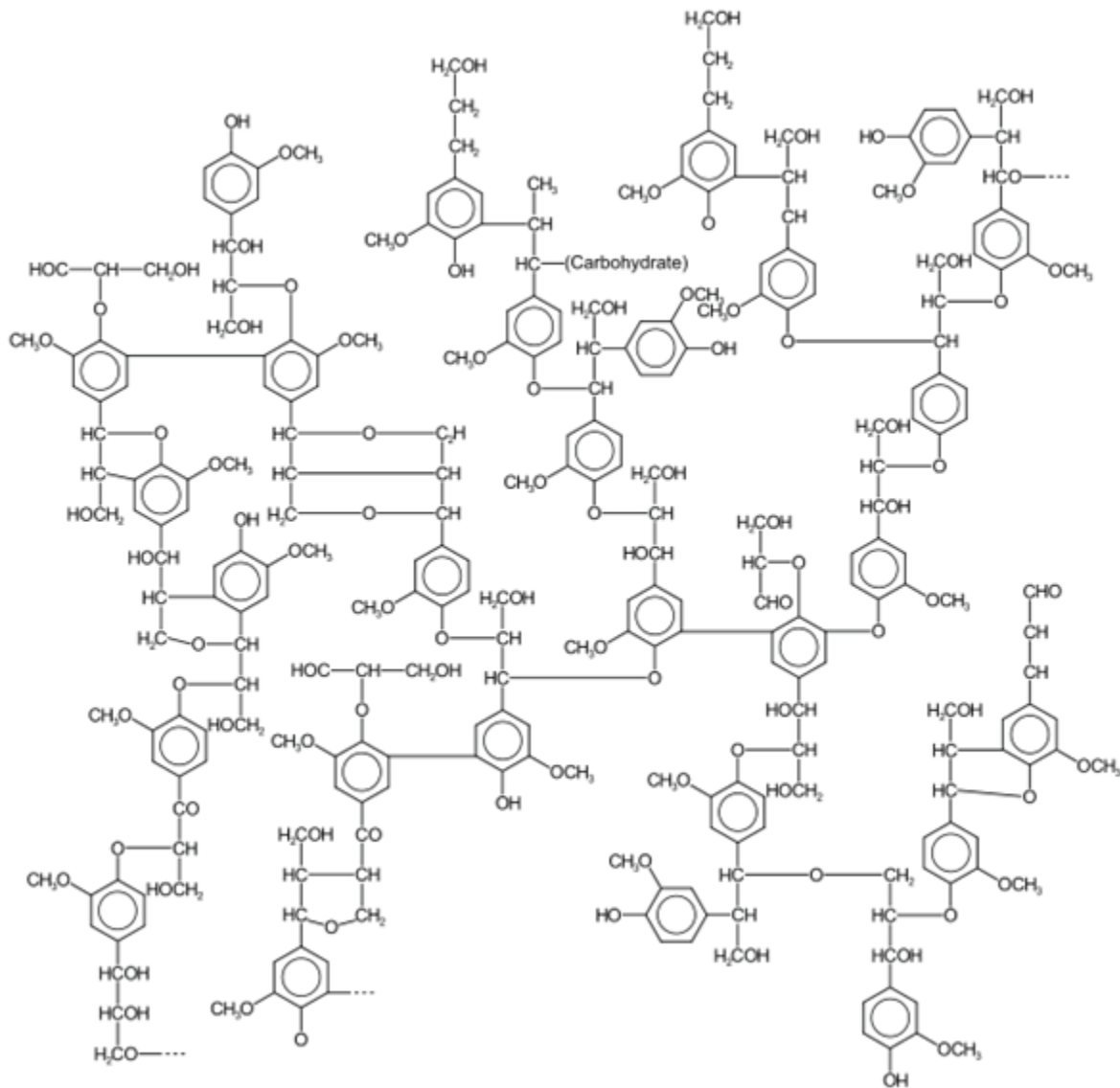


Figura 9 – Estrutura molecular das ligninas.

Fonte: Glazer e Nikaido (1995).

As naftoquinonas (esqueleto C6-C4) tem como principal exemplo as julgonas, encontradas em nozes. Já as xantonas (C6-C1-C6) ocorrem principalmente em vegetais de famílias superiores como Gentianaceae, Guttiferae, Polygalaceae, Leguminosae, Lythraceae, Moraceae, Loganiaceae, e Rhamnaceae. Estruturalmente, são compostos heterocíclicos muito similares aos flavonoides (Figura 10). São comumente encontradas na manga, sendo as principais substâncias a mangostina e a mangiferina (CAROCHO; FERREIRA, 2013).

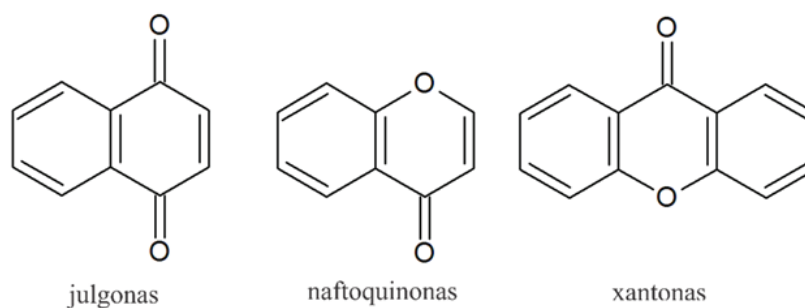


Figura 10 – Estrutura dos compostos fenólicos C6-C4 (julgonas e naftoquinonas) e C6-C1-C6 (xantonas).

Os membros da família dos estilbenos apresentam estrutura C6-C2-C6 (Figura 11) e são derivados da mesma rota metabólica dos flavonoides. Apesar de pequenos, estes compostos são amplamente distribuídos no reino vegetal. Em plantas superiores são conhecidos mais de 200 estilbenos na forma livre ou como agliconas. O mais importante é o resveratrol, que tem sido extensivamente estudado nos últimos anos devido ao seu potencial antitumoral (CAROCHO; FERREIRA, 2013). Nos vegetais, eles atuam como fungicidas (NACZK; SHAHIDI, 2004).

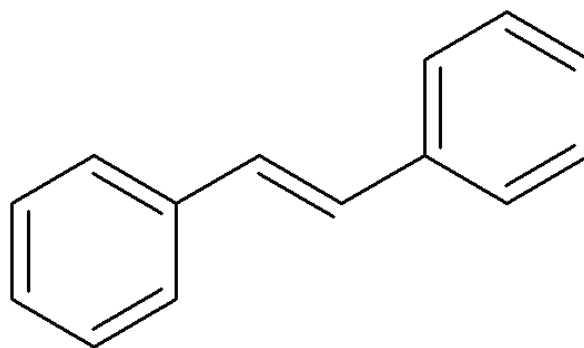


Figura 11 – Estrutura dos compostos fenólicos C6-C2-C6 (resveratrol).

Os fenólicos com estrutura C6-C3-C6 são representados pelas chalconas (Figura 12) e pelos flavonoides. As chalconas não apresentam o anel C heterocíclico e são intermediárias na formação de todos os flavonoides. Elas apresentam uma cadeia aberta com dois anéis aromáticos unidos por um sistema de carbonilas com três carbonos α - β insaturados. Muitas chalconas são amarelas e ocorrentes principalmente em flores, mas podem ser encontradas em alguns órgãos vegetais. Apesar de serem encontradas como agliconas, a maioria está na forma livre (NACZK; SHAHIDI, 2004).

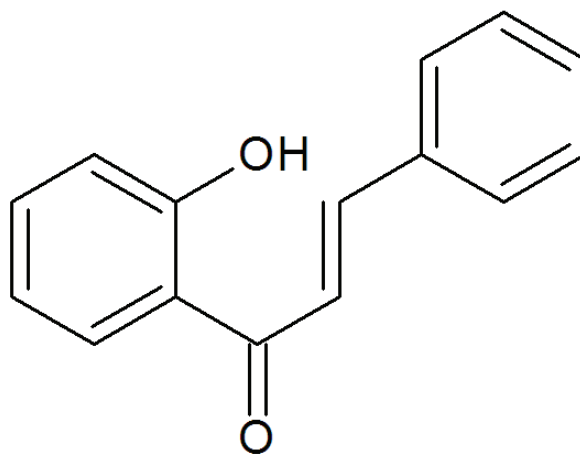


Figura 12 – Estrutura das chalconas.

Já os flavonoides são considerados o grupo mais importante dos fenólicos, com substâncias amplamente distribuídas nos vegetais. Eles são formados via condensação de fenilpropanoides (C6-C3) com a participação de três moléculas de malonil coenzima A, que leva a formação de chalconas que, posteriormente sofrem ciclização sob condições ácidas. Como produto, tem-se estruturas de difenilpropanoides (C6-C3-C6) (Figura 13) com diferentes níveis de oxidação no anel pirano central. Isso também se aplica aos estilbenos, mas nesse caso, após a introdução de um segundo grupo fenil, um átomo de carbono do fenilpropanoide é separado (SHAHIDI; NACZK, 2006; VALVERDE; JESÚS; GASPAR, 2000).

A maior parte destes compostos ocorre principalmente na forma conjugada com um ou mais resíduos de açúcar ligados ao grupo hidroxil - preferencialmente no C3 e raramente no C7 (RICE-EVANS; MILLER; PAGANGA, 1996) - embora também ocorra a ligação direta do açúcar no carbono aromático. Os açúcares associados podem ser mono, di ou oligossacarídeos (Figura 14). A glicose é a mais comum,

porém, podem ser encontradas galactose, raminose, xilose ou arabinose, bem como ácidos glucurônico e galacturônico. Associações com outros compostos como ácidos carboxílicos, aminas e lipídeos, e outros fenólicos também são comuns. A ocorrência de fenólicos na forma livre também é observada em tecidos vegetais. Porém, isso é menos comum, possivelmente devido ao potencial tóxico destas substâncias quando presentes na forma livre (BRAVO, 1998; GIADA, 2013).

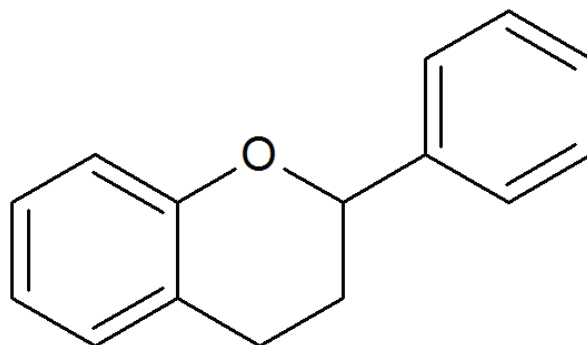


Figura 13 – Estrutura básica dos compostos fenólicos C6-C2-C6 (flavonoides).

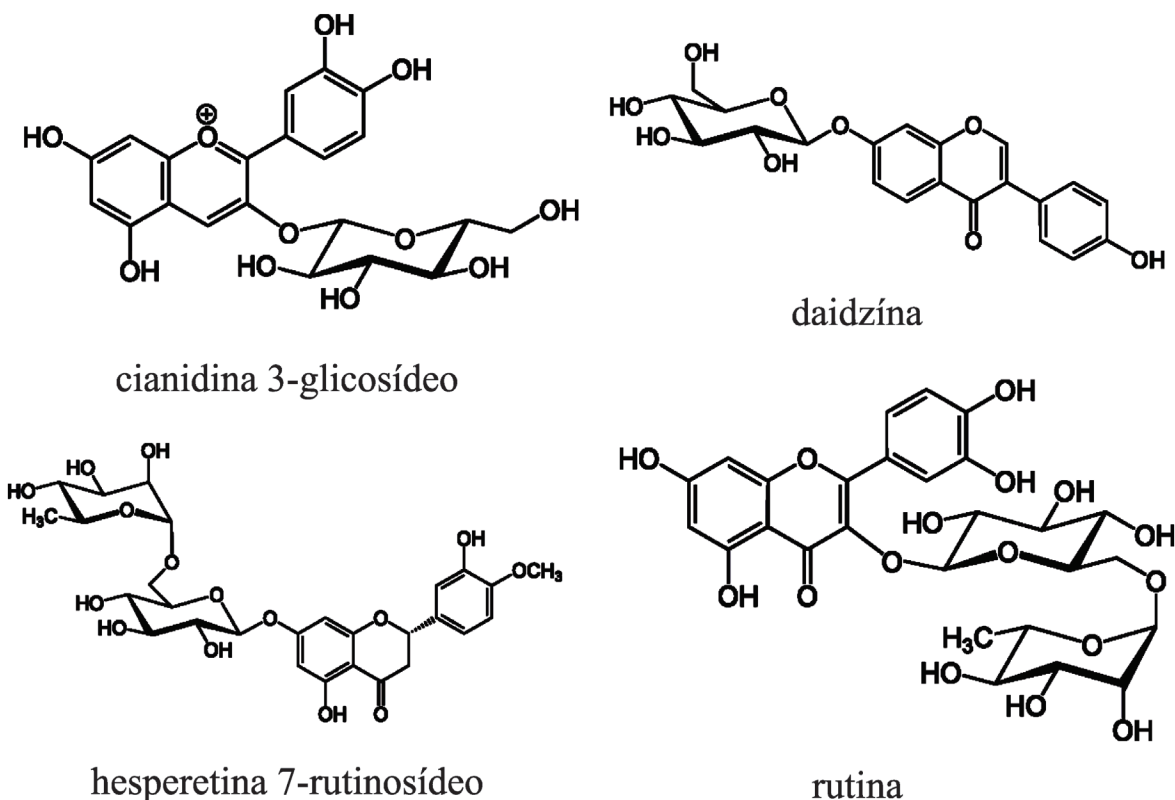


Figura 14 – Exemplo de estruturas de compostos fenólicos conjugados.

3 PRINCIPAIS CLASSES DE FENÓLICOS E ALIMENTOS FONTE

Nos últimos anos, muita atenção tem sido dada aos compostos fenólicos devido ao grande número de pesquisas que afirmam que o consumo regular e em quantidades adequadas de vegetais, frutas e bebidas ricos nestas substâncias está associado à prevenção de doenças crônicas não transmissíveis. Eles também desempenham papel importante sobre as características sensoriais do alimento, principalmente em relação ao sabor, promovendo amargor, dulçor, pungência e adstringência a alguns produtos. Alguns compostos fenólicos são intensamente amargos, como no caso da flavanona hesperidina, presentes em frutas cítricas. Porém, após a transformação química para as di-hidrochalconas correspondentes se tornam intensamente doces (2.000 vezes mais doce que a sacarose) e são utilizadas como adoçantes e realçadores de sabor pela indústria. O lúpulo também apresenta sabor amargo devido à presença de fenólicos, conferindo o sabor característico de cervejas, assim como a oleuropeína, que contribui em partes para o sabor amargo de azeitonas *in natura* (TOMAS-BARBERAN; ESPIN, 2001).

Entretanto, conhecer os teores desses compostos nos alimentos é um grande desafio para os profissionais das áreas de alimentos e saúde. Como esses compostos são utilizados pela planta no combate de radicais livres produzidos em resposta ao estresse, o perfil e a concentração de fenólicos nos vegetais são muito variáveis devido a fatores genéticos como gênero, espécie e cultivar/genótipo, e ambientais como maturação, idade da planta, estação do ano e localização geográfica, bem como radiação solar, temperatura e umidade relativa, manejo no cultivo, processamento e condições de estocagem (ACOSTA-MONTOYA et al., 2010; HARNLY et al., 2006; LEE; DOSSETT; FINN, 2012). Por outro lado, cada vez mais tem se tornado necessário os estudos sobre a composição de fenólicos em alimentos para que as pesquisas clínicas e principalmente epidemiológicas sejam mais consistentes ao relacionarem o consumo dos alimentos fontes dos diferentes compostos fenólicos com a prevenção das doenças crônicas não transmissíveis.

Portanto, sabendo-se da importância de se conhecer a composição de fenólicos em alimentos para a melhor compreensão das suas propriedades nutricionais e sensoriais, são apresentadas a seguir algumas considerações sobre as principais

classes encontradas em alimentos (flavonoides, ácidos fenólicos, taninos e estilbenos) bem como as principais fontes dessas substâncias.

3.1 Flavonoides

Os fenólicos mais abundantes e diversos são os flavonoides, que são construídos sobre um esqueleto C6-C3-C6, no qual a ponte C3 entre os grupos fenil é usualmente ciclizada com oxigênio (Figura 15). O anel A é gerado a partir de uma molécula de resorcinol ou floroglucinol sintetizada a partir do metabolismo do acetato, e tem padrão de hidroxilação característico nas posições 5 e 7. O anel B é oriundo do metabolismo do chiquimato. Baseado nas variações do anel C, são formadas as subclasses de flavonoides sendo seis as principais: flavonas, flavonóis, flavanóis, flavanonas, isoflavonas e antocianidinas (BRAVO, 1998; ROSS; KASUM, 2002).

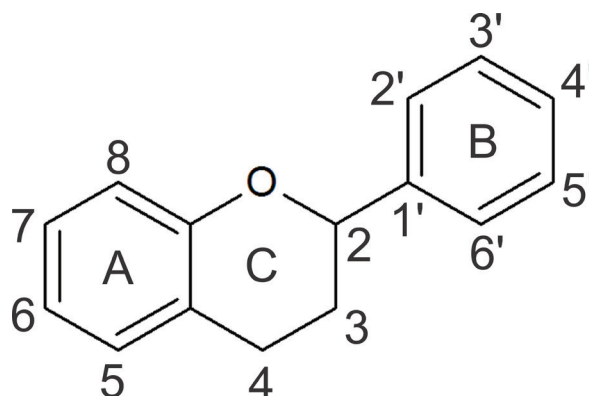


Figura 15 – Estrutura genérica dos flavonoides.

Nos vegetais, eles são relativamente resistentes ao calor, oxigênio, desidratação e níveis moderados de acidez, porém eles podem ser modificados pela luz. A fotoestabilidade da molécula de flavonoides depende da natureza do grupo hidroxil anexo ao anel C no carbono 3. A ausência de glicosilação deste grupo resulta em alta fotoestabilidade da molécula (AHERNE; O'BRIEN, 2002).

Eles se acumulam principalmente na epiderme de folhas e nas cascas dos frutos e estão envolvidos na proteção aos raios UV, pigmentação, resistência a patógenos e estimula à fixação de nitrogênio. Açúcares, na forma de glicosídeos, são normalmente unidos aos flavonoides o que aumenta a solubilidade em água juntamente com a

presença de hidroxilas. Por outro lado, a presença de outros grupos substituintes como metil e isopentil aumenta as propriedades lipofílicas dos flavonoides (CAROCHO; FERREIRA, 2013).

Em relação às propriedades antioxidantes, sabe-se que a estrutura do composto está diretamente relacionada à capacidade de eliminação de radicais livres e quelação de íons metálicos. Nos compostos fenólicos, em geral, pode-se dizer que quanto maior o número de hidroxilas na molécula, maior a atividade antioxidante da substância. Entretanto, nos flavonoides, esta relação estrutura-atividade é mais complicada devido à relativa complexidade de suas moléculas (BALASUNDRAM; SUDRAM; SAMMAN, 2006).

Neste caso, as características estruturais dos anéis A, B e C requeridas para o flavonoide desempenhar a atividade antioxidante são: um grupo hidroxil no carbono 3, uma dupla ligação entre os carbonos 2 e 3, um grupo carbonil na posição 4 e a poli-hidroxilação dos anéis aromáticos A e B (RICE-EVANS; MILLER; PAGANGA, 1996).

A atividade antioxidante é responsável pelo efeito protetor desempenhado pelos flavonoides no organismo, auxiliando assim na prevenção de diversas doenças como câncer e doenças cardiovasculares. Ressalta-se, portanto a importância de uma dieta equilibrada e rica nestas substâncias.

3.1.2 Principais subclasses de flavonoides em alimentos

3.1.2.1 Flavonóis

Dentre as subclasses dos flavonoides, os flavonóis se destacam como a mais ocorrente nos vegetais, juntamente com as flavonas. As principais substâncias pertencentes a esta classe são a miricetina, o kaempferol, a quercetina e a isoramnetina (Figura 16) e suas formas glicosiladas além da fisetina e rutina (CAROCHO; FERREIRA, 2013).

Elas estão presentes em uma variedade de alimentos, incluindo frutas, vegetais, castanhas e bebidas, sendo que a quantidade estimada de consumo de flavonóis em países ocidentais está entre 20 e 50 mg. A Tabela 1 apresenta alguns alimentos fonte de flavonóis e suas respectivas concentrações.

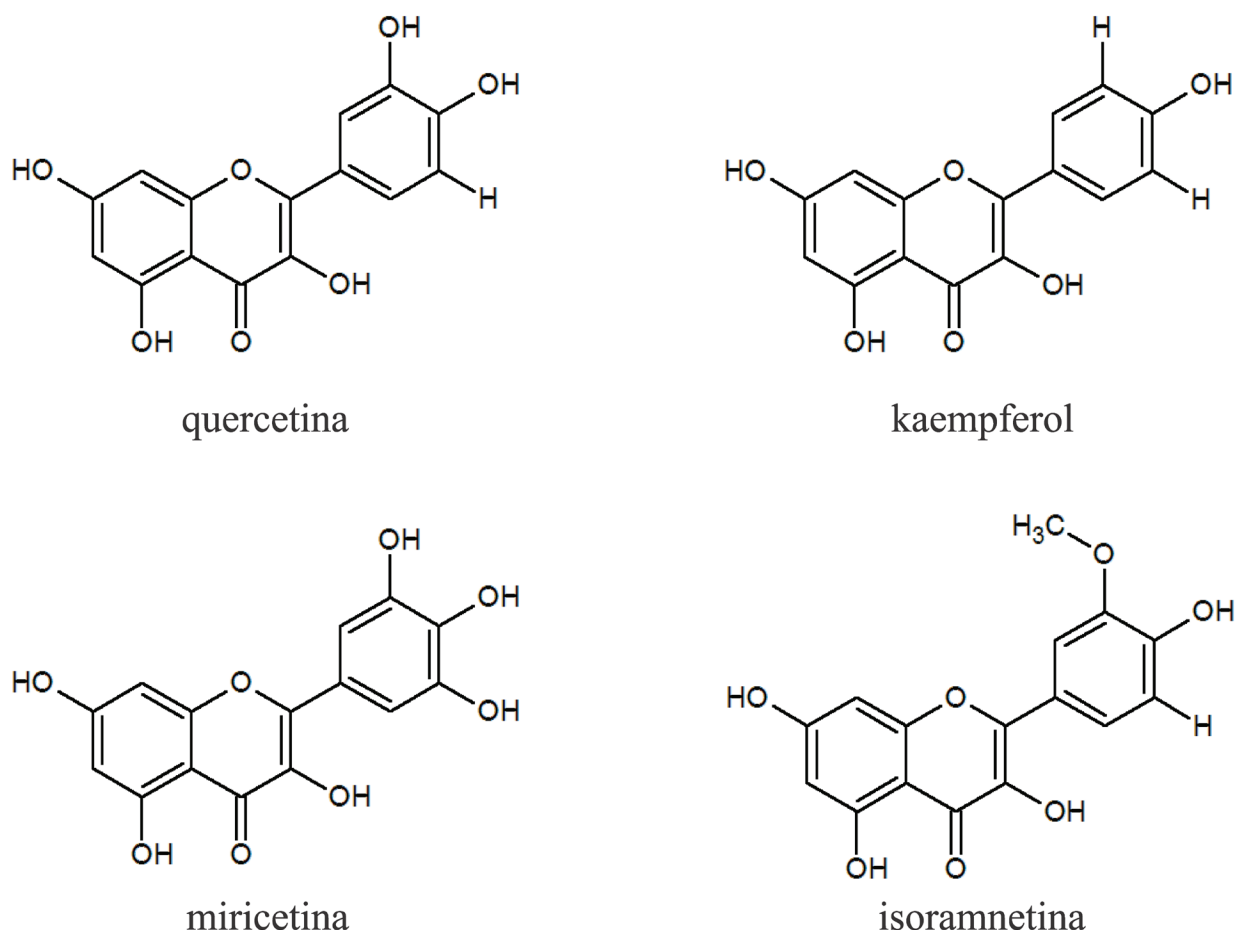


Figura 16 – Principais substâncias pertencentes à classe dos flavonóis.

Tabela 1 – Alimentos fonte de flavonóis e suas respectivas concentrações.

Substância	Alimento	Concentração (mg.100g ⁻¹)	Referência
Isoramnetina	Amêndoa	3,330	Bolling et al. (2010)
	Artemísia	5,000	Justesen e Knuthsen (2001)
	Aspargo	11,250	Fuentes-Alventosa et al. (2007)
	Cebolinha	5,000	Justesen e Knuthsen (2001)
	Dill	43,500	Justesen e Knuthsen (2001)
Kaempferol	Chia	24,360	Ayerza e Coates (2009)
	Couve	21,100	Hertog et al. (1992)
	Dill	20,000	Justesen e Knuthsen (2001)
	Ginkgo	75,600	Zheng e Wang (2001)
	Rúcula	72,450	Arabbi et al. (2004)

Continua...

Tabela 1 – Continuação...

Substância	Alimento	Concentração (mg.100g ⁻¹)	Referência
Miricetina	Amora (suco)	20,850	Bermudez-Soto e Tomás-Barberán (2004)
	Batata doce roxa	15,587	Chu et al. (2000)
	Cajú	28,640	Michodjehoun-Mestres et al. (2009)
	Chá verde (folha desidratada)	13,100	Toyoda et al. (1997)
	Salsa	21,600	Arai et al. (2000)
Quercetina	Arônia	68,170	Bermudez-Soto e Tomás-Barberán (2004)
	Dill	79,000	Justesen e Knuthsen (2001)
	Levístico	170,000	Justesen e Knuthsen (2001)
	Maçã	82,000	Burda et al. (1990)
	Sabugueiro	108,160	Bermudez-Soto e Tomás-Barberán (2004)
Rutina	Ameixa	7,700	Kim et al. (2003)
	Aspargo	39,820	Fuentes-Alventosa et al. (2007)
	Funcho	255,000	Faudale et al. (2008)
	Ginkgo	22,400	Zheng e Wang (2001)
	Vinho tinto	9,980	Goldberg et al. (1996)

3.1.2.2 Flavonas

As flavonas são estruturalmente relacionadas aos flavonóis e também são consideradas uma das principais classes de flavonoides. Elas estão presentes nos vegetais geralmente como 7-O-glicosídeos, embora outras substituições podem ser encontradas. Esses compostos derivam diretamente das flavanonas por captação de dois átomos de hidrogênio e introdução de ligações duplas entre os carbonos 2 e 3. As substâncias mais comuns encontradas em alimentos são a apigenina e a luteolina (Figura 17) (CAROCHO; FERREIRA, 2013).

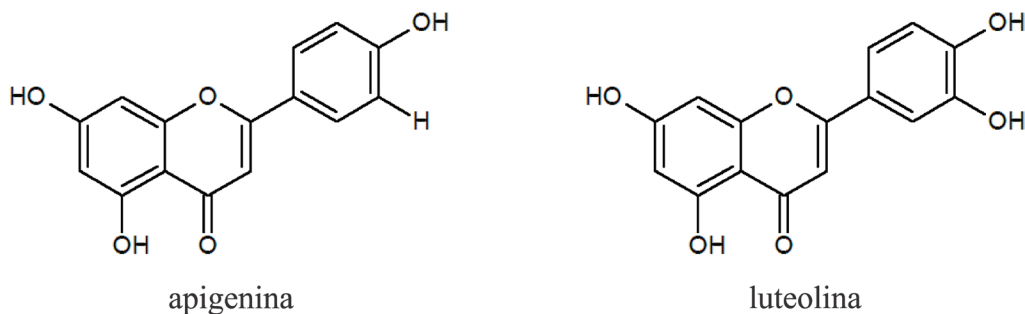


Figura 17 – Estrutura das principais substâncias pertencentes à classe das flavonas.

Nos vegetais, elas desempenham ação protetora e de comunicação, protegendo contra a radiação UV e interagindo com microrganismos, insetos e outras plantas. Alguns alimentos fonte desta classe de fenólicos são as ervas e temperos e em chás, conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 – Alimentos fonte de flavonas e suas respectivas concentrações.

Substância	Alimento	Concentração (mg.100g ⁻¹)	Referência
Apigenina	Aipo	9,000	Crozier et al. (1997)
	Chá de nêspera japonesa	11,700	Toyoda et al. (1997)
	Hortelã-pimenta	14,650	Areias et al. (2001)
	Menta	58,500	Justesen e Knuthsen (2001)
	Salsa	570,000	Justesen e Knuthsen (2001)
Luteolina	Hortelã-pimenta	85,575	Areias et al. (2001)
	Menta	28,500	Justesen e Knuthsen (2001)
	Orégano mexicano	25,100	Zheng and Wang (2001)
	Sálvia	33,400	Justesen e Knuthsen (2001)
	Tomilho	42,250	Justesen e Knuthsen (2001)

3.1.2.3 Flavanóis

Outra classe bastante ocorrente nos alimentos é a dos flavanóis ou flavan-3-óis, que incluem catequina, epicatequina, teaflavina e seus ésteres de ácido gálico (Figura 18). Os flavanóis são a classe mais complexa de flavonoides porque incluem além de moléculas simples como a catequina, estruturas polimerizadas como as proantocianidinas, também denominadas taninos condensados. Diferentemente de outras subclasses, os flavanóis não apresentam estrutura plana devido à saturação do elemento C3 no anel C. Nos vegetais, elas atuam na proteção contra microrganismos, insetos e herbívoros. Elas também apresentam capacidade de quelar metais, conferindo resistência aos tecidos vegetais. Nos alimentos, são responsáveis pela adstringência, amargor, acidez, viscosidade salivar, aroma e formação de cor (CAROCHO; FERREIRA, 2013).

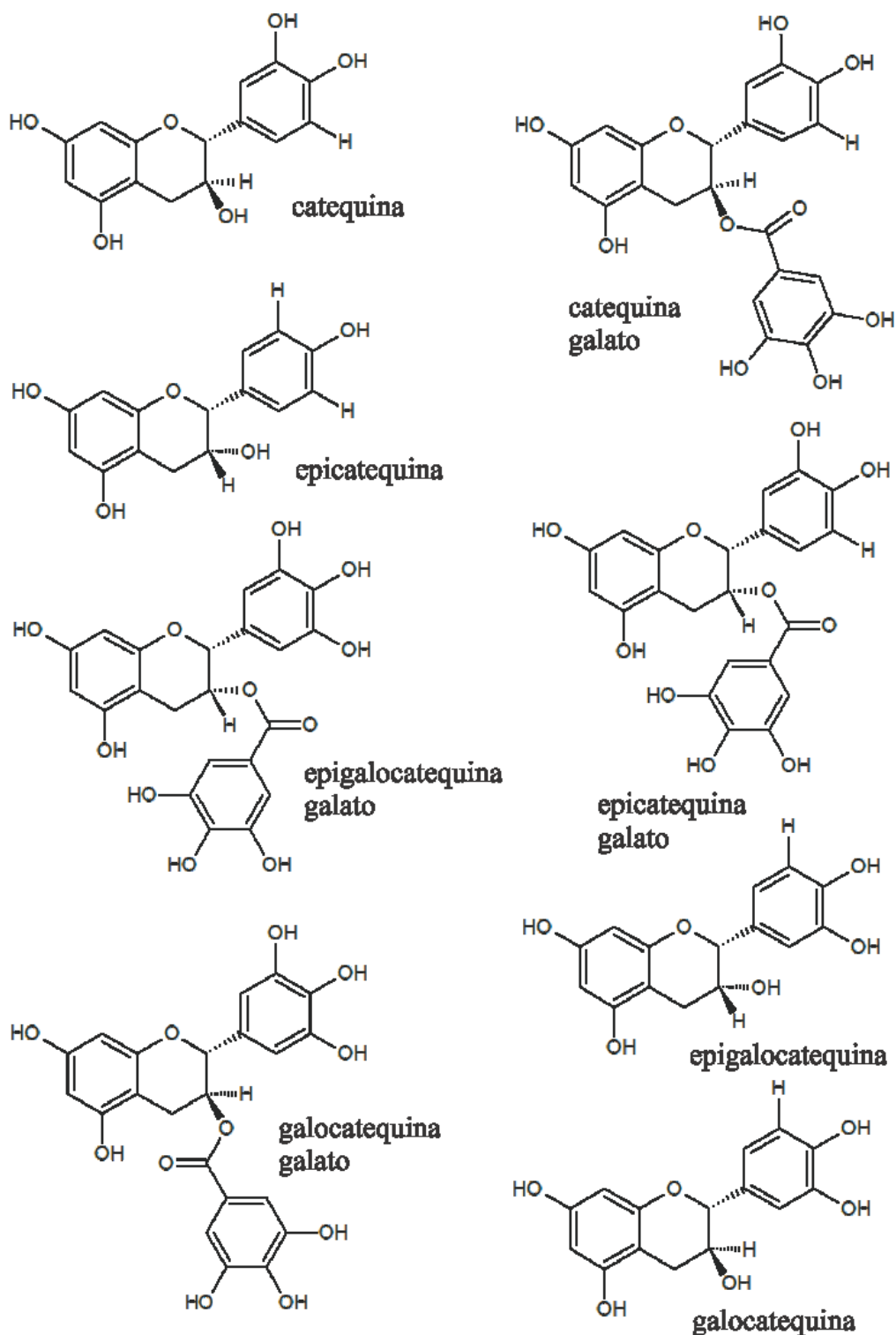


Figura 18 – Estrutura básica dos flavanóis e grupos substituintes.

Estas substâncias estão presentes em uma ampla variedade de vegetais em baixas concentrações. Porém, conforme apresentado na Tabela 2, altas concentrações são observadas em chás produzidos por folhas de *Camellia sinensis*. Geralmente estes chás estão divididos em três tipos, de acordo com o processamento submetido: chá verde (não fermentado), chá *oolong* (semifermentado) e chá preto (fermentado). Nos chás fermentados, destaca-se a presença das teaflavinas, que são formadas pela oxidação e polimerização das catequinas durante a fermentação. Estas substâncias contribuem fortemente para as propriedades de cor, sabor e adstringência desses produtos (DAMODARAN; PARKIN; FENNEMA, 2010).

Os flavanóis, principalmente a catequina, também estão presentes em concentrações expressivas em frutas vermelhas como mirtilo, amora e uva roxa e em sementes de cacau (Tabela 3).

Tabela 3 – Alimentos fonte de flavanóis e suas respectivas concentrações.

Substância	Alimento	Concentração (mg.100g ⁻¹)	Referência
Catequina e seus ésteres de ácido gálico	Mirtilo	387,480	Selleppan et al. (2002)
	Amora	312,860	Selleppan et al. (2002)
	Chá preto (folha desidratada)	267,500	Ding et al. (1992); Kuhr e Enghardt (1991)
	Uva roxa	244,000	Fuleki e Silva (1997)
	Cacau (semente)	173,500	Niemenak et al. (2008)
Epicatequina e seus ésteres de ácido gálico	Chá verde (folha desidratada)	5165,000	Kuhr e Enghardt (1991)
	Cacau (semente)	4464,400	Niemenak et al. (2008)
	Chá oolong (folha desidratada)	1920,000	Kuhr e Enghardt (1991)
	Chá preto (folha desidratada)	1556,000	Kuhr e Enghardt (1991)
	Chá ban-cha (folha desidratada)	556,200	Matsubara e Rodriguez-Amaya (2006)
Teaflavina e seus ésteres de ácido gálico	Chá preto (folha desidratada)	1075,000	Matsubara e Rodriguez-Amaya (2006)
	Chá oolong (folha desidratada)	164,500	Kuhr e Enghardt (1991)

3.1.2.4 Antocianidinas

As antocianidinas e suas formas glicosiladas (antocianinas) são ocorrentes em grandes quantidades em frutas e flores, mas também em caules e raízes, principalmente na forma glicosilada. Essas moléculas são responsáveis pela pigmentação vermelha, azul e roxa das plantas. Elas também exercem proteção contra o excesso de luz e atraem polinizadores (CAROCHO; FERREIRA, 2013).

A estrutura básica desta classe bem como as principais substâncias encontradas em alimentos são ilustradas na Figura 19.

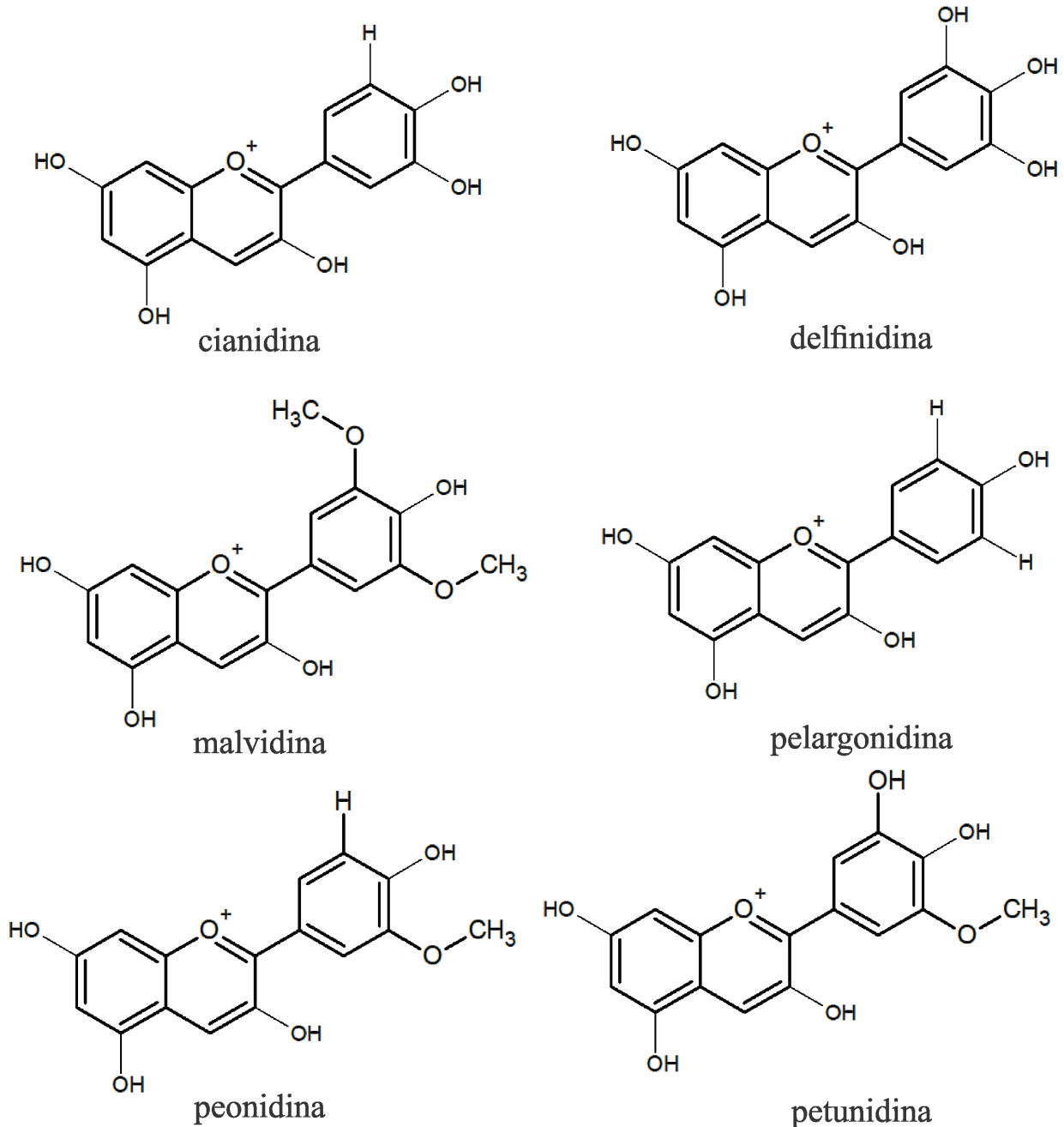


Figura 19 – Estrutura básica das antocianidinas e grupos substituintes.

A cianidina e suas formas glicosiladas são as substâncias mais ocorrentes e estão presentes em altas concentrações em frutos como figo, cacau, sabugueiro,

arônia e cereja. Em menor número e em concentrações inferiores são encontradas delfinidina, malvidina, pelargonidina, peonidina e petunidina, principalmente em frutas vermelhas como amora, groselha, mirtilo, uva roxa, framboesa, morango, açai, oxicoco e cereja (Tabela 4).

Tabela 4 – Alimentos fonte de antocianidinas e suas respectivas concentrações.

Substância	Alimento	Concentração (mg.100g ⁻¹)	Referência
Cianidina e formas glicosiladas	Figo	783,200	Duenas et al. (2008)
	Cacau (semente)	503,100	Niemenak et al. (2008)
	Sabugueiro (suco)	411,400	Bermudez-Soto e Tomás-Barberán (2004)
	Arônia (suco)	231,610	Bermudez-Soto e Tomás-Barberán (2004)
	Cereja	211,400	Gao e Mazza (1995)
Delfinidina e formas glicosiladas	Amora (suco)	201,280	Bermudez-Soto e Tomás-Barberán (2004)
	Groselha	157,580	Bakowska-Barczak e Kolodziejczyk (2011)
	Mirtilo	97,310	Cho et al. (2004)
	Uva roxa	66,000	Abe et al. (2007)
	Framboesa	18,740	Zheng e Wang (2003)
Malvidina e formas glicosiladas	Uva roxa	75,000	Abe et al. (2007)
	Mirtilo	71,000	Cho et al. (2004)
	Vinho tinto	18,250	Dugo et al. (2004)
	Framboesa	15,010	Zheng e Wang (2003)
	Brócolis	6,000	Harnly et al. (2006)
Pelargonidina e formas glicosiladas	Morango	68,155	Garcia-Viguera et al. (1998)
	Figo	35,200	Dueñas et al. (2008)
	Radicchio	25,000	Harnly et al. (2006)
	Framboesa	8,770	Ancos et al. (1999)
	Açai	7,440	Del-Pozo Insfran et al. (2004)
Peonidina e formas glicosiladas	Oxicoco	36,800	Harnly et al. (2006)
	Mirtilo	33,580	Cho et al. (2004)
	Cajú	33,400	Michodjehoun-Mestres et al. (2009)
	Uva roxa	29,000	Abe et al. (2007)
	Cereja	15,800	Gao e Mazza (1995)
Petunidina e formas glicosiladas	Mirtilo	76,640	Cho et al. (2004)
	Maçã	29,600	Harnly et al. (2006)
	Framboesa	14,300	Zheng e Wang (2003)
	Groselha	6,840	Bakowska-Barczak e Kolodziejczyk (2011)
	Vinho tinto	6,200	Cho et al. (2004)

3.1.2.5 Isoflavonas

As isoflavonas, também conhecidas como fitoestrógenos devido a sua atividade fitoestrogênica, diferem das outras subclasses de flavonoides por apresentarem o anel B ligado ao carbono C3 ao invés do carbono C2 (Figura 20) (CAROCHO; FERREIRA, 2013).

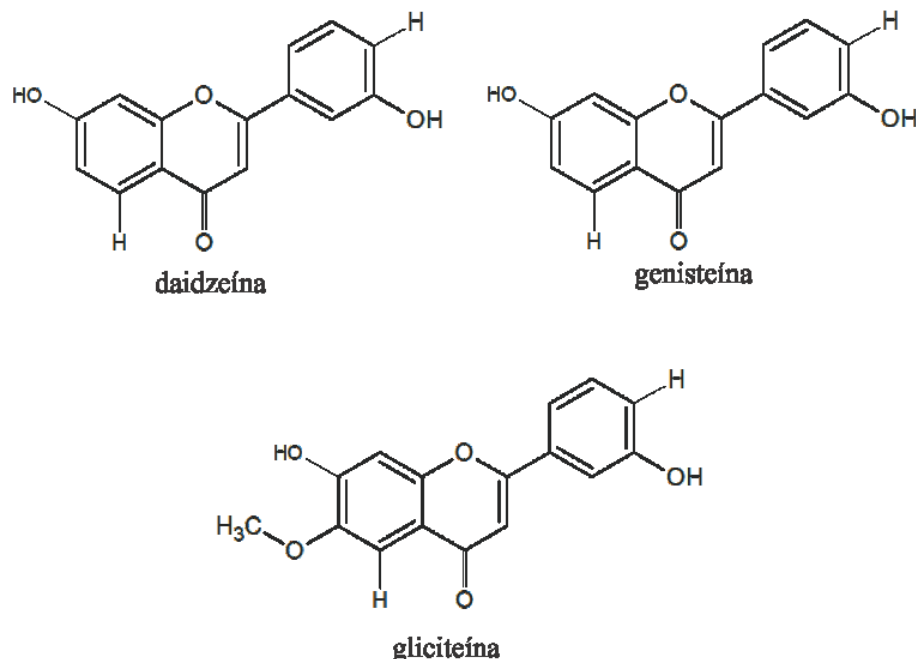


Figura 20 – Estrutura básica das isoflavonas e grupos substituintes.

Apesar de sua ocorrência em um número limitado de alimentos, basicamente em leguminosas, se apresentam em altas concentrações, principalmente na soja e seus derivados (farinha, extrato e isolado proteico por exemplo) (Tabela 5).

Tabela 5 – Alimentos fonte de isoflavonas e suas respectivas concentrações.

Substância	Alimento	Concentração (mg.100g ⁻¹)	Referência
Daidzeína e formas glicosiladas	Kinako	82,330	Arai et al. (2000)
	Farinha de soja	81,210	Park et al. (2002)
	Soja, grão	73,800	Antonelli et al. (2005)
	Isolado proteico de soja	40,733	Park et al. (2002)
	Proteína texturizada de soja	37,530	Coward et al. (1998)

Continua...

Tabela 5 – Continuação...

Substância	Alimento	Concentração (mg.100g ⁻¹)	Referência
Genisteína e formas glicosiladas	Soja, grão	166,200	Carrão-Panizzi et al. (2003)
	Kinako	130,600	Bakowska-Barczak e Kolodziejczyk (2011)
	Farinha de soja	105,193	Park et al. (2002)
	Isolado proteico de soja	74,100	Park et al. (2002)
	Tofu	55,670	Arai et al. (2000)
Gliciteína e formas glicosiladas	Farinha de soja	15,533	Park et al. (2002)
	Isolado proteico de soja	9,530	Park et al. (2002)
	Soja, grão	8,350	Rossi et al. (2004)
	Ervilha	6,700	Antonelli et al. (2005)
	Proteína texturizada de soja	6,490	Coward et al. (1998)

3.1.2.6 Flavanonas

As flavanonas são consideradas uma subclasse minoritária de flavonoides devido a sua ocorrência limitada, basicamente em frutas cítricas. Elas são caracterizadas pela ausência de ligações duplas e um centro quiral no anel C (Figura 21). Chalconas são usualmente incorporadas nesta subclasse devido a sua similaridade com as flavanonas. Elas podem ser convertidas em chalconas em meio alcalino e vice-versa em meio ácido (CAROCHO; FERREIRA, 2013).

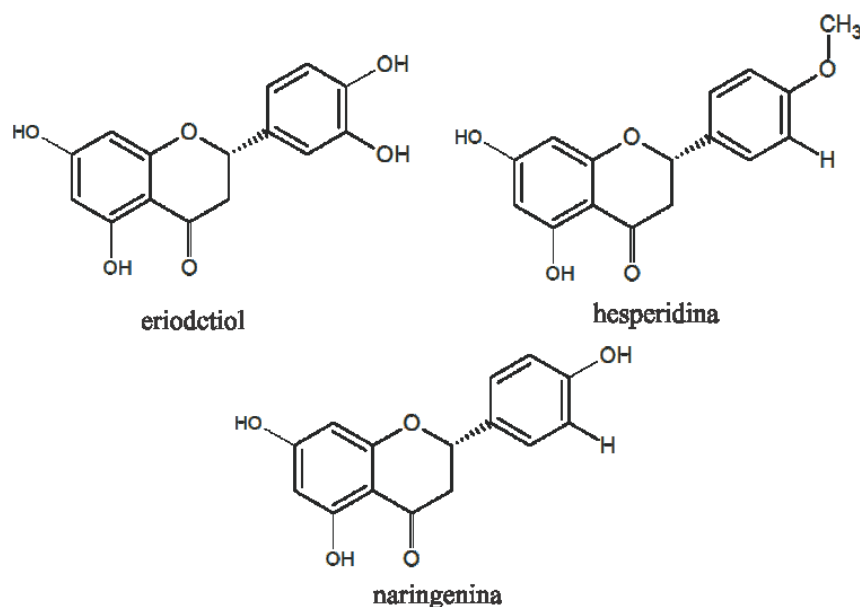


Figura 21 – Estrutura básica das flavanonas e grupos substituintes.

As substâncias mais representativas desta classe são a naringenina e a hesperitina e suas formas glicosiladas correspondentes, naringina e hesperidina, encontradas em concentrações elevadas em frutas cítricas e seus derivados. Alguns estudos indicam a presença delas no funcho, na uva e no vinho, porém em menores concentrações (Tabela 6).

Tabela 6 – Alimentos fonte de flavanonas e suas respectivas concentrações.

Substância	Alimento	Concentração (mg.100g ⁻¹)	Referência
Naringenina e formas glicosiladas	Alecrim	53,100	Zheng e Wang (2001)
	Toranja	26,500	Harnly et al. (2006)
	Uva roxa, suco	11,600	Belajová e Suhaj (2004)
	Vinho tinto	5,350	Achilli et al. (1993)
	Tomate	4,550	Raffo et al. (2002)
Hesperidina e formas glicosiladas	Laranja, suco	439,250	Moura e Sylos (2008)
	Tangor murcott, suco	136,333	Moura e Sylos (2008)
	Limão, suco	97,520	Achilli et al. (1993)
	Hortelã-pimenta	88,700	Areias et al. (2001)
	Tangerina, suco	15,971	Llanes et al. (2007)
Eriodictiol	Hortelã-pimenta	252,828	Areias et al. (2001)
	Toranja, suco	0,160	Mullen et al. (2007)

3.2 Ácidos fenólicos

Os ácidos fenólicos são conhecidos pelo papel fundamental que desempenham sobre a estabilidade estrutural dos vegetais em virtude da sua composição química permitir a formação de uma variedade de ligações cruzadas de ésteres e éteres. Eles estão envolvidos ainda na formação de ligninas e de polímeros presentes na parede celular das plantas. Portanto, estes fenólicos são compostos presentes em abundância na natureza, seja no sistema vascular ou em tecidos estruturais das plantas. Logo, sementes, cascas, caules e folhas são fontes ricas em ácidos fenólicos (MORTON et al., 2000).

Duas classes de ácidos fenólicos podem ser distinguidas: derivativos do ácido benzoico (ácidos hidroxibenzoicos) e derivativos do ácido cinâmico (ácidos hidroxicinâmicos).

3.2.1 Ácidos hidroxibenzoicos

Na natureza, os ácidos hidroxibenzoicos estão presentes, na maioria das vezes, na forma de estruturas complexas como ligninas e taninos hidrolisáveis. Eles também são encontrados na forma de ácidos orgânicos e glicosídeos (NACZK; SHAHIDI, 2004) sendo as principais substâncias desta classe os ácidos elágico, gálico, p-hidroxibenzoico, protocatequínico, siríngico e vanílico (Figura 22).

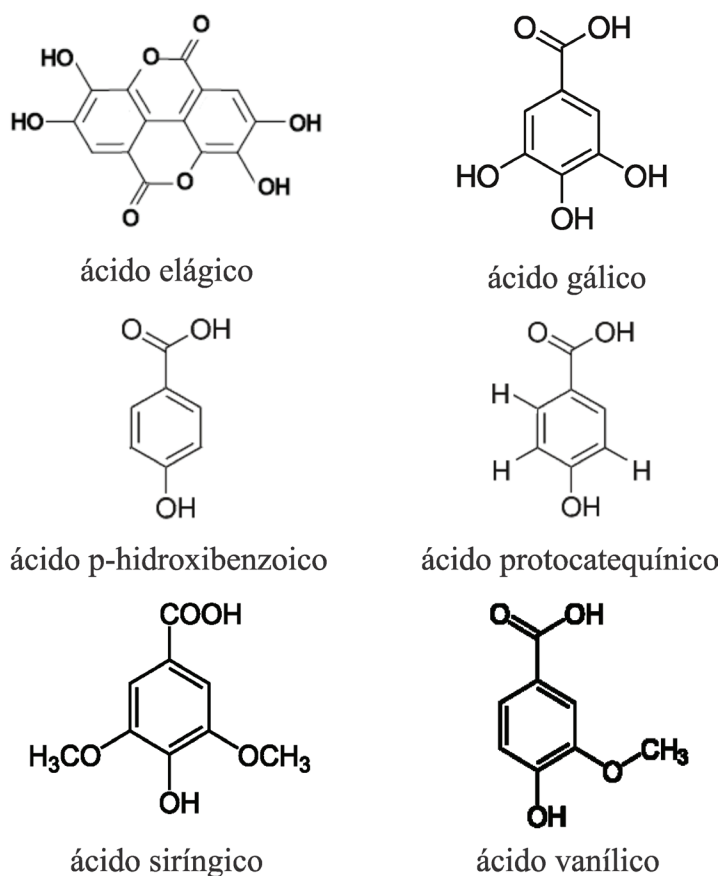


Figura 22 – Estrutura das substâncias pertencentes à classe dos ácidos hidroxibenzoicos.

Nos alimentos, o teor destes compostos é geralmente muito baixo, com exceção de algumas frutas vermelhas e seus derivados (Tabela 7). Portanto, devido à baixa ocorrência nos alimentos, tanto na forma livre como esterificada, este grupo de fenólicos não é de grande interesse nutricional e poucos estudos procuram avaliar a ocorrência nos alimentos e propriedades funcionais destas substâncias (MANACH et al., 2004).

Tabela 7 – Alimentos fonte de ácidos hidroxibenzoicos e suas respectivas concentrações.

Substância	Alimento	Concentração (mg.100g ⁻¹)	Referência
Ácido elágico	Framboesa	323,500	Bobinaité et al. (2012)
	Araça	63,404	Gonçalves et al. (2010)
	Camu-camu	45,080	Gonçalves et al. (2010)
	Amora	33,810	Selleppan et al. (2002)
	Mirtilo	6,650	Selleppan et al. (2002)
Ácido gálico	Chá preto (folha desidratada)	385,000	Ding et al. (1992); Kuhr e Engelhardt (1991)
	Mirtilo	258,900	Selleppan et al. (2002)
	Chá oolong (folha desidratada)	200,000	Kuhr e Engelhardt (1991)
	Chá verde (folha desidratada)	90,000	Kuhr e Engelhardt (1991)
	Vinho tinto	48,090	Achilli et al. (1993)
Ácido p-hidroxibenzoico	Açaí	8,050	Del-Pozo Insfran et al. (2004)
	Cenoura	5,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Mel	2,710	Bonvehí et al. (2001)
	Vinho tinto	2,000	Ghiselli et al. (1998)
	Soja, grão	1,500	Matilla e Hellstrom (2007)
Ácido protocatequínico	Vinho tinto	8,800	Ghiselli et al. (1998)
	Vinho branco	1,420	Achilli et al. (1993)
	Açaí	6,440	Del-Pozo Insfran et al. (2004)
	Alface	1,500	Matilla e Hellstrom (2007)
	Mel	1,960	Bonvehí et al. (2001)
Ácido siríngico	Soja, grão	25,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Vinho tinto	2,520	Achilli et al. (1993)
	Mel	2,510	Bonvehí et al. (2001)
	Manjerição	0,940	Matilla e Hellstrom (2007)
	Pastinaca	0,760	Matilla e Hellstrom (2007)
Ácido vanílico	Vinho tinto	13,310	Achilli et al. (1993)
	Soja, grão	10,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Oxicoco	4,930	Zheng e Wang (2003)
	Orégano mexicano	3,590	Zheng e Wang (2001)
	Açaí	3,320	Del-Pozo Insfran et al. (2004)

3.2.2 Ácidos hidroxicinâmicos

Os ácidos hidroxicinâmicos são fenólicos caracterizados por sua estrutura C6-C3. Estes compostos são abundantes nos vegetais e desempenham funções estruturais e de defesa (CARTEA et al., 2011). Nos alimentos, eles são mais comuns do que os ácidos hidroxibenzoicos e compreendem principalmente os ácidos p-cumárico, cafeico, ferúlico e sinápico (Figura 23).

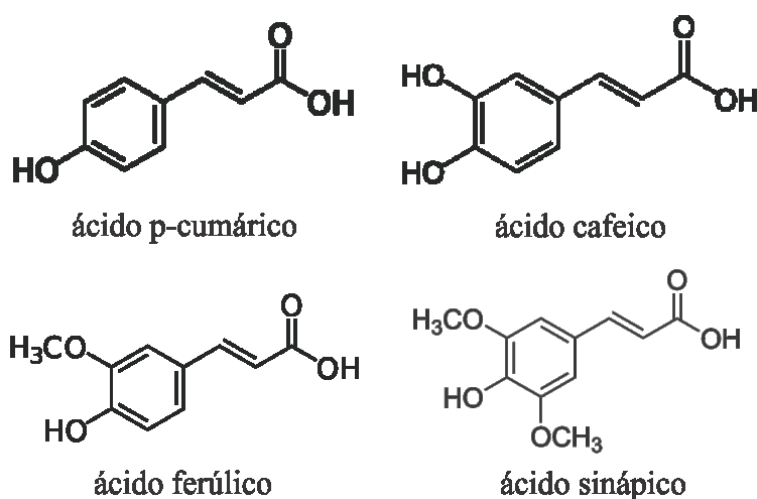


Figura 23 – Estrutura das substâncias pertencentes à classe dos ácidos hidroxicinâmicos.

Estes ácidos são raramente encontrados na forma livre, exceto em alimentos processados que passam por congelamento, esterilização ou fermentação. As formas conjugadas são normalmente derivados glicosilados ou ésteres de ácidos quínico, chiquímico ou tartárico (MANACH et al., 2004). A combinação mais importante destes ácidos ocorre com o ácido cafeico, o qual, associado ao ácido quínico, origina o ácido clorogênico (Figura 24) (SOARES, 2002).

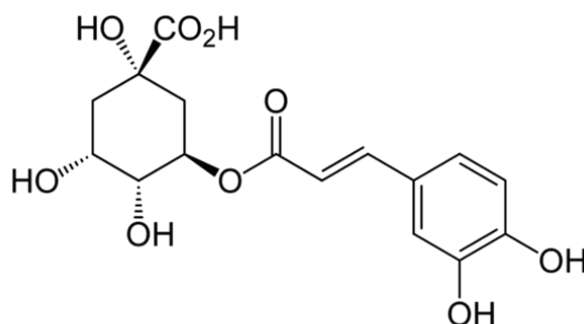


Figura 24 – Estrutura do ácido clorogênico formado da associação dos ácidos cafeico e quínico.

Nos alimentos, são encontrados em bebidas como café e vinho tinto e também em frutos vermelhos, folhas, raízes e sementes. Alguns dados da concentração destas substâncias nos alimentos são mostrados na Tabela 8.

Tabela 8 – Alimentos fonte de ácidos hidroxicinâmicos e suas respectivas concentrações.

Substância	Alimento	Concentração (mg.100g ⁻¹)	Referência
Ácido cafêico	Alface	49,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Ginkgo	39,800	Zheng e Wang (2001)
	Chia	28,135	Ayerza e Coates (2009)
	Cenoura	26,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Manjerição	23,000	Matilla e Hellstrom (2007)
Ácido cumárico	Amendoim	77,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Mel	29,000	Bonvehí et al. (2001)
	Arroz	15,200	Zhou et al. (2004)
	Vinho tinto	13,900	Ghiselli et al. (1998)
	Soja, grão	12,000	Matilla e Hellstrom (2007)
Ácido clorogênico	Café expresso	403,441	Niseteo et al. (2012)
	Ameixa	215,400	Kim et al. (2003)
	Funcho	210,500	Faudale et al. (2008)
	Cereja	196,000	Chaovanalikit e Wrolstad (2008)
	Framboesa	64,590	Zheng e Wang (2003)
Ácido ferúlico	Beterraba	39,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Arroz	36,200	Zhou et al. (2004)
	Açaí	21,200	Del-Pozo Insfran et al. (2004)
	Mirtilo	16,970	Selleppan et al. (2002)
	Soja, grão	12,000	Matilla e Hellstrom (2007)
Ácido sinápico	Repolho roxo	22,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Amendoim	14,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Soja, grão	12,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Brócolis	8,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Repolho chinês	5,200	Matilla e Hellstrom (2007)

3.3 Taninos

Os taninos compreendem uma variedade de fenólicos hidrossolúveis oligoméricos e poliméricos, com peso molecular entre 500 e 3.000 Da, amplamente distribuídos nos vegetais. De acordo com a sua estrutura, eles são denominados condensados

(proantocianidinas) ou hidrolisáveis. Estes fenólicos se ligam muito bem aos grupos $-NH$ de peptídeos e proteínas impedindo sua hidrólise e digestão no estômago e por isso eles são conhecidos pelas suas propriedades antinutricionais. Eles também foram complexos com certos tipos de polissacarídeos, ácidos nucleicos e alcaloides. Nos vegetais eles protegem contra o ataque de microrganismos por serem inativadores de enzimas agressivas (NACZK; SHAHIDI, 2004). Em geral, estas substâncias são encontradas em altas concentrações em sementes como a amêndoa, bebidas como cerveja e vinho tinto e frutas vermelhas (ACHILLI et al., 1993; JAKOBEK et al., 2007).

3.3.1 Taninos condensados: proantocianidinas

As proantocianidinas são oligômeros ou polímeros de flavanóis (catequinas e epicatequinas), sendo estas unidades ligadas entre si nos carbonos C4-C8 (denominado ligação tipo β). A Figura 25 mostra as estruturas químicas dos dímeros mais comuns, B1 (epicatequina-(4 β -8)-epicatequina), B2 (epicatequina-(4 β -8)-epicatequina) e B3 (catequina-(4 α -8)-catequina), e o trímero C1 (epicatequina-(4 β -8)-epicatequina-(4 β -8)-epicatequina) (DAMODARAN; PARKIN; FENNEMA, 2010). O peso molecular destas substâncias variam de 500 a 2.800 Da ou mais (NACZK; SHAHIDI, 2004).

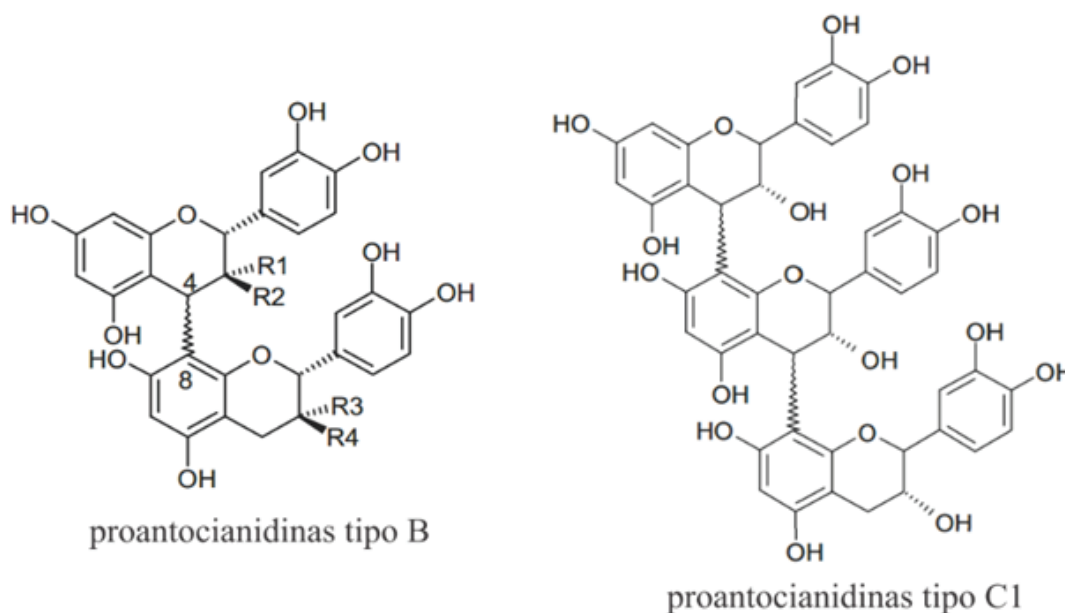


Figura 25 – Estrutura dos principais dímeros e trímeros de proantocianidinas. Dímero B1: R1 = R4 = OH, R2 = R3 = H; Dímero B2: R1 = R3 = OH, R2 = R4 = H.

Baseado nos padrões de hidroxilação dos anéis A e B, proantocianidinas podem ser divididas em procianidinas (polímeros de [epi] catequina), propelargonidinas (derivados da afzelequina) e prodelfinidinas (derivadas da [epi] galocatequina). Vale ressaltar, porém, que as tecnologias analíticas ainda não avançaram a ponto de quantificar separadamente os tipos de proantocianidinas bem como as ligações intermoleculares separadamente. Todavia, sistemas de detecção por espectrometria de massa, que tem sido muito empregados nas pesquisas, podem distinguir qualitativamente oligômeros de graus de polimerização variáveis além de ligações intermonoméricas (NACZK; SHAHIDI, 2004).

Nos alimentos, estas substâncias são as principais responsáveis pelo sabor adstringente sendo as procianidinas as mais ocorrentes. Ocasionalmente também são encontradas prodelfinidinas e propelargonidinas. Elas estão presentes em uma ampla variedade de alimentos e apresenta-se em concentrações elevadas na canela (8.108,200 mg.100g⁻¹), sorgo (3.965,400 mg.100g⁻¹), uva (semente) (3.532,300 mg.100g⁻¹) (GU et al., 2004), cacau (1.547,000 mg.100g⁻¹) e arônia (1.271,850 mg.100g⁻¹) (GU et al., 2004; HELLSTRÖM; TÖRRÖNEN; MATTILA, 2009).

3.3.2 Taninos hidrolisáveis

Este grupo de compostos tem como base o ácido gálico (taninos gálicos) e o ácido elágico (taninos elágicos) ligados a uma molécula de açúcar. Na maioria das vezes, estes se encontram na natureza sobre a forma de ésteres múltiplos com açúcares, principalmente a D-glucose formando estruturas complexas como é o caso da 1,2,3,4,6-penta-O-galoil-β-D-glucose (Figura 26). Esta molécula é a base da biossíntese dos taninos hidrolisáveis mais complexos como o ácido tânico encontrado em partes não comestíveis de plantas (GONÇALVES, 2007).

Nos alimentos a principal fonte são as frutas vermelhas como o morango (BUENDÍA et al., 2010) 3-rutinoside, and 3-malonyl glucoside. Devido ao sabor característico de adstringência que confere aos vegetais, frutas e seus derivados, eles desempenham papel importante nas características sensoriais dos alimentos (BAKKALBASI; MENTES; ARTIK, 2009). Apesar de estarem presentes nas plantas essencialmente nas partes não comestíveis como ramos e raízes, estes compostos podem ser introduzidos na dieta através de operações de processamento dos alimentos. Por exemplo, no caso do vinho durante o envelhecimento em barrica, onde os taninos da madeira migram para a bebida (GONÇALVES, 2007).

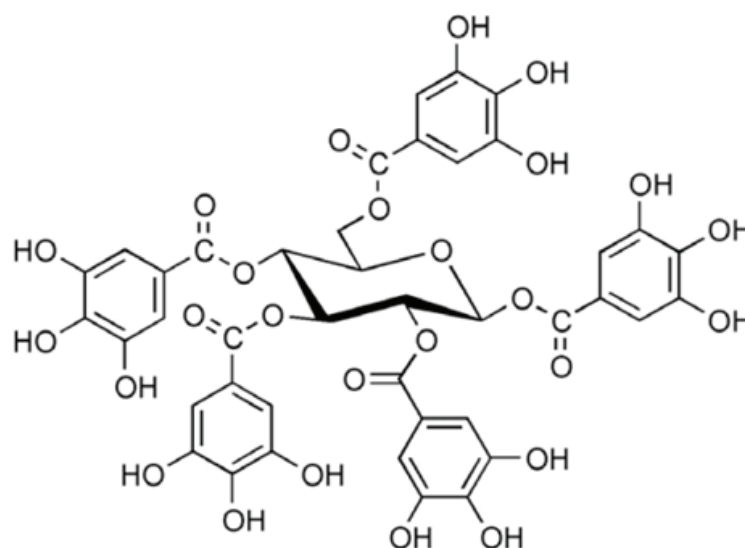


Figura 26 – Estrutura dos taninos hidrolisáveis.

3.4 Estilbenos

Os estilbenos são um grupo de fenólicos amplamente distribuídos entre os vegetais, apesar de sua presença na dieta ser ocasional. Suas moléculas se constituem de uma estrutura com 14 carbonos compostos de dois anéis fenólicos unidos por uma ponte de etileno, sendo o resveratrol (3,5,4'-*trans*-tri-hidroxiestilbeno) o composto mais relevante desta classe, encontrados tanto nas configurações *cis* e *trans* (Figura 27), ambas glicosiladas (ESPÍN; GARCÍA-CONESA; TOMÁS-BARBERÁN, 2007). Em menores concentrações são encontrados os polímeros denominados viniferinas (BURNS et al., 2002).

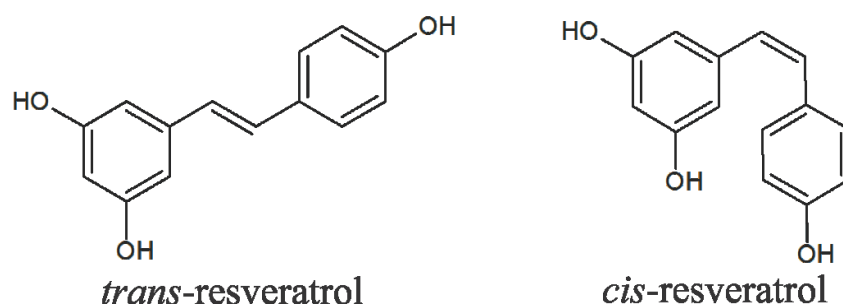


Figura 27 – Estrutura do resveratrol nas configurações *cis* e *trans*.

Nos vegetais, a síntese desses compostos é regulada por fatores como irradiação ultravioleta, estímulos químicos, injúrias mecânicas e ataque microbiano. Em razão disso, acredita-se que a principal função dos estilbenos é de atuar no sistema de defesa da planta como fitoalexinas, inibindo a ação microbiana. Inúmeros estudos examinam ainda os potenciais efeitos benéficos dessas substâncias sobre a saúde humana, que estão relacionados principalmente à prevenção de doenças cardiovasculares e câncer (CICHEWICZ; KOUZI, 2002).

Nos alimentos, ele estão presente nas uvas e derivados e no chocolate em quantidades muito variáveis. No vinho tinto, por exemplo, a concentração reportada para o resveratrol foi 10,550 mg.100g⁻¹ (GOLDBERG et al., 1996) enquanto que no suco de uva foi de apenas 0,041 mg.100g⁻¹ (SAUTTER et al., 2005).

3.5 Variações no perfil e concentração de compostos fenólicos em alimentos

De forma geral, observa-se considerável variação no conteúdo de fenólicos nos alimentos. Como esses compostos são utilizados pela planta no combate de radicais livres produzidos em resposta ao estresse e na proteção contra ataques de pragas e insetos, o perfil e a concentração de fenólicos nos vegetais variam devido a fatores genéticos como gênero, espécie e cultivar/genótipo, e ambientais como maturação, idade da planta, estação do ano e localização geográfica. Além disso, fatores como radiação solar, temperatura e umidade relativa, além do manejo no cultivo, processamento e condições de estocagem também contribuem para as diferenças observadas (ACOSTA-MONTOYA et al., 2010; HARNLY et al., 2006; LEE; DOSSETT; FINN, 2012).

Raffo et al. (2002) concluíram que não necessariamente os compostos bioativos aumentam durante o processo de amadurecimento. Segundo estes autores, as variações ao longo do amadurecimento dependem de diferentes rotas metabólicas e mecanismos de controle, que são específicos para cada substância. Enquanto as concentrações dos ácidos cafeico, clorogênico, ferúlico e p-cumárico e da quercetina diminuíram ao longo do amadurecimento de tomates da variedade Naomi, o que está associado a fatores externos como luz e temperatura e principalmente ao controle genético, ocorreu aumento nas concentrações de naringenina, que é um flavonoide cuja rota metabólica aumenta rapidamente nos primeiros estágios de maturação e que se acumula no interior da membrana cuticular do fruto.

Variações no teor de cianidina 3-glicosídeo em ameixas de seis cultivares foram observadas por Kim et al. (2003). O teor desta substância variou de 1,900 a 7,000 mg.100g⁻¹ dentre os cultivares avaliados (Autumn Sweet, Beltsville Elite, Castleton, Early Magic, Emress e Londjohn). Porém, segundo estes autores, fatores como origem geográfica, práticas agrícolas utilizadas e diferenças nos métodos analíticos também podem explicar tais variações. Crozier et al. (1997) identificou variações em relação às concentrações de apigenina (0,330 – 9,000 mg.100g⁻¹) e luteolina (3,300 – 5,200 mg.100g⁻¹) em aipo branco de três cultivares (Celebrity, Greensleeves e Ista). Em alfaces dos cultivares Augusta, Barcarolle, Burpee Bibb e Buttercrunch foram observadas variações nos teores quercetina (0,000 – 2,800 mg.100g⁻¹) (BILYK; SAPERS, 1986).

Já Niemenak et al. (2006) concluíram que, apesar de não haver diferenças qualitativas no teor de fenólicos em sementes de cacau de diferentes genótipos submetidos a processos fermentativos distintos, diferenças quantitativas foram encontradas em relação aos fenólicos predominantes (epicatequina, catequina, cianidina 3-galactosídeo e cianidina 3-arabinosídeo). Segundo estes autores, estas variações são atribuídas às condições de cultivo (microclima e posição dos frutos na árvore).

Quanto à localização geográfica, Michodjehoun-Mestres et al. (2009) observaram maiores concentrações de flavonóis e seus glicosídeos na casca de caju de origem africana em comparação com a casca dos frutos brasileiros. O inverso foi obtido para as concentrações dessas substâncias na polpa dos frutos.

As etapas de preparação e processamento dos alimentos podem ocasionar a redução ou até mesmo a eliminação de compostos fenólicos dependendo do método utilizado. Algumas variações foram observadas no teor de compostos fenólicos em alimentos submetidos ao processamento térmico. Em ameixas, as concentrações de cianidina e quercetina foram respectivamente, 12,500 e 1,772 mg.100g⁻¹ para o fruto *in natura*, enquanto que para o fruto desidratado, os valores foram 0,300 e 2,300 mg.100g⁻¹, respectivamente. No brócolis, a concentração de malvidina determinada no vegetal *in natura* foi de 6,000 mg.100g⁻¹ e para o vegetal cozido foi de 0,000 mg.100g⁻¹ (HARNLY et al., 2006). Variações nos teores de antocianinas e flavonoides, relativas ao processo de congelamento foram reportadas por Bakowska-Barczak e Kolodziejczyk (2011) em groselhas de diferentes cultivares.

No vinho, apesar de não se conhecer por completo o papel específico de fatores sobre o teor de resveratrol, supõe-se que as variações estão relacionadas principalmente à safra e aos métodos e tempo de envelhecimento na qual as bebidas são submetidas (ESPÍN; GARCÍA-CONESA; TOMÁS-BARBERÁN, 2007).

Muitas vezes, as variações observadas na literatura estão relacionadas também com a metodologia analítica adotada para se determinar os teores de fenólicos em alimentos. Como os fenólicos são um grupo estruturalmente diverso de substâncias, um método específico não permite quantificá-los. Além disso, devido à ausência de um padrão científico que determine as condições adequadas para armazenamento, preparo, extração, purificação e análise de fenólicos individuais, resultados diversos são obtidos o que muitas vezes leva a equívocos quando se compara dados de diferentes literaturas (DOSSETT; LEE; FINN, 2011; LEE; DOSSETT; FINN, 2012).

Portanto, avaliação criteriosa dos dados referentes à técnica cromatográfica utilizada (HPLC) como tempo de retenção e espectro UV-Vis e co-cromatografia com padrões autênticos são requeridos para a identificação apropriada destes compostos (LEE; DOSSETT; FINN, 2012). Além disso, informações sobre o método de extração (fruto inteiro, polpa, suco), preparação e armazenamento da amostra (congelamento, liofilização), solventes utilizados (água, acetona, metanol, etanol, etil acetato) e condições de operação (concentração do solvente, temperatura e tempo de extração) devem ser levados em consideração pois são pontos fundamentais que vão influenciar na precisão dos resultados (BEEKWILDER; HALL; DE VOS, 2005; BUSHMAN et al., 2004; GANCEL et al., 2011; KIM; VERPOORTE, 2010).

4 METABOLISMO E BIODISPONIBILIDADE DE COMPOSTOS FENÓLICOS NO ORGANISMO HUMANO

Existem diferentes mecanismos de absorção de compostos fenólicos no trato digestivo, em que microrganismos, enzimas e transportadores podem estar envolvidos (ACOSTA-ESTRADA; GUTIÉRREZ-URIBE; SERNA-SALDÍVAR, 2014). Além dos mecanismos envolvidos, características dos compostos como propriedades físico-químicas, peso molecular, configuração, lipofilicidade, solubilidade e pKa também influenciam na absorção de fenólicos pelo organismo (DAY et al., 2000).

De forma geral, pode-se dizer que os fenólicos nas formas aglicona podem ser prontamente absorvidos no intestino delgado. Estima-se, neste caso, que do

total de fenólicos ingeridos, apenas 5-10% são absorvidos no intestino delgado (BALASUNDRAM; SUDRAM; SAMMAN, 2006). Como a maioria dos compostos está presente nos alimentos na forma de ésteres, glicosídeos e polímeros, eles podem não ser absorvidos na forma nativa e necessitam ser hidrolisados por enzimas intestinais ou pela microbiota antes de serem absorvidos. Quando a microbiota está envolvida, a eficiência da absorção é sempre reduzida já que os microrganismos degradam as agliconas liberadas produzindo vários compostos aromáticos simples (SCALBERT et al., 2002).

O mecanismo enzimático sugere que as formas glicosiladas, cujas ligações β do açúcar são resistentes à hidrólise pelas enzimas pancreáticas, são hidrolisadas pelas enzimas β -glicosidase lactase floridzina hidrolase (LPH) e β -glicosidase citosólica na porção externa do intestino delgado. As agliconas liberadas são, em sequência, absorvidas (DAY et al., 2000). A especificidade desta enzima pelo substrato é bastante variável e inclui uma ampla gama de glicosídeos (glicosídeos, galactosídeos, arabinosídeos, xilosídeos e ramnosídeos). Alguns fenólicos podem ser absorvidos também por meio de transportadores de glicose SGLT1 dependentes do sódio no intestino delgado (ACOSTA-ESTRADA; GUTIÉRREZ-URIBE; SERNA-SALDÍVAR, 2014). Isso acontece com glicosídeos hidrofílicos como a quercetina (HOLLMAN et al., 1999).

Os glicosídeos que não são substratos para estas enzimas são transportados ao longo do cólon, onde são hidrolisados pelas bactérias. Uma vez que a capacidade de absorção do cólon é muito menor que a do intestino delgado, a absorção destas substâncias é insignificante nesta porção (KUMAR; PANDEY, 2013). Porém, existe uma crescente percepção de que o cólon desempenha um papel importante na biodisponibilidade dos fenólicos. Estudos mostram que, mesmo quando a absorção ocorre no intestino delgado, quantidades substanciais passam pelo intestino grosso, onde os compostos derivados e catabólitos podem impactar a saúde do cólon e das colônias microbianas. Além disso, uma dieta rica em fenólicos, particularmente daqueles que são menos absorvíveis no intestino delgado, é acompanhado por um aumento significativo do volume fecal, um fator de considerável relevância para a saúde do intestino (CROZIER; DEL RIO; CLIFFORD, 2010).

Uma vez absorvidos, os fenólicos passam pelo processo de conjugação que ocorre tanto na mucosa intestinal, nos rins e principalmente, no fígado. Este processo inclui reações de metilação (catalisado pela catecol-O-metil transferase, COMT),

sulfatação (catalisada pela sulfotransferase, *SULT*), glucoronidação (catalisada pela *UDP* glucuronosil transferase, *UGT*), ou uma combinação destas reações (YANG et al., 2001). Este é um processo metabólico de desintoxicação comum a muitos xenobióticos, o que restringe seus potenciais efeitos tóxicos e facilita a excreção biliar e urinária devido ao aumento da hidrofilicidade destes metabólitos (CROZIER; DEL RIO; CLIFFORD, 2010). Os mecanismos de conjugação são altamente eficientes o que faz com que as agliconas sejam praticamente ausentes no sangue ou presentes em baixas concentrações logo após o consumo, exceto para as catequinas (HOLLMAN, 2004). A penetração nos tecidos ocorre particularmente onde as substâncias são metabolizadas, mas a habilidade de se acumularem em locais específicos ainda não é conhecida por completo (MANACH et al., 2004). A Figura 28 ilustra o processo de conjugação, tomando a epigalocatequina como exemplo.

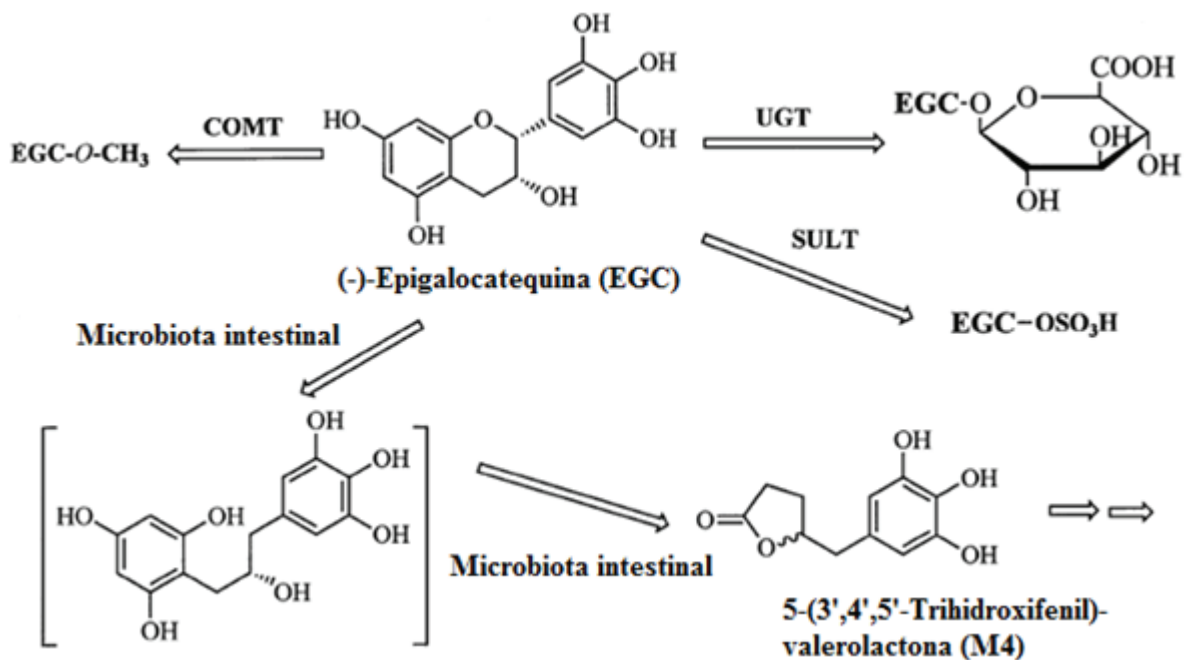


Figura 28 – Processo de conjugação de fenólicos. Exemplo da biotransformação que ocorre com a epigalocatequina.

Fonte: Yang et al. (2001).

Embora estes processos de conjugação produzam, por um lado, metabólitos ativos a partir de fenólicos dietéticos, por outro lado, eles reduzem a quantidade total de fenólicos na corrente sanguínea, aumentando sua excreção. Todas essas modificações afetam profundamente a ação biológica destes compostos. Conseqüentemente, os

compostos que chegam até as células e tecidos são quimicamente, biologicamente e, muitas vezes, funcionalmente diferentes da forma original (ARCHIVIO et al., 2010).

A excreção dos fenólicos ocorre principalmente pela urina e pela bile. As substâncias excretadas pela via biliar são submetidas à ação de enzimas bacterianas, especialmente a β -glucuronidase, nos segmentos distais do intestino, onde elas podem, então, ser reabsorvidas. Esta “reciclagem” entero-hepática pode levar a maior presença de fenólicos no organismo (Figura 29) (MANACH et al., 2004).

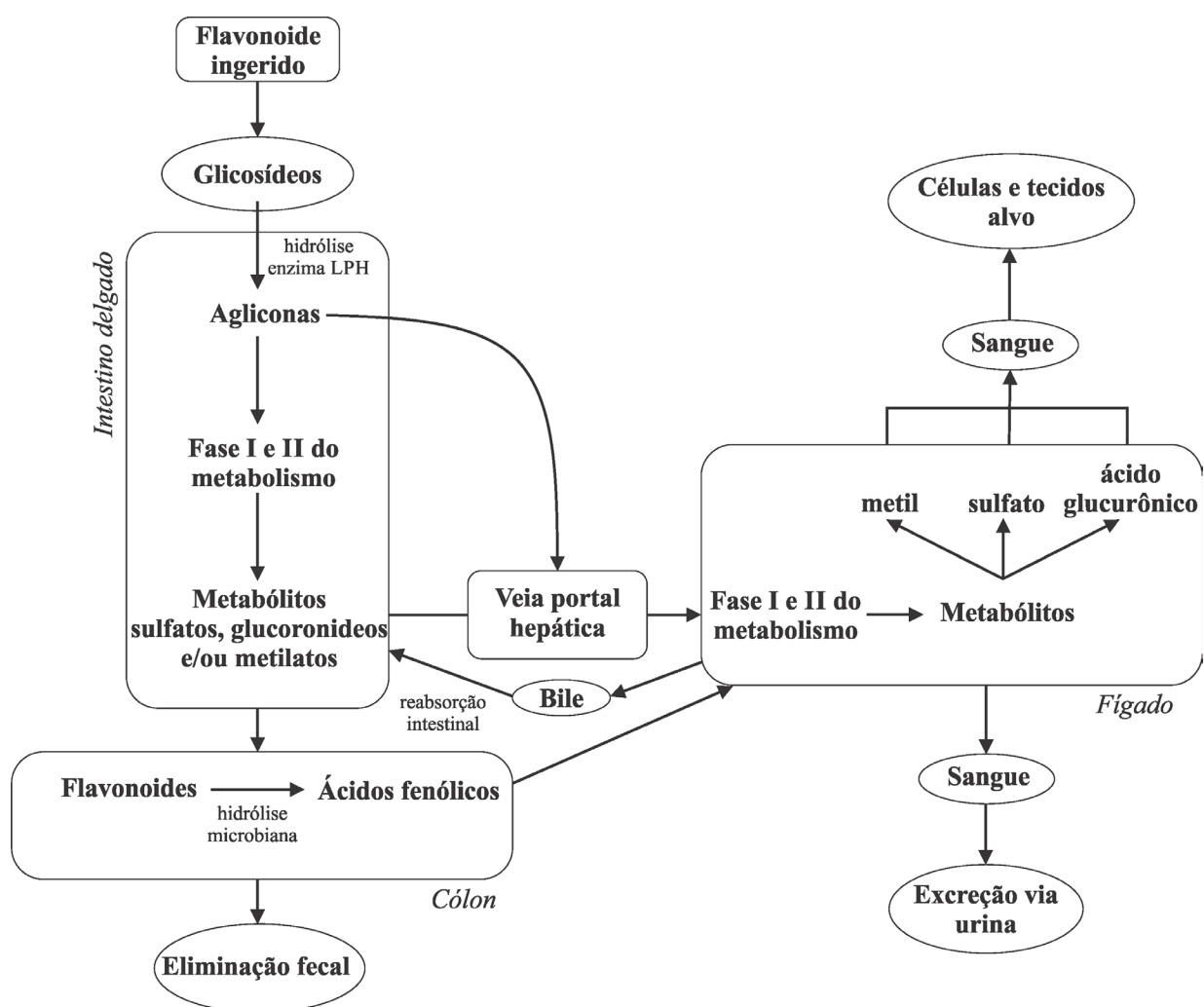


Figura 29 – Representação esquemática do metabolismo humano dos flavonoides. Os flavonoides ingeridos passam pela hidrólise e conjugação. Os metabólitos formados são transportados para o fígado via veia portal e sofrem modificações. Os metabólitos hepáticos podem ser transportados para as células e tecidos alvos, excretados via biliar para reabsorção entero-hepática ou eliminado via urina ou fezes. Adaptado de Thilakarathna e Rupasinghe (2013).

De acordo com a Food and Drug Administration - FDA (2014), define-se biodisponibilidade como a velocidade ou a extensão que um composto ativo ou uma porção de uma molécula ativa oriunda do alimento ingerido é absorvido pelo organismo e se torna ativo no local de ação. Como a definição implica, a taxa de absorção e a disponibilidade no local de ação é de extrema importância para que um composto bioativo seja efetivo no sistema biológico e conseqüentemente, biodisponível. Logo, é essencial entender a absorção e biodisponibilidade de nutrientes e substâncias bioativas, como os compostos fenólicos, antes de se prever sua potencial atividade biológica.

Sendo assim, mesmo que um composto apresente grande potencial antioxidante ou outra atividade biológica *in vitro*, este vai exercer pouca atividade biológica *in vivo* caso ele não atinja o tecido alvo. Sabendo que os compostos fenólicos mais comuns na dieta não são necessariamente aqueles com melhor perfil de biodisponibilidade, além de se conhecer a distribuição destas substâncias nos alimentos, é essencial ainda se determinar o quanto elas são biodisponíveis no organismo (ARCHIVIO et al., 2010).

A biodisponibilidade dos vários compostos fenólicos presentes nos alimentos é bastante variável, o que faz com que as substâncias mais abundantes na dieta não sejam, necessariamente, as mais biodisponíveis. Isso porque o metabolismo e a absorção destes compostos são afetados por diversos fatores, conforme detalhado no Quadro 2. Sendo assim, variáveis intrínsecas como peso molecular, estrutura básica, grau de polimerização, glicosilação, solubilidade bem como conversão metabólica e interação com a microbiota intestinal (THILAKARATHNA; RUPASINGHE, 2013) além de fatores como absorção intestinal, excreção de formas conjugadas ao longo do lúmen intestinal, metabolismo pela microbiota intestinal, metabolismo intestinal e hepático, cinética plasmática, ligação com a albumina, absorção celular, metabolismo intracelular, acumulação nos tecidos e excreção biliar e urinária (MANACH et al., 2004) são pontos fundamentais na determinação da biodisponibilidade dos fenólicos. A dificuldade de se entender a biodisponibilidade está na dificuldade de interligar todas essas variáveis aos efeitos sobre a saúde. Esta tarefa se torna ainda mais complexa porque o peso de cada variável depende diretamente do fenólico considerado.

Quadro 2 – Fatores que afetam a biodisponibilidade de compostos fenólicos.

Fatores externos	Fatores ambientais: exposição à luz solar, estágio de maturação, disponibilidade do alimento.
Fatores relacionados ao processamento do alimento	Tratamento térmico, homogeneização, liofilização, cocção, métodos de preparações culinárias caseiras, armazenamento.
Fatores relacionados ao alimento	Matriz do alimento, presença de compostos que atuam de forma sinérgica ou antagonista na absorção (i.e., lipídeos, fibras).
Interação com outros compostos	Interação com proteínas (albuminas) ou com fenólicos com mecanismos de absorção semelhante.
Fatores relacionados aos fenólicos	Estrutura química, concentração no alimento, quantidade ingerida.
Fatores relacionados ao hospedeiro	Fatores intestinais (i.e., atividade enzimática, tempo de trânsito intestinal, microbiota colônica). Fatores sistêmicos (i.e., gênero, idade, desordens e/ou patologias, genética, condição fisiológica).

Fonte: Archivio et al. (2010).

Enquanto a maioria dos estudos se concentram na biodisponibilidade de flavonoides – que é geralmente baixa e pode variar drasticamente entre as diferentes classes bem como entre compostos individuais de uma mesma classe (THILAKARATHNA; RUPASINGHE, 2013) – alguns estudos indicam que uma ampla variedade de compostos fenólicos atinge a circulação e são encontrados no plasma ou excretados pela urina. Apesar de sua presença no plasma ser, em grande parte, transitória, a meia-vida curta desses compostos não os impedem de desempenhar papéis importantes na prevenção de doenças (MORTON et al., 2000). Vale ressaltar, porém, a necessidade de se manter suficientemente alta a concentração destes compostos na corrente sanguínea para se ter os efeitos fisiológicos, o que é conseguido, quando se mantém frequente e em quantidades necessárias o consumo de alimentos ricos nestas substâncias (MANACH et al., 2004).

Ácidos fenólicos de baixo peso molecular como o ácido gálico e o ácido cafeico que são encontrados em uma ampla variedade de alimentos em altas concentrações, apresentam alta biodisponibilidade, porém, a esterificação dessas substâncias reduz a absorção intestinal (MANACH et al., 2004). A rápida absorção dos ácidos fenólicos sugere que eles sejam absorvidos tanto no estômago como no intestino delgado (LAFAY; GIL-IZQUIERDO, 2007). As catequinas e glicosídeos de quercetina também são facilmente absorvidos pelo organismo (MARTIN; APPEL, 2010).

O fato de que alguns glicosídeos de flavonoides são absorvidos mais rapidamente pelo organismo sugere que o grupamento glicosilado ligado à molécula afeta a taxa

de absorção (AHERNE; O'BRIEN, 2002). Isso ocorre porque a absorção ocorre mais rapidamente no intestino delgado do que no cólon devido à menor área superficial para absorção e menor densidade de sistemas transportadores. Além disso, como regra geral, é estabelecido que glicosídeos de raminose são absorvidos de forma menos eficiente do que agliconas e glicosídeos cujo grupo substituinte é a glicose (MANACH et al., 2005).

Isso acontece com a quercetina. Estudos apontam que as formas glicosiladas presentes na cebola (cujo substituinte mais presente é a glicose) possuem maior eficiência de absorção do que as encontradas em maçãs ou suplementos (onde estão presentes outros substituintes como a raminose, além dos glicosídeos de glicose) (MANACH et al., 2005). Estas variações observadas também podem ser explicadas devido às diferenças nas estruturas da parede celular do vegetal, localização dos glicosídeos na célula e interação dos compostos com outros componentes da matriz do alimento, podendo fazer com que a absorção seja maior ou menor (HOLLMAN et al., 1997).

Outra característica importante da quercetina é a sua eliminação lenta pelo organismo. Estudos reportam que a meia-vida dessa substância esteja por volta de 11 a 28h. Isso pode favorecer a acumulação no plasma quando ingerida repetidamente. Isso não é possível para outros fenólicos como catequina, ácido gálico e flavanonas, cuja eliminação é mais rápida (MANACH et al., 2005).

Já moléculas maiores como as proantocianidinas, apesar de serem abundantes na dieta, possuem biodisponibilidade muito baixa. A maioria delas são degradadas a monômeros e trímeros antes de serem absorvidas e sua ação é restrita ao intestino (HACKMAN et al., 2008; SCALBERT et al., 2002).

Para as antocianinas, estudos em humanos com doses de 150 mg a 2 g da substância relataram que, após ingestão, as concentrações plasmáticas de antocianinas medidas no plasma foram muito baixas, na ordem de 10 – 50 nmol/L (MANACH et al., 2005). Hassimoto et al. (2008) observaram que a suplementação de glicosídeos de cianidina na forma de extrato de amora em ratos foram detectados em baixas concentrações no plasma e nos rins na forma intacta e, em menores quantidades, como metabólitos. Apesar da baixa absorção, o aumento dos glicosídeos de cianidina na corrente sanguínea, aumentou a capacidade antioxidante. No trato digestivo, eles estiveram presentes principalmente na forma intacta, mas concentrações menores de agliconas também foram detectadas

possivelmente devido à ação de β -glicosidases microbianas endógenas. Após 8 horas da ingestão, observou-se o completo desaparecimento dessas substâncias no organismo, indicando que elas foram totalmente metabolizadas pela microbiota intestinal.

Flavonóis, flavonas e flavanóis apresentam biodisponibilidade relativamente baixa, e as concentrações plasmáticas raramente excedem 1 $\mu\text{mol/L}$ devido à absorção limitada e rápida excreção destas substâncias pelo organismo (MANACH et al., 2004).

Flavanonas e isoflavonas são flavonoides com os melhores perfis de biodisponibilidade e as concentrações plasmáticas destas substâncias podem atingir 5 $\mu\text{mol/L}$. Entretanto, a distribuição destas substâncias são restritas à alimentos cítricos e leguminosas, respectivamente (LAFAY; GIL-IZQUIERDO, 2007).

A solubilidade também desempenha papel importante na biodisponibilidade e consequente efeito funcional dos fenólicos. Os flavonoides na forma aglicona são hidrofóbicos e podem ser absorvidos pelo organismo por difusão passiva. Na forma glicosilada, aumenta-se a hidrofilicidade o que reduz a possibilidade de transporte por difusão passiva (AHERNE; O'BRIEN, 2002).

As agliconas por serem pouco solúveis em água, combinado ao pouco tempo de permanência no intestino bem como à baixa absorção eliminam a possibilidade de efeitos tóxicos ao organismo humano, com exceção de alguns casos alérgicos raros. A baixa solubilidade de fenólicos em água também se apresenta como um problema para suas aplicações médicas (KUMAR; PANDEY, 2013).

Vale ressaltar, porém, que a biodisponibilidade dos fenólicos pode ser modificada devido à interações com outros macronutrientes como as fibras em alimentos e bebidas que sofrem processamento brando, ou proteínas e polissacarídeos em produtos processados. Além disso, quando alimentos diferentes entram em contato na boca ou no sistema digestivos, várias interações podem ocorrer, podendo afetar a biodisponibilidade dos compostos bioativos (CARBONELL-CAPELLA et al., 2014).

Estudos propõem, por exemplo, que lipídeos melhoram a biodisponibilidade de quercetina nas refeições. Isso sugere que a coingestão da quercetina com substâncias apolares como os lipídeos melhora a propensão da substância em se micelarizar ao intestino delgado, aumentando a probabilidade delas serem absorvidas por transporte passivo (GUO et al., 2013).

Efeito positivo (ou menos negativo) na biodisponibilidade de fenólicos podem ser atribuídos também aos prebióticos como frutooligosacarídeos, inulina e amido resistente, que aumentam a atividade fermentativa de algumas substâncias, como isoflavonas, pela microbiota. Isso proporciona aumento na biodisponibilidade de agliconas e/ou metabólitos (devido ao aumento da deglicosilação) (BOHN, 2014).

Por outro lado, a adição de fibra dietética (40 g) em uma refeição contendo 15 g de fibra de trigo, diminuiu o aparecimento da isoflavona genisteína em 55% dos voluntários, supostamente devido à interações hidrofóbicas, embora não tenha afetado as concentrações plasmáticas de daidzeína, mais hidrofílica (TEW et al., 1996).

Estudos propõem ainda que a biodisponibilidade de fenólicos é maior em alimentos líquidos. Devido a baixa viscosidade e alta quantidade de água, esses alimentos passam pelo estômago mais rapidamente e contêm, em geral, pouco conteúdo de proteínas e carboidratos complexos, que poderiam se complexar aos compostos fenólicos (BOHN, 2014).

Entretanto, embora alimentos sólidos sejam matrizes mais complexas podendo retardar a disponibilidade de fenólicos, por outro lado eles podem estabilizar certos compostos e oferecer proteção contra possíveis reações que podem ocorrer até que o sítio de absorção seja alcançado. Por exemplo, quando extrato de cereja foi digerido *in vitro* com alimentos (pão, cereal matinal, sorvete, carne cozida), maiores proporções de antocianinas foram recuperadas na fração bioacessível do que quando os extratos foram digeridos isoladamente, sugerindo que as antocianinas interagiram com a matriz do alimento, conferindo às moléculas proteção contra a degradação (McDOUGALL et al., 2005).

5 PROPRIEDADES FUNCIONAIS DOS COMPOSTOS FENÓLICOS

5.1 Estresse oxidativo e antioxidantes: considerações gerais

Estresse oxidativo é definido como a produção de radicais livres (moléculas ou fragmentos de moléculas de elevado grau de reatividade, com um ou mais elétrons não pareados em orbitais atômicos ou moleculares) em quantidades que excedem a capacidade desintoxicante de antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos do organismo, causando danos aos tecidos. A exposição crônica ao estresse oxidativo

seja devido a fatores de risco genéticos ou ao contato frequente com fontes externas de radicais livres (por exemplo tabagismo, poluentes, irradiação UV, dieta desbalanceada) é o evento inicial no desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DANGLES, 2012).

Os agentes oxidantes em sistemas biológicos variam desde moléculas altamente reativas como os radicais hidroxil até espécies menos reativas de oxigênio e de nitrogênio que se caracterizam por seu tempo de vida significativo e consequente capacidade de se difundir a partir de seu local de origem (HOLLMAN, 2001). Estes radicais são produtos naturais do metabolismo celular e são reconhecidos por desempenharem tanto ações benéficas como prejudiciais no organismo.

Em concentrações baixas/moderadas eles desempenham papel importante como mediadores regulatórios em processos de sinalização e protegem as células contra os danos oxidativos, reestabelecendo a “homeostase redox”. Além disso, em organismos superiores, eles desempenham outras funções fisiológicas como regulação do tônus vascular, monitoramento da tensão de oxigênio no controle da ventilação e da produção eritropoietina e transdução de sinal a partir de receptores de membrana em vários processos fisiológicos (DJORDJEVIC; ZVEZDANOVIC; COSIC, 2008).

O efeito prejudicial dos radicais livres, ocorre em sistemas biológicos quando há superprodução de espécies oxidantes combinada à deficiência de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, resultado de reações metabólicas que utilizam oxigênio e que causam distúrbios no equilíbrio das reações pro-oxidantes/antioxidantes nos organismos vivos. O excesso de radicais livres pode causar danos às moléculas de lipídeos, proteínas e DNA celulares, impedindo seu funcionamento normal. Por isso o estresse oxidativo tem sido associado à incidência de diversas doenças bem como ao processo de envelhecimento. Logo, o balanço delicado entre efeitos benéficos e prejudiciais dos radicais livres é um aspecto importante dos organismos vivos e é atingido por mecanismos denominados “regulação redox”. O processo de regulação redox protege os organismos vivos do estresse oxidativo e mantém a “homeostase redox” por meio do controle do estado redox *in vivo* (DRÖGE, 2002).

Os radicais livres derivados do oxigênio representam a classe mais importante de radicais geradas nos sistemas vivos. O oxigênio molecular (dioxigênio) tem uma configuração eletrônica única e é por si só um radical. A adição de um elétron

ao oxigênio molecular forma o radical ânion superóxido (O_2^-), formado tanto no processo metabólico ou após “ativação” do oxigênio por irradiação física. Ele é considerado uma espécie reativa de oxigênio (ERO) primária, que pode interagir com outras moléculas para gerar as EROs secundárias tanto de forma direta como por meio de processos enzimáticos ou catalisados por metais, formando, por exemplo, os radicais hidroxil e peroxil (formado a partir da oxidação de ácidos graxos poli-insaturados) (VALKO; MORRIS; CRONIN, 2005). A Figura 30 esquematiza alguns mecanismos possíveis de formação de radicais livres do oxigênio.

Como ilustrado na figura anterior, o ânion superóxido é formado pela redução univalente do oxigênio (O_2). Este processo é mediado pela NAD(P)H oxidase e xantina oxidases, ou por processos não enzimáticos por compostos reativos-redox da cadeia transportadora de elétrons (Reação 1). Em seguida, superóxido dismutase (SOD) converte o superóxido em peróxido de hidrogênio (Reação 2), que pode ser eliminado pela glutathiona peroxidase (GPX), que requer a glutathiona (GSH) como doadora de um elétron (Reação 3). A glutathiona oxidada (GSSG) é então reduzida novamente a GSH pela glutathiona redutase (Gred), com a doação de um elétron pelo NADPH (Reação 4). Na presença de metais de transição reduzidos (íons de ferro e cobre), o peróxido de hidrogênio é convertido em radicais hidroxil altamente reativos (Reação Fenton) (Reação 5) (DRÖGE, 2002).

O radical hidroxil formado pode abstrair um elétron da molécula de um ácido graxo poli-insaturado, originando um radical lipídico (LH) que pode, posteriormente, interagir com uma molécula de oxigênio molecular dando origem ao radical peroxil (Reações 6 e 7). O radical peroxil formado pode ser reduzido pela vitamina E (Reação 8) que é regenerada pela vitamina C (Reação 9) e GSH (Reação 10). A GSSG e o radical ascorbil formados são reduzidos pelo ácido di-hidrolipoico (DHLA) que é convertido a ácido lipoico (ALA) (Reação 11 e 12). Os hidroperóxidos lipídicos também podem ser reduzidos a álcoois e dioxigênio pela GPX, tendo a GSH como doadora de elétron (Reação 13) (VALKO et al., 2007) e.g. nitric oxide, NO^* . Caso o radical peroxil formado não seja reduzido pelo antioxidante, o processo de oxidação lipídica ocorre, formando endoperóxidos precursores do malondialdeído (MDA), considerado mutagênico em células mamárias e carcinogênicos em ratos, além de outros produtos tóxicos que podem reagir com resíduos de histidina, lisina e cisteína de proteínas celulares (Reações 15 - 23) (ABOUL-ENEIN; BERCZYNSKI; KRUK, 2013).

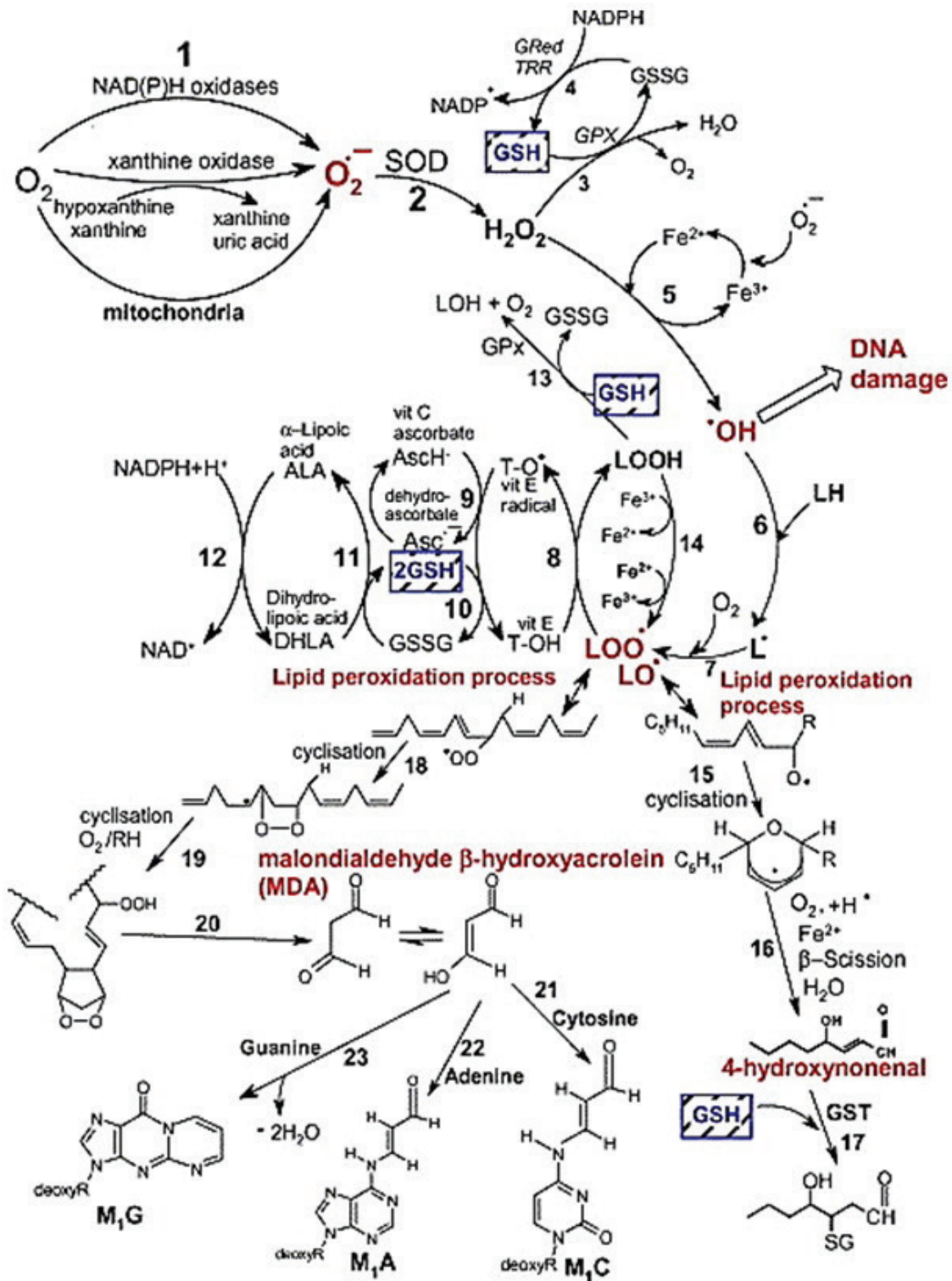


Figura 30 – Vias de formação de EROs, o processo de peroxidação lipídica e o papel da glutatona (GSH) e outros antioxidantes (vitamina E, vitamina C, ácido lipoico) no manejo do estresse oxidativo (VALKO et al., 2007).

Os mecanismos de defesa contra os danos oxidativos causados às biomoléculas pelos radicais livres envolvem: prevenção, reparo, desativação física e proteção antioxidante. Os mecanismos antioxidantes enzimáticos são os principais sistemas de defesa do organismo e podem ser subdivididos entre as enzimas que interagem diretamente com os oxidantes (catalase, glutathione peroxidase/reductase e superóxido dismutase) e aquelas que contribuem indiretamente para neutralizar a oxidação em locais específicos, reduzindo os níveis de potenciais oxidantes (quinona reductase). Além disso, estas enzimas auxiliares desempenham ainda reações de natureza variada, podendo participar dos sistemas de transporte, do metabolismo e conjugação de enzimas (Fase I e Fase II), da regeneração de moléculas antioxidantes, ligação de metais à proteínas etc. (HOLLMAN, 2001).

A proteção não-enzimática é conferida por compostos de baixo peso molecular representados pelo ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E), glutathione (GSH), carotenoides, compostos fenólicos dentre outros. Enquanto alguns destes compostos são altamente reativos, como certos carotenoides em reações com o oxigênio singlete molecular, outros possuem reatividade limitada. Além disso, estes antioxidantes variam desde moléculas lipofílicas como β -caroteno e α -tocoferol até moléculas altamente hidrofílicas como o ácido ascórbico (SIES, 1993). Estas moléculas atuam no organismo removendo o oxigênio celular, eliminando radicais hidroxil e peróxil, decompondo peróxidos lipídicos a produtos biologicamente inertes e quelando íons metálicos divalentes (ABOUL-ENEIN; BERCZYNSKI; KRUK, 2013).

5.2 Atividade biológica dos compostos fenólicos

A capacidade de alguns alimentos vegetais em proporcionar benefícios sobre a saúde tem sido associado, principalmente, à ocorrência nestes alimentos de metabólitos secundários como os compostos fenólicos, que exercem no organismo diversas atividades biológicas. Apesar destes compostos bioativos apresentarem baixa potência quando comparados às drogas farmacêuticas, eles quando ingeridos de forma regular e em quantidades suficientes como parte da dieta, podem proporcionar efeitos fisiológicos notáveis a longo prazo (ESPÍN; GARCÍA-CONESA; TOMÁS-BARBERÁN, 2007).

Historicamente, a ação biológica destes compostos foi atribuída principalmente a sua capacidade de inativar ROS e RNS por meio dos mecanismos descritos anteriormente e/ou formar complexos com proteínas. Isso porque, apesar dos radicais livres serem mediadores de cascatas de sinalizadores intracelulares e induzirem várias alterações em nível celular, o excesso na produção destas espécies reativas leva ao estresse oxidativo. Assim, a ingestão dietética de antioxidante é um meio plausível e efetivo de aumentar e reforçar sistemas de defesa endógenos, uma vez que muitos antioxidantes atuam como inativadores de radicais livres e imunomoduladores, resultando em citoproteção (RAMYAA; KRISHNASWAMY; PADMA, 2014).

Entretanto, além da ação antioxidante, estudos recentes revelam que os fenólicos desempenham papel fundamental na prevenção de doenças por meio de mecanismos de ação mais complexos, que depende diretamente dos grupos químicos presentes nas estruturas bem como características físicas das moléculas do composto ativo (ABOUL-ENEIN; BERZYNSKI; KRUK, 2013).

Um exemplo é a ação funcional dos fenólicos sobre a prevenção de doenças cardiovasculares. Neste caso, é bem estabelecido atualmente que muitos dos benefícios proporcionados por estas substâncias, não são, diretamente devido às propriedades antioxidantes desempenhadas por eles, mas sim pela atividade anti-inflamatória por meio da ligação com fatores de transcrição específicos no citoplasma (DANGLES, 2012).

Tendo em vista a complexa atuação dos fenólicos sobre o organismo, inúmeros mecanismos de ação têm sido propostos de forma a explicar a ação dessas substâncias. Neste sentido, muitas pesquisas têm sido conduzidas com o objetivo de avaliar as propriedades funcionais de compostos fenólicos específicos, determinando seus efeitos modulatórios no organismo humano. Alguns destes estudos são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 – Propriedades funcionais de compostos fenólicos específicos e efeitos modulatórios no organismo humano.

Substância	Intervenção	Instrumento da pesquisa	Modificações observadas	Efeito funcional	Referência
Ácido clorogênico e miricetina (Blueberin™)	Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado: 300 mg de Blueberin™ contendo um mínimo de 50 mg de ácido clorogênico e 50 mg de miricetina, 3 vezes ao dia, por 4 semanas.	42 voluntários de ambos os sexos; 46+/-15 anos de idade; IMC 25+/- 3 Kg/m ² ; diagnosticados com diabetes tipo 2.	Redução na glicose de jejum; redução das proteínas inflamatórias séricas C-reativas (CRP) e das enzimas aspartato aminotransferase (AST), glutamiltransferase (GGT) e alanina aminotransferase (ALT)	Efeito antidiabético e propriedades anti-inflamatórias	Abidov et al. (2006)
Ácido clorogênico, miricetina e quercetina (Emulin™)	<u>Ensaio randomizado, duplo-cego, com grupos paralelos, placebo controlado</u> : 250 mg de Emulin™ em cápsula, 3 vezes/dia por 1 semana.	40 voluntários de ambos os sexos diagnosticados com diabetes tipo 2 e IMC \geq 30 Kg/m ²	Redução da glicemia de jejum e pós-prandial e do pico de glicose	Diminuição do impacto glicêmico dos alimentos e da glicose sanguínea em diabéticos tipo 2	Ahrens et al. (2013)
Epigallocatequina galato (EGCG)	<u>Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado</u> : consumo ou não de 400 mg ou 800 mg de EGCG diariamente, em doses divididas por 56 dias.	21 pacientes com colite ulcerosa leve a moderada	Redução no índice de atividade da colite ulcerosa e aumento da taxa de remissão no grupo tratado.	Benefícios terapêuticos em pacientes refratários ao ácido 5-aminossalicílico ou azatioprina	Dryden et al. (2013)
Quercetina	<u>Estudo cruzado comparativo, randomizado, aberto, de dois períodos</u> : consumo ou não de 500 mg de quercetina uma vez ao dia por 13 dias.	18 voluntários saudáveis do sexo masculino de diferentes genótipos	Indução da atividade da CYP3A sobre o midazolam, aceleração do metabolismo e decréscimo na concentração plasmática do medicamento.	Redução da eficácia do tratamento clínico	Duan et al. (2012)
Genisteína	<u>Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado</u> : consumo ou não de 54 mg/dia de genisteína por 6 meses.	20 mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica	Aumento na vasodilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial, redução nos níveis sanguíneos de colesterol total, triacilgliceróis, homocisteína e visfatina, aumento nos níveis sanguíneos de adiponectina.	Melhoria na função endotelial e modificações na vasodilatação mediada pelo fluxo.	Irace et al. (2013)

Continua...

Tabela 9 – Continuação...

Substância	Intervenção	Instrumento da pesquisa	Modificações observadas	Efeito funcional	Referência
Quercetina	Estudo de grupos paralelos, randomizado, duplo-cego, placebo controlado: suplementação ou não com 1200 mg de cloridrato de glicosamina, 60 mg de sulfato de condroitina e 45 mg de glicosídeos de quercetina por dia, por 16 semanas.	40 japoneses do sexo masculino entre 40-85 anos com osteoartrite de joelho.	Melhoria significativa em duas das quatro subescalas de sintomas/funções; melhoria no balanço da síntese/degradação do colágeno tipo II.	Redução da intensidade dos sintomas clínicos associados à osteoartrite de joelho.	Kanzaki et al. (2012)
Isoflavonas	Estudo prospectivo, randomizado, placebo controlado: ingestão ou não de 60,8 mg de isoflavonas de trevo vermelho e de 19,2 mg de isoflavonas de soja diariamente por 3 meses.	128 mulheres na pós-menopausa.	Redução progressiva no número de ondas de calor; redução significativa no índice Kupperman.	Eficaz no controle da síndrome climatérica, melhoria nos sintomas neurovegetativos.	Mainini et al. (2013)
Polifenóis	Ensaio cruzado, randomizado, duplo-cego, controlado: consumo de 766, 1278 ou 1791 mg de polifenóis de mirtilo ou de bebida controle (0 mg de polifenóis).	21 homens saudáveis, 18-40 anos.	Aumento na vasodilatação mediada pelo fluxo, principalmente após 1-2h e 6h de ingestão dos polifenóis; decréscimo na atividade de NAPH oxidase.	Ação antioxidante (redução na produção de radicais superóxidos) e melhoria na função vascular.	Rodriguez-Mateos et al. (2013)
Luteolina, quercetina e rutina	Ensaio piloto aberto: suplementação com luteolina (100 mg/cápsula), quercetina (70 mg/cápsula) e rutina (30 mg/cápsula), sendo 1 cápsula/peso/dia por 26 semanas.	50 crianças (42 meninos e 8 meninas) 4-10 anos com transorno do espectro autista (TEA)	Melhoria na função de adaptação e no comportamento em geral. As respostas foram mais favoráveis em crianças com mais problemas comportamentais (estereótipo, hiperatividade, problemas de comunicação)	Redução dos sintomas do TEA sem grandes efeitos adversos devido à ação antioxidante, anti-inflamatória e neuroprotetora desempenhada pelos flavonoides	Taliou et al. (2013)

Continua...

Tabela 9 – Continuação...

Substância	Intervenção	Instrumento da pesquisa	Modificações observadas	Efeito funcional	Referência
Flavanas, antocianinas, flavonóis e resveratrol (uva liofilizada).	Ensaio cego, cruzado, randomizado: suplementação com 36 g de uva em pó liofilizada ou com placebo por 4 semanas, seguido de 3 semanas de “washout” e mais 4 semanas de suplementação.	24 mulheres na pré-menopausa e 20 mulheres na pós-menopausa.	Redução da concentração plasmática de triacilgliceróis, LDL-c e apolipoproteínas B e E; redução da atividade de proteínas de transferência de éster de colesterol; redução das isoprostanas F2 e do fator de necrose tumoral α .	Prevenção dos principais fatores de risco para doenças coronarianas em mulheres na pré e pós-menopausa por meio de alterações no metabolismo de lipoproteínas, no estresse oxidativo e nos marcadores inflamatórios	Zem et al. (2005)
Antocianinas	Ensaio duplo-cego, randomizado, placebo-controlado: suplementação com 160 mg de antocianinas ou placebo duas vezes ao dia por 24 semanas.	122 indivíduos hipercolesterolêmicos (71 homens e 51 mulheres), 40-65 anos.	Aumento do HDL-c e diminuição do LDL-c; aumento na atividade da paraoxanase 1-HDL (HDL-PON1) e na capacidade de fluxo do colesterol antes e depois do ajuste de colesterol HDL e apolipoproteína.	Efeito cardioprotetor e antioxidante devido a alterações na atividade de PON1.	
Resveratrol	Ensaio duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, cruzado: suplementação com 1000 mg de resveratrol/dia na semana 1, seguido por 2000 mg/dia na semana 2 ou placebo.	8 indivíduos obesos com hipertrigliceridemia leve.	Redução da produção de apolipoproteínas (apo) B-48 e apoB-100 e da taxa catabólica fracional.	Redução da produção de lipoproteínas intestinais e hepáticas que contribuem para a hipertrigliceridemia em condições de obesidade e resistência à insulina	Dash et al. (2013)
Flavonóis	Ensaio duplo-cego, randomizado, placebo-controlado: ingestão de tablete de cacau contendo 234 mg de flavonóis e proantocianidinas ou placebo (6 mg flavonóis e proantocianidinas) diariamente por 28 dias.	32 indivíduos saudáveis (17 homens, 15 mulheres) não fumantes.	Aumento na concentração plasmática de catequina, epicatequina e ácido ascórbico, diminuição da selectina-P e menor agregação induzida por ADP e colágeno.	Diminuição da função plaquetária	Murphy et al. (2003)

Alguns estudos propõem que flavonoides como a quercetina, além de propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antiaterosclerótica apresentam potencial atividade na prevenção e tratamento do melanoma, um câncer altamente resistente à quimioterapia (CAO et al., 2014).

Ramyaa, Krishnaswamy e Padma (2014) afirmam que, como antioxidantes, o tratamento com quercetina em concentrações variando de 5 à 15 μM reduz os radicais livres bem como os níveis de cálcio intracelular - segundo Ermak e Davies (2002), níveis celulares altos deste mineral leva à formação de radicais livres - modulando moléculas sinalizadores redox críticas como NF- κ B e Nrf-2, promovendo citoproteção. Além da abundância na natureza, a ausência de toxicidade da quercetina em relação às vitaminas lipossolúveis, por exemplo, faz com que ela aumente substancialmente a defesa antioxidante do organismo.

A atividade anti-inflamatória, por sua vez, está relacionada à capacidade dessas substâncias em controlar os níveis de quimiocinas e interleucinas, fatores de transcrição e adesão de moléculas, dentre outros. No caso da quercetina, este mecanismo está relacionado à inibição da produção de quimiocinas (IL-1 β , TNF- α), redução na expressão de moléculas inflamatórias e inibição de vias de sinalização intracelulares como proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e NF- κ B, com conseqüente redução da inflamação e estresse oxidativo (NAPIMOGA et al., 2013).

O consumo regular de quercetina também promove efeito antiaterosclerótico, conforme relatado por Shen et al. (2013). Segundo este estudo, o consumo regular de quercetina em doses de 350 mg/dia foi capaz de melhorar a disfunção endotelial, particularmente a disfunção induzida pela oxidação, atenuando a formação de lesão aterosclerótica. Esses efeitos são devido à habilidade da quercetina em aumentar a biodisponibilidade/bioatividade do óxido nítrico - responsável pela regulação do diâmetro vascular e pela manutenção de ambiente anti-proliferativo e anti-inflamatório na parede celular - e aumentar a expressão da oxigenase heme 1 (HO-1), outro agente regulador da função endotelial, além de reduzir o estresse oxidativo.

No melanoma, a quercetina em concentrações de 40 μM , foi associada à capacidade de inibir a proliferação de várias células como MNT1, M10, M14, C32 e A375 e induzir apoptose. Além disso, ela tem sido apontada como um potente inibidor de proteínas transdutoras de sinais e ativadoras de transcrição 3 (STAT3). Estas proteínas transmitem sinais da membrana plasmática ao núcleo, onde ela

modula a transcrição de genes envolvidos na regulação de uma variedade de funções críticas, incluindo diferenciação celular, proliferação, sobrevivência, angiogênese, metástase e respostas imunológicas, estando assim envolvidas no desenvolvimento e progressão do melanoma (CAO et al., 2014).

O kaempferol e a miricetina também apresentam ação quimiopreventiva por desencadearem a apoptose em vários histotipos de tumores. Porém os mecanismos envolvidos neste fenômeno ainda não são entendidos por completo (FILOMENI et al., 2010; KIM et al., 2014). Já a capacidade de modular processos inflamatórios, está relacionada à inibição da enzima óxido nítrico sintase induzível, da ciclo-oxigenase-2, responsáveis pela produção de mediadores de processos inflamatórios e carcinogênicos, e regulação da via NF- κ B (PARK et al., 2011).

Flavanóis como a catequina, a epicatequina, a teaflavina e seus ésteres de ácido gálico além de apresentarem grande habilidade em inativar radicais livres, complexar com íons metálicos e regenerar o α -tocoferol, atuando assim como potentes antioxidantes (DANGLES, 2012), também apresentam ação antiinflamatória, antiangiogênica e inibição da função plaquetária (MURPHY et al., 2003; XU et al., 2011).

Haneishi et al. (2012) afirmam que fatores de transcrição induzível pela insulina (SHARP-2) envolvidos na regulação dos níveis de glicose sanguínea, podem ter sua expressão aumentada via degradação da fosfoinositida 3-quinase (PI3K) e do NF- κ B, por compostos como a epigallocatequina galato, um fenólico encontrado em altas concentrações no chá verde, sendo, portanto, de interesse na prevenção e tratamento de diabetes melitus. Neste estudo, a concentração da substância administrada foi de 25 μ M.

As antocianidinas e suas formas glicosiladas (antocianinas) por sua vez, estão relacionados a diversos efeitos benéficos sobre o organismo, podendo atuar na melhoria da capacidade visual, em funções cognitivas cerebrais, no controle da obesidade, na úlcera, em doenças cardiovasculares e cânceres (WILLIAMSON; MANACH, 2005).

Apesar de não apresentarem grande potencial antioxidante devido à média capacidade delas em doar elétrons (DANGLES, 2012), as isoflavonas e flavanonas podem atuar principalmente na prevenção e no tratamento de doenças crônicas.

As isoflavonas, que são fitoestrógenos com estrutura similar ao estradiol-17 β e moduladoras dos receptores estrogênicos, têm sido associadas a diversos benefícios

relacionados a fatores hormonais e não hormonais. Mainini et al. (2013) observaram que a ingestão de 60,8 mg/dia de isoflavonas ao longo de três meses foi eficaz no controle da síndrome climatérica e melhoria dos sintomas neurovegetativos em mulheres pós-menopausa. Doses de 54 mg/dia de genisteína proporcionou melhoria na função endotelial e aumento da vasodilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (IRACE et al., 2013). Alguns estudos demonstraram o efeito das isoflavonas, em doses que variaram de 37 a 80 mg/dia, sobre biomarcadores ósseos, com aumento significativo na densidade e teor de minerais ósseo, excreção reduzida de ligações cruzadas de piridínios e aumento das concentrações séricas de fosfatase alcalina óssea e osteocalcina (WILLIAMSON; MANACH, 2005).

O consumo de soja e derivados pode ainda reduzir os níveis de colesterol total, colesterol LDL-c e triacilgliceróis; conferir proteção ao tecido mamário e consequentemente reduzir o risco de câncer de mama; e repor níveis de estrogênio em mulheres na pós-menopausa (VINCENT; FITZPATRICK, 2000). Em cultura de células, modelos animais e alguns ensaios clínicos em humanos as isoflavonas se apresentam como alternativa promissora na prevenção e/ou tratamento de cânceres relacionados ou não com hormônios, doenças cardiovasculares, osteoporose e alívio dos sintomas da menopausa (BEDANI; ROSSI, 2005).

Assim como as isoflavonas, as flavanonas não se caracterizam pelo potencial antioxidante, mas estudos apontam sua eficácia na prevenção de doenças crônicas como a asma (BRIGITTE; MILBURY; BLUMBERG, 2005) e apoptose retinal quando doses de 20 mg/Kg corporal foram administradas (KARA et al., 2014).

A apigenina apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e anticarcinogênicas (PATEL; SHUKLA; GUPTA, 2007) assim como a luteolina, que tem sido associada à indução da apoptose e inibição da proliferação celular, metástase e angiogênese (LIN et al., 2008).

Os ácidos fenólicos, representados principalmente pelos ácidos hidroxicinâmicos e hidroxibenzoicos, tem recebido considerável atenção devido as suas atividades biológicas, pela alta capacidade de inativar espécies reativas ao oxigênio (SEN et al., 2013) além de propriedades anti-inflamatórias e anticarcinogênicas (ZAMORA-ROS et al., 2013). Alguns estudos relatam também a capacidade desses ácidos, em especial o clorogênico, em retardar a absorção de glicose intestinal e inibir a gliconeogênese (ONG; HSU; TAN, 2012) além de auxiliar na prevenção e tratamento de doenças hepáticas (ALBERTI, 2012).

As propriedades funcionais das proantocianidinas têm sido estudadas intensivamente e efeitos benéficos têm sido observados no sistema vascular (aumento da atividade antioxidante e consequente inativação de radicais livres, diminuição nos níveis de LDL-c, aumento nos níveis de HDL-c), além de melhorias da vasodilatação do endotélio, diminuição da pressão arterial, efeitos benéficos sobre a fragilidade e permeabilidade capilar, aumento das concentrações plasmáticas de ascorbato, diminuição da expressão de P-selectina, aumento das concentrações de espécies nitrosiladas, diminuição das concentrações de tromboxano sérico, aumento do diâmetro de microveias, aumento das concentrações plasmáticas de homocisteína dentre outros. É importante notar, porém, que as proantocianidinas ocorrem, usualmente, junto com seus monômeros (catequina e epicatequina). Portanto, não é bem estabelecido se os efeitos observados são atribuídos aos seus componentes, aos monômeros ou ambos (ESPÍN; GARCÍA-CONESA; TOMÁS-BARBERÁN, 2007; WILLIAMSON; MANACH, 2005).

Apesar da baixa ocorrência na dieta e da baixa biodisponibilidade dos estilbenos no organismo humano (ESPÍN; GARCÍA-CONESA; TOMÁS-BARBERÁN, 2007), muitos estudos propõem a investigação dos benefícios destas substâncias sobre a saúde devido as suas propriedades antioxidantes, anticarcinogênicas e anti-inflamatórias (MARCHAL; PIFFERI; AUJARD, 2013) além da capacidade de melhorar a saúde metabólica por simular os efeitos de uma dieta com restrição calórica (RAEDERSTORFF; KUNZ; SCHWAGER, 2013). Devido a estas propriedades, os estilbenos, particularmente o resveratrol, têm recebido grande atenção nas últimas décadas, pois eles podem ser considerados substâncias com potencial preventivo e terapêutico, eficazes no controle de doenças metabólicas e da obesidade (POULSEN et al., 2013).

Este polifenol é um estilbeno formado através de uma reação de condensação entre 3 moléculas de malonil-CoA e uma molécula de 4 – cumaroil-CoA. Sua síntese ocorre em resposta a ambientes estressantes, como infecções microbianas, radiação ultravioleta e flutuações de temperatura. Embora tais mecanismos ainda não estejam totalmente esclarecidos, os estudos indicam que compostos fenólicos presentes em uvas podem se complexar com metais (como ferro e cobre) que provocam peroxidação dos lipídios, aumentam a atividade antioxidante do plasma, associam-se com a LDL-c aumentando sua resistência à oxidação, preservam a atividade da enzima paraoxonase, neutralizam radicais livres e ativam fatores de transcrição

como o Nrf2, que aumenta a expressão de genes que codificam proteínas importantes na defesa antioxidante, como a superóxido dismutase e a glutathione peroxidase. Além disso, os polifenóis inibem a fosforilação de MAP quinases, inibindo assim os fatores de transcrição NF- κ B e AP-1 e, conseqüentemente, reduzindo a síntese do TNF- α , interleucinas, moléculas de adesão e quimiocinas. Também inibem a atividade das enzimas cicloxigenase e lipoxigenase. Outro mecanismo proposto é a ação do resveratrol sobre a atividade de deacetilases de histonas, como a SIRT-1. Estas ações em conjunto reduzem a oxidação da LDL-c e o processo inflamatório, atenuando o processo aterogênico (SÉFORA-SOUSA; ANGELIS-PEREIRA, 2013).

Vale ressaltar, porém, que a concentração requerida para efeito *in vitro* varia de 0,1 mol/L a 100 mol/L. Como as concentrações fisiológicas não excedem 10 mol/L, os efeitos *in vitro* dos fenólicos em concentrações de 10 mol/L geralmente não são válidos, com possível (mas não provável) exceção para o lúmen intestinal. Além disso, a absorção é acompanhada por extensiva conjugação e metabolismo, sendo as formas encontradas no sangue diferentes das formas encontradas nos alimentos. Isso indica que experimentos *in vitro* com fenólicos na forma nativa no alimento (aglicona) não são necessariamente relevante para situações *in vivo* (WILLIAMSON; MANACH, 2005).

Além disso, para que um composto químico possa exercer atividade biológica, deve atingir o alvo fisiológico numa concentração mínima que determine tanto este efeito biológico quanto o mecanismo de ação. A ingestão diária de fenólicos não necessariamente reflete a dose em que atingirá o alvo fisiológico, o que explica, em parte, a falta de correlação entre os dados epidemiológicos e estudos de intervenção. Visto que estes compostos são reconhecidos pelo organismo como xenobióticos, estimulando os mecanismos de detoxificação e defesa antioxidante, a concentração fisiológica dos mesmos é relativamente restrita e a biodisponibilidade constitui importante fator de controle. Isso explica a relação entre o consumo diário de compostos fenólicos, que atinge alguns gramas e as baixas concentrações (micromoles) desses compostos nos organismos (OLIVEIRA; BASTOS, 2011).

REFERÊNCIAS

ABE, L. T.; DA MOTA, R. V.; LAJOLO, F. M.; GENOVESE, M. I. Compostos fenólicos e capacidade antioxidante de cultivares de uvas *Vitis labrusca* L. e *Vitis vinifera* L. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 27, n. 2, p. 394–400, 2007.

ABIDOV, M. et al. Effect of Blueberin on fasting glucose, C-reactive protein and plasma aminotransferases, in female volunteers with diabetes type 2: double-blind, placebo controlled clinical study. **Georgian Medicine News**, Tbilisi, v. 141, p. 66-72, 2006.

ABOUL-ENEIN, H. Y.; BERCZYNSKI, P.; KRUK, I. Phenolic compounds: the role of redox regulation in neurodegenerative disease and cancer. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, Beijing, v. 13, n. 3, p. 385-398, 2013.

ACHILLI, G. et al. Identification and determination of phenolic constituents in natural beverages and plant extracts by means of a coulometric electrode array system. **Journal of Chromatography**, Amsterdam, v. 632, p. 111-117, 1993.

ACHILLI, G.; CELLERINO, G. P.; GAMACHE, P. H.; D'ERIL, G. V. M. Identification and determination of phenolic constituents in natural beverages and plant extracts by means of a coulometric electrode array system. **Journal of Chromatography**, v. 632, p. 111–117, 1993.

ACOSTA-ESTRADA, B. A.; GUTIÉRREZ-URIBE, J. A.; SERNA-SALDÍVAR, S. O. Bound phenolics in foods, a review. **Food Chemistry**, Oxford, v. 152, n. 1, p. 46-55, 2014.

ACOSTA-MONTOYA, Ó. et al. Phenolic content and antioxidant capacity of tropical highland blackberry (*Rubus adenotrichus* Schldl.) during three edible maturity stages. **Food Chemistry**, Oxford, v. 119, n. 4, p. 1497-1501, 2010.

AHERNE, S. A.; O'BRIEN, N. M. Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. **Nutrition**, Philadelphia, v. 18, n. 1, p. 75-81, 2002.

AHRENS, M. J. et al. Effect of emulin on blood glucose in type 2 diabetics. **Journal of Medicinal Food**, New Rochelle, v. 16, p. 211-215, 2013.

ALBERTI, A. Importance of dietary hydroxycinnamic acids in the therapy of liver fibrosis. **Orvosi Hetilap**, Budapest, v. 153, n. 24, p. 948-953, 2012.

ANCOS, B. DE; GONZALEZ, E.; CANO, M. P. Differentiation of raspberry varieties according to anthocyanin composition. **Zeitschrift fur Lebensmittel-Untersuchung und-Forschung**, v. 208, p. 33–38, 1999.

ANGELO, P. M.; JORGE, N. Compostos fenólicos em alimentos: uma breve revisão. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 66, n. 1, p. 232-240, 2007.

ANTONELLI, M. L.; FABERI, A.; PASTORINI, E.; SAMPERI, R.; LAGANÀ, A. Simultaneous quantitation of free and conjugated phytoestrogens in Leguminosae by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Talanta**, v. 66, n. 4, p. 1025–33, 2005.

ARABBI, P. R.; GENOVESE, M. I.; LAJOLO, F. M. Flavonoids in Vegetable Foods Commonly Consumed in Brazil and Estimated Ingestion by the Brazilian Population. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 5, p. 1124–1131, 2004.

ARAI, Y.; WATANABE, S.; KIMIRA, M.; et al. Dietary Intakes of Flavonols , Flavones and Isoflavones by Japanese Women and the Inverse Correlation between Quercetin Intake and Plasma LDL Cholesterol Concentration. **Journal of Nutrition**, p. 2243–2250, 2000.

ARCHIVIO, M. d' et al. Bioavailability of the polyphenols: status and controversies. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 11, n. 4, p. 1321-1342, 2010.

AREIAS, F. M.; VALENTÃO, P.; ANDRADE, P. B.; FERRERES, F.; SEABRA, R. M. Phenolic fingerprint of peppermint leaves. **Food Chemistry**, v. 73, p. 307–311, 2001.

AYERZA, R.; COATES, W. Some quality components of four chia (*Salvia hispanica* L.) genotypes grown under tropical coastal desert ecosystem conditions. **Asian Journal of Plant Sciences**, v. 8, n. 4, p. 301–307, 2009.

BAKKALBASI, E.; MENTES, O.; ARTIK, N. Food ellagitannins-occurrence, effects of processing and storage. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, Cleveland, v. 49, n. 3, p. 283-298, 2009.

BAKOWSKA-BARCZAK, A. M.; KOLODZIEJCZYK, P. P. Black currant polyphenols: their storage stability and microencapsulation. **Industrial Crops and Products**, London, v. 34, n. 2, p. 1301-1309, 2011.

BAKOWSKA-BARCZAK, A. M.; KOLODZIEJCZYK, P. P. Black currant polyphenols: Their storage stability and microencapsulation. **Industrial Crops and Products**, v. 34, n. 2, p. 1301–1309, 2011.

BALASUNDRAM, N.; SUDRAM, K.; SAMMAN, S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: antioxidant activity, occurrence, and potential uses. **Food Chemistry**, Oxford, v. 99, p. 191-203, 2006.

BARVE, A. et al. Metabolism, oral bioavailability and pharmacokinetics of chemopreventive kaempferol in rats. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, Chichester, v. 30, n. 7, p. 356-365, 2009.

BEDANI, R.; ROSSI, E. A. Isoflavonas: bioquímica, fisiologia e implicações para a saúde. **Boletim CEPPA**, Curitiba, v. 23, p. 231-264, 2005.

BEEKWILDER, J.; HALL, R. D.; DE VOS, C. H. R. Identification and dietary relevance of antioxidants from raspberry. **BioFactors**, Hoboken, v. 23, n. 4, p. 197-205, 2005.

BELAJOVÁ, E.; SUHAJ, M. Determination of phenolic constituents in citrus juices: Method of high performance liquid chromatography. **Food Chemistry**, v. 86, n. 3, p. 339–343, 2004.

BERMÚDEZ-SOTO, M.; TOMÁS-BARBERÁN, F. A. Evaluation of commercial red fruit juice concentrates as ingredients for antioxidant functional juices. **European Food Research and Technology**, v. 219, n. 2, p. 133–141, 2004.

BILYK, A.; SAPERS, G. M. Varietal differences in the quercetin, kaempferol and myricetin contents of highbush blueberry, cranberry and thornless blackberry fruits. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Easton, v. 34, n. 4, p. 1983-1986, Apr. 1986.

BOBINAITĖ, R.; VIŠKELIS, P.; VENSKUTONIS, P. R. Variation of total phenolics, anthocyanins, ellagic acid and radical scavenging capacity in various raspberry (*Rubus* spp.) cultivars. **Food Chemistry**, v. 132, n. 3, p. 1495–1501, 2012.

BOHN, T. Dietary factors affecting polyphenol bioavailability. **Nutrition reviews**, v. 72, n. 7, p. 429–52, jul. 2014.

BOLLING, B. W.; DOLNIKOWSKI, G.; BLUMBERG, J. B.; CHEN, C.-Y. O. Polyphenol content and antioxidant activity of California almonds depend on cultivar and harvest year. **Food Chemistry**, v. 122, n. 3, p. 819–825, 2010.

BONVEHI, J. S.; TORRENTO, M. S.; LORENTE, E. C. Evaluation of Polyphenolic and Flavonoid Compounds in Honeybee-Collected Pollen Produced in Spain. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. 4, p. 1848–1853, 2001.

BOUDET, A. M. Evolution and current status of research in phenolic compounds. **Phytochemistry**, Saint Paul, v. 68, p. 2722-2735, 2007.

BRAVO, L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. **Nutrition Reviews**, New York, v. 56, n. 11, p. 317-333, 1998.

BRIGITTE, A. G.; MILBURY, P. E.; BLUMBERG, J. B. Flavonols, flavones, flavanones, and human health: epidemiological evidence. **Journal of Medicinal Food**, New Rochelle, v. 8, n. 3, p. 281-290, 2005.

BUENDÍA, B. et al. HPLC-MS analysis of proanthocyanidin oligomers and other phenolics in 15 strawberry cultivars. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Easton, v. 58, n. 7, p. 3916-3926, 2010.

BURDA, S.; OLESZEK, W.; LEE, C. Y. Phenolic Compounds and Their Changes in Apples during Maturation and Cold Storage. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 38, n. 4, p. 945–948, 1990.

BURNS, J. et al. Plant foods and herbal sources of resveratrol. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Easton, v. 50, n. 11, p. 3337-3340, Nov. 2002.

BUSHMAN, B. S. et al. Chemical composition of caneberry (*Rubus* spp.) seeds and oils and their antioxidant potential. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Easton, v. 52, n. 26, p. 7982-7987, 2004.

CAO, H. H. et al. Quercetin exerts anti-melanoma activities and inhibits STAT3 signaling. **Biochemical Pharmacology**, New York, v. 87, p. 424-434, 2014.

CARBONELL-CAPELLA, J. M. et al. Analytical methods for determining bioavailability and bioaccessibility of bioactive compounds from fruits and vegetables: a review. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, Chicago, v. 13, n. 2, p. 155-171, 2014.

CAROCHO, M.; FERREIRA, I. C. F. R. The role of phenolic compounds in the fight against cancer: a review. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, Beijing, v. 13, n. 8, p. 1236-1258, 2013.

CARRÃO-PANIZZI, M. C.; SILVA, A.; KIKUCHI, A. Efeitos de genótipos , ambientes e de tratamentos hidrotérmicos na concentração de isoflavonas agliconas em grãos de soja (1). **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 38, n. 8, p. 897–902, 2003.

CARTEA, M. E. et al. Phenolic compounds in Brassica vegetables. **Molecules**, Basel, v. 16, n. 1, p. 251-280, 2011.

CHAOVANALIKIT, A.; WROLSTAD, R. E. Anthocyanin and Polyphenolic Composition of Fresh and Processed Cherries. **Food Chemistry and Toxicology**, v. 69, n. 1, p. 73–83, 2004.

CHEYNIER, V. Phenolic compounds: from plants to foods. **Phytochemistry Reviews**, Berlin, v. 11, n. 2/3, p. 153-177, 2012.

CHO, M. J.; HOWARD, L. R.; PRIOR, R. L.; CLARK, J. R. Flavonoid glycosides and antioxidant capacity of various blackberry , blueberry and red grape genotypes determined by high-performance liquid chromatography / mass spectrometry. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, p. 1771–1782, 2004.

CICHEWICZ, R. H.; KOUZI, S. A. Studies in natural products chemistry. **Studies in Natural Products Chemistry**, New York, v. 26, n. 1, p. 507-579, 2002.

COWARD, L.; SMITH, M.; KIRK, M.; BARNES, S. Chemical modification of isoflavones in soyfoods during cooking. **The America Journal of Clinical Nutrition**, v. 68, p. 1486–1491, 1998.

CROFT, K. D. The chemistry and biological effects of flavonoids and phenolic acids. **Annals of the New York Academy Science**, New York, n. 854, p. 435-442, 2006.

CROZIER, A. et al. Quantitative analysis of the flavonoid content of commercial tomatoes, onions, lettuce, and celery. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Easton, v. 45, n. 3, p. 590-595, Mar. 1997.

CROZIER, A.; DEL RIO, D.; CLIFFORD, M. N. Bioavailability of dietary flavonoids and phenolic compounds. **Molecular Aspects of Medicine**, Elmsford, v. 31, n. 6, p. 446-467, 2010.

CROZIER, A.; LEAN, M. E. J.; MCDONALD, M. S.; BLACK, C. Quantitative Analysis of the Flavonoid Content of Commercial Tomatoes , Onions , Lettuce , and Celery. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 45, n. 3, p. 590–595, 1997.

DAMODARAN, S.; PARKIN, K. L.; FENNEMA, O. R. **Química de alimentos de Fennema**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 1160 p.

DANGLES, O. Antioxidant activity of plant phenols: chemical mechanisms and biological significance. **Current Organic Chemistry**, Hiversum, v. 16, n. 6, p. 692-714, 2012.

DASH, S. et al. High-dose resveratrol treatment for 2 weeks inhibits intestinal and hepatic lipoprotein production in overweight/obese men. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, Dallas, v. 33, n. 12, p. 2895-2901, 2013.

DAY, A. J. et al. Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. **FEBS Letters**, Amsterdam, v. 468, n. 2/3, p. 166-70, 2000.

DEL POZO-INSFRAN, D. DEL; BRENES, C. H.; TALCOTT, S. T. Phytochemical Composition and Pigment Stability of Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 6, p. 1539–1545, 2004.

DING, Z.; KUHR, S.; ENGELHARDT, U. H. Influence of catechins and theaflavins on the astringent taste of black tea brews. **Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und-Forschung**, v. 195, p. 108–111, 1992.

DJORDJEVIC, V. B.; ZVEZDANOVIC, L.; COSIC, V. Oxidative stress in human diseases. **Current Medicinal Chemistry**, Hiversum, v. 136, n. 2, p. 158-165, 2008.

DOSSETT, M.; LEE, J.; FINN, C. E. Characterization of a novel anthocyanin profile in wild black raspberry mutants: an opportunity for studying the genetic control of pigment and color. **Journal of Functional Foods**, New York, v. 3, n. 3, p. 207-214, 2011.

DRÖGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiological Reviews**, Baltimore, v. 82, n. 1, p. 47-95, 2002.

DRYDEN, G. W. et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of an oral dose of (-)-epigallocatechin-3-gallate-rich polyphenon E in patients with mild to moderate ulcerative colitis. **Inflammatory Bowel Diseases**, Riverwoods, v. 19, n. 9, p. 1904-1912, 2013.

DUAN, K. et al. Effect of quercetin on CYP3A activity in chinese healthy participants. **Journal of Clinical Pharmacology**, Thousand Oaks, v. 52, p. 940-946, 2012.

DUEÑAS, M.; PÉREZ-ALONSO, J. J.; SANTOS-BUELGA, C.; ESCRIBANO-BAILÓN, T. Anthocyanin composition in fig (*Ficus carica* L.). **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 21, n. 2, p. 107–115, 2008.

DUGO, P.; FAVOINO, O.; LO PRESTI, M.; et al. Determination of anthocyanins and related components in red wines by micro- and capillary HPLC. **Journal of Separation Science**, v. 27, p. 1458–1466, 2004.

ERMAK, G.; DAVIES, K. J. Calcium and oxidative stress: from cell signaling to cell death. **Molecular Immunology**, Elmsford, v. 38, p. 713-721, 2002.

ESPÍN, J. C.; GARCÍA-CONESA, M. T.; TOMÁS-BARBERÁN, F. A. Nutraceuticals: facts and fiction. **Phytochemistry**, Saint Paul, v. 68, n. 22/24, p. 2986-3008, 2007.

FAUDALE, M.; VILADOMAT, F.; BASTIDA, J.; PLO, F.; CODINA, C. Antioxidant Activity and Phenolic Composition of Wild, Edible, and Medicinal Fennel from Different Mediterranean Countries. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 6, p. 1912–1920, 2008.

FILOMENI, G. et al. Carcinoma cells activate AMP-activated protein kinase-dependent autophagy as survival response to kaempferol-mediated energetic impairment. **Autophagy**, Austin, v. 6, n. 2, p. 202-216, 2010.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Bioavailability and bioequivalence requirements**. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov>>. Acesso em: 19 maio 2014.

FUENTES-ALVENTOSA, J. M. et al. Identification of Flavonoid Diglycosides in Several Genotypes of Asparagus from the Huétor-Tájar Population Variety. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 55, n. 24, p. 10028–10035, 2007.

FULEKI, T.; RICARDO, J. M. Catechin and Procyanidin Composition of Seeds from Grape Cultivars Grown in Ontario. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 45, n. 4, p. 1156–1160, 1997.

GANCEL, A. L. et al. Impact of industrial processing and storage on major polyphenols and the antioxidant capacity of tropical highland blackberry (*Rubus adenotrichus*). **Food Research International**, Barking, v. 44, n. 7, p. 2243-2251, 2011.

GAO, L.; MAZZA, G. Characterization , Quantitation , and Distribution of Anthocyanins and Colorless Phenolics in Sweet Cherries. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 43, n. 2, p. 343–346, 1995.

GARCÍA, A. A.; CARRIL, E. P. U. Metabolismo secundario de plantas. **Reduca (Biologia) - Série Fisiologia Vegetal**, Madrid, v. 2, n. 3, p. 119-145, 2009.

GARCIA-VIGUERA, C.; ZAFRILLA, P.; TOMÁS-BARBERÁN, F. A. The use of Acetone as an Extraction Solvent for Anthocyanins from Strawberry Fruit. **Phytochemical Analysis**, v. 9, p. 274–277, 1998.

GHISELLI, A.; NARDINI, M.; BALDI, A.; et al. Antioxidant Activity of Different Phenolic Fractions Separated from an Italian Red Wine. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 46, n. 2, p. 361–367, 1998.

GIADA, M. D. L. R. Food phenolic compounds: main classes, sources and their antioxidant power. In: _____. **Oxidative stress and chronic degenerative diseases: a role for antioxidants**. Zagreb: InTech, 2013. p. 87-112.

GLAZER, A. W.; NIKAIIDO, H. **Microbial Biotechnology: fundamentals of applied microbiology**. 2nd ed. San Francisco: Cambridge University, 1995. 576 p.

GOLDBERG, D. M.; TSANG, E.; KARUMANCHIRI, A.; et al. Method To Assay the Concentrations of Phenolic Constituents of Biological Interest in Wines gradient elution and diode array detection to quantitate cis and trans isomers of resveratrol and their glucosides. **Analytical Chemistry**, v. 68, n. 10, p. 1688–1694, 1996.

GONÇALVES, A. E. DE S. S.; LAJOLO, F. M.; GENOVESE, M. I. Chemical Composition and Antioxidant / Antidiabetic Potential of Brazilian Native Fruits and Commercial Frozen Pulps. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, p. 4666–4674, 2010.

GONÇALVES, R. M. F. **Estudo da inibição de tripsina por compostos fenólicos isolados de fontes naturais: efeito antinutricional de bebidas comuns**. 2007. 128 p. Dissertação (Mestrado em Tecnologia, Ciência e Segurança Alimentar) - Universidade do Porto, Porto, 2007.

GU, L.; KELM, M. A.; HAMMERSTONE, J. F.; et al. Concentrations of Proanthocyanidins in Common Foods and Estimations of. **Journal of Nutrition**, p. 613–617, 2004.

GUO, J. et al. Freezing-thawing effects on the properties of dialdehyde carboxymethyl cellulose crosslinked gelatin-MMT composite films. **Food Hydrocolloids**, Oxford, v. 33, n. 2, p. 273-279, 2013.

HACKMAN, R. M. et al. Flavanols: digestion, absorption and bioactivity. **Phytochemical Reviews**, Berlin, v. 7, p. 195-208, 2008.

HALLIWELL, B.; RAFTER, J.; JENNER, A. Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct or indirect effects? antioxidant or not? **Journal of Clinical Nutrition**, Philadelphia, v. 81, p. 268-276, 2005.

HANEISHI, A. et al. Analysis of induction mechanisms of an insulin-inducible transcription factor SHARP-2 gene by (–)-Epigallocatechin-3-gallate. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Easton, v. 60, p. 9850-9855, 2012.

HARNLY, J. M.; DOHERTY, R. F.; BEECHER, G. R.; et al. Flavonoid Content of U . S . Fruits , Vegetables , and Nuts. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, n. 26, p. 9966–9977, 2006.

HASSIMOTTO, N. M. A.; GENOVESE, M. I.; LAJOLO, F. M. Absorption and metabolism of cyanidin-3-glucoside and cyanidin-3-rutinoside extracted from wild mulberry (*Morus nigra* L.) in rats. **Nutrition Research**, v. 28, p. 198–207, mar. 2008.

HELLSTRÖM, J. K.; TÖRRÖNEN, A. R.; MATTILA, P. H. Proanthocyanidins in common food products of plant origin. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Easton, v. 57, n. 17, p. 7899-906, 2009.

HOLLMAN, P. C. H. Absorption, bioavailability, and metabolism of flavonoids. **Archives of Physiology and Biochemistry**, London, v. 42, n. 1, p. 74-83, 2004. Supplement.

HOLLMAN, P. C. H. et al. Relative bioavailability of the antioxidant flavonoid quercetin from various foods in man. **FEBS Letters**, Amsterdam, v. 418, n. 1/2, p. 152-156, 1997.

HOLLMAN, P. C. H. et al. The sugar moiety is a major determinant of the absorption of dietary flavonoid glycosides in man. **Free Radical Research**, New York, v. 31, n. 6, p. 569-573, 1999.

HOLLMAN, P. C. H. Evidence for health benefits of plant phenols: local or systemic effects? **Journal of the Science of Food and Agriculture**, London, v. 81, n. 9, p. 842-852, Sept. 2001.

INTERNATIONAL UNION OF BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY. **Shikimate and chorismate biosynthesis**. Disponível em: <<http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/reaction/misc/shikim.html>>. Acesso em: 27 jun. 2014.

IRACE, C. et al. Genistein and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. **European Journal of Clinical Investigation**, Oxford, v. 43, n. 10, p. 1025-1031, 2013.

JAKOBEK, L. et al. Flavonols, Phenolic acids and antioxidant activity of some red fruits. **Deutsche Lebensmittel-Rundschau**, Stuttgart, v. 103, n. 8, p. 369-378, 2007.

JUSTESEN, U.; KNUTHSEN, P. Composition of flavonoids in fresh herbs and calculation of flavonoid intake by use of herbs in traditional Danish dishes. **Food and Chemical Toxicology**, v. 73, p. 245–250, 2001.

KANZAKI, N. et al. Effect of a dietary supplement containing glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and quercetin glycosides on symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, London, v. 92, n. 2011, p. 862-869, 2012.

KARA, S. et al. Protective effect of hesperetin and naringenin against apoptosis in ischemia/reperfusion-induced retinal injury in rats. **The Scientific World Journal**, Cairo, v. 2014, p. 1-8, 2014.

KIM, D.-O.; CHUN, O. K.; KIM, Y. J.; MOON, H.-Y.; LEE, C. Y. Quantification of Polyphenolics and Their Antioxidant Capacity in Fresh Plums. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 22, p. 6509–6515, 2003.

KIM, H. K.; VERPOORTE, R. Sample preparation for plant metabolomics. **Phytochemical Analysis**, Chichester, v. 21, n. 1, p. 4-13, 2010.

KIM, M. E. et al. Myricetin induces cell death of human colon cancer cells. **Anticancer Research**, New York, v. 34, p. 701-706, 2014.

KUHR, S.; ENGELHARDT, U. H. Determination of flavanols, theogallin, gallic acid and caffeine in tea using HPLC. **Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und-Forschung**, v. 192, p. 526–529, 1991.

KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. **The Scientific World Journal**, Cairo, v. 2013, p. 1-15, 2013.

LAFAY, S.; GIL-IZQUIERDO, A. Bioavailability of phenolic acids. **Phytochemistry Reviews**, Berlin, v. 7, n. 2, p. 301-311, 2007.

LEE, J.; DOSSETT, M.; FINN, C. E. Rubus fruit phenolic research: the good, the bad, and the confusing. **Food Chemistry**, Oxford, v. 130, n. 4, p. 785-796, 2012.

LIN, Y. et al. Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy. **Current Cancer Drug Targets**, Amarillo, v. 8, n. 7, p. 634-646, 2008.

LLANES, P. R.; VILLAMIL, A. P.; LÓPEZ, C. O. Determinación por HPLC de flavanonas en jugos cítricos de variedades cultivadas en Santander. **Scientia et Technica**, v. 33, p. 293–294, 2007.

MAININI, G. et al. Nonhormonal management of postmenopausal women: effects of a red clover based isoflavone supplementation on climacteric syndrome and cardiovascular risk serum profile. **Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology**, Montreal, v. 40, n. 3, p. 337-341, 2013.

MANACH, C. et al. Polyphenols: food sources and bioavailability. **The American Journal of Clinical Nutrition**, New York, v. 79, n. 5, p. 727-747, 2004.

MANOHAR, M. et al. (-)-Epigallocatechin-3-gallate induces apoptosis in human endometrial adenocarcinoma cells via ROS generation and p38 MAP kinase activation. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, Stoneham, v. 24, n. 6, p. 940-947, 2013.

MARCHAL, J.; PIFFERI, F.; AUJARD, F. Resveratrol in mammals: effects on aging biomarkers, age-related diseases, and life span. **Annals of the New York Academy of Science**, New York, n. 1290, p. 67-73, 2013.

MARTIN, K. R.; APPEL, C. L. Polyphenols as dietary supplements: a double-edged sword. **Journal of Nutrition and Dietary Supplements**, Oxford, v. 2, p. 1-12, 2010.

MARTÍNEZ-VALVERDE, I.; PERIAGO, M. J.; ROS, G. Significado nutricional de los compuestos fenólicos de la dieta. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, Caracas, v. 50, p. 5-18, 2000.

MATSUBARA, S.; RODRIGUEZ-AMAYA, D. B. Teores de catequinas e teaflavinas em chás comercializados no Brasil. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 26, n. 2, p. 401-407, 2006.

MATTILA, P.; HELLSTRÖM, J. Phenolic acids in potatoes, vegetables, and some of their products. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 20, n. 3-4, p. 152-160, 2007.

MCDOUGALL, G. J. et al. Assessing Potential Bioavailability of Raspberry Anthocyanins Using an in Vitro Digestion System. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, p. 5896-5904, 2005.

MICHODJEHOUN-MESTRES, L.; SOUQUET, J.-M.; FULCRAND, H.; et al. Monomeric phenols of cashew apple (*Anacardium occidentale* L.). **Food Chemistry**, v. 112, p. 851-857, 2009.

MORTON, L. W. et al. Chemistry and biological effects of dietary phenolic compounds: relevance to cardiovascular disease. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, Carlton, v. 27, p. 152-159, 2000.

MOURA, L. M.; SYLOS, C. M. DE. The effect of the manufacturing process on the citrus juice on the concentrations of flavanones. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 19, n. 4, p. 379-384, 2008.

MULLEN, W.; MARKS, S. C.; CROZIER, A. Evaluation of Phenolic Compounds in Commercial Fruit Juices and Fruit Drinks. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 55, n. 8, p. 3148-3157, 2007.

MURPHY, K. J. et al. Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function 1-3. **The American Journal of Clinical Nutrition**, New York, v. 77, p. 1466-1473, 2003.

NACZK, M.; SHAHIDI, F. Extraction and analysis of phenolics in food. **Journal of Chromatography**, Amsterdam, v. 1054, p. 95-111, 2004.

NAPIMOGA, M. H. et al. Quercetin inhibits inflammatory bone resorption in a mouse periodontitis model. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 76, p. 2316-2321, 2013.

NIEMENAK, N.; ROHSIUS, C.; ELWERS, S.; OMOKOLO, D.; LIEBEREI, R. Comparative study of different cocoa (*Theobroma cacao* L.) clones in terms of their phenolics and anthocyanins contents. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 19, p. 612-619, 2006.

NISETEO, T.; KOMES, D.; CVITANOVIC, A. B.; HORZIC, D.; BUDEC, M. Bioactive composition and antioxidant potential of different commonly consumed coffee brews affected by their preparation technique and milk addition. **Food Chemistry**, v. 134, p. 1870-1877, 2012.

OKSANA, S. et al. Plant phenolic compounds for food, pharmaceutical and cosmetics production. **Journal of Medicinal Plants Research**, Nsukka, v. 6, n. 13, p. 2526-2539, 2012.

OLIVEIRA, D. M. de; BASTOS, D. H. M. Revisão. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, p. 1051-1056, 2011.

ONG, K. W.; HSU, A.; TAN, B. K. H. Chlorogenic acid stimulates glucose transport in skeletal muscle via AMPK activation: a contributor to the beneficial effects of coffee on diabetes. **PloS one**, San Francisco, v. 7, n. 3, p. e32718-e32718, 2012.

OROZCO-SEVILLA, V. et al. Epigallocatechin-3-gallate is a potent phytochemical inhibitor of intimal hyperplasia in the wire-injured carotid artery. **Journal of Vascular Surgery**, Saint Louis, v. 58, n. 5, p. 1360-1365, 2013.

PARK, S. E. et al. Kaempferol acts through mitogen-activated protein kinases and protein kinase B/AKT to elicit protection in a model of neuroinflammation in BV2 microglial cells. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 164, n. 3, p. 1008-1025, 2011.

PARK, S. E.; SAPKOTA, K.; KIM, S.; KIM, H.; KIM, S. J. Kaempferol acts through mitogen-activated protein kinases and protein kinase B/AKT to elicit protection in a model of neuroinflammation in BV2 microglial cells. **British Journal of Pharmacology**, v. 164, n. 3, p. 1008–25, 2011.

PARK, Y. K.; AGUIAR, C. L.; ALENCAR, S. M.; et al. Conversão de malonil-b-glicosil isoflavonas em isoflavonas glicosiladas presentes em alguns cultivares de soja brasileiras. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 22, n. 2, p. 130–135, 2002.

PARR, A. J.; BOLWELL, G. P. Phenols in the plant and in man: the potential for possible nutritional enhancement of the diet by modifying the phenols content or profile. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, London, v. 80, p. 985-1012, 2000.

PATEL, D.; SHUKLA, S.; GUPTA, S. Apigenin and cancer chemoprevention: progress, potential and promise: review. **International Journal of Oncology**, Athens, v. 30, n. 1, p. 233-245, 2007.

POULSEN, M. et al. Resveratrol in metabolic health: an overview of the current evidence and perspectives. **Annals of the New York Academy of Science**, New York, n. 1290, p. 74-82, 2013.

QUIÑONES, M.; ALEIXANDRE, M. M. A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. **Nutrición Hospitalaria**, Madrid, v. 27, n. 1, p. 76-89, 2012.

RAEDERSTORFF, D.; KUNZ, I.; SCHWAGER, J. Resveratrol, from experimental data to nutritional evidence: the emergence of a new food ingredient. **Annals of the New York Academy of Science**, New York, n. 1290, p. 136-141, 2013.

RAFFO, A.; LEONARDI, C.; FOGLIANO, V.; et al. Nutritional Value of Cherry Tomatoes (*Lycopersicon esculentum* Cv . Naomi F1) Harvested at Different Ripening Stages. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 22, p. 6550–6556, 2002.

RAMYAA, P.; KRISHNASWAMY, R.; PADMA, V. V. Quercetin modulates OTA-induced oxidative stress and redox signalling in HepG2 cells: up regulation of Nrf2 expression and down regulation of NF- κ B and COX-2. **Biochimica et Biophysica Acta**, Alberta, v. 1840, n. 1, p. 681-692, 2014.

REIN, M. J. et al. Bioavailability of bioactive food compounds: a challenging journey to bioefficacy. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 3, p. 588–602, mar. 2013.

RICE-EVANS, C. A.; MILLER, N. J.; PAGANGA, G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. **Free Radical Biology and Medicine**, New York, v. 20, n. 7, p. 933-956, 1996.

ROBARDS, K. et al. Phenolic compounds and their role in oxidative processes in fruits. **Food Chemistry**, Oxford, v. 66, p. 401-436, 1999.

RODRIGUEZ-MATEOS, A. et al. Intake and time dependence of blueberry flavonoid: induced improvements in vascular function: a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study with mechanistic insights into biological activity 1-3. **The American Journal of Clinical Nutrition**, New York, v. 98, p. 1179-1191, 2013.

ROSS, J. A.; KASUM, C. M. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects and safety. **Annual Review of Nutrition**, Palo Alto, v. 22, p. 19-34, 2002.

ROSSI, E. A.; CARLOS, I. Z.; VENDRAMINI, R. C.; ABDALLA, D. S. P. Determinação de isoflavonas nas diversas etapas do processamento de “iogurte” de soja. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 15, n. 2, p. 93–99, 2004.

RYAN, D. et al. Biotransformations of phenolic compounds in *Olea europaea* L. **Scientia Horticulturae**, Amsterdam, v. 92, p. 147-176, 2002.

SÁNCHEZ-MORENO, C. Compuestos polifenólicos: estructura y clasificación: presencia en alimentos y consumo: biodisponibilidad y metabolismo. **Alimentaria**, Bogotá, v. 329, p. 19-28, 2002.

SAUTTER, C. K.; DENARDIN, S.; ALVES, A. O.; et al. Determinação de resveratrol em sucos de uva no Brasil. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 25, n. 3, p. 437-442, 2005.

SCALBERT, A. et al. Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. **Biomedical Pharmacotherapy**, New York, v. 56, n. 6, p. 276-282, 2002.

SÉFORA-SOUSA, M.; ANGELIS-PEREIRA, M. C. de. Mecanismos moleculares de ação anti-inflamatória e antioxidante de polifenóis de uvas e vinho tinto na aterosclerose. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 15, p. 617-626, 2013.

SELLEPAN, S.; AKOH, C. C.; KREWER, G. Phenolic Compounds and Antioxidant Capacity of Georgia-Grown Blueberries and Blackberries. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 8, p. 2432-2438, 2002.

SEN, A. et al. Anticarcinogenic effect and carcinogenic potential of the dietary phenolic acid: o-coumaric acid. **Natural Product Communications**, Westerville, v. 8, n. 9, p. 1269-1274, 2013.

SHAHIDI, F.; NACZK, M. **Phenolics in food and nutraceuticals**. Boca Raton: CRC, 2006. 575 p.

SHEN, Y. et al. Dietary quercetin attenuates oxidant-induced endothelial dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice fed a high-fat diet: a critical role for heme oxygenase-1. **Free Radical Biology & Medicine**, New York, v. 65, p. 908-915, 2013.

SIES, H. Strategies of antioxidant defense. **European Journal of Biochemistry**, Berlin, v. 215, n. 2, p. 213-219, 1993.

SOARES, S. E. Ácidos fenólicos como antioxidantes. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 15, n. 1, p. 71-81, 2002.

STAFFORD, H. A. **Flavonoid metabolism**. Boca Raton: CRC, 1990. 360 p.

TALIOU, A. et al. An open-label pilot study of a formulation containing the anti-inflammatory flavonoid luteolin and its effects on behavior in children with autism spectrum disorders. **Clinical Therapeutics**, Princeton, v. 35, n. 5, p. 592-602, 2013.

TEW, B. et al. A Diet High in Wheat Fiber Decreases the Bioavailability of Soybean Isoflavones in a Single Meal Fed to Women¹ ' 2. **Human and Clinical Nutrition**, n. 1995, p. 871-877, 1996.

THILAKARATHNA, S. H.; RUPASINGHE, H. P. V. Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement. **Nutrients**, Basel, v. 5, n. 9, p. 3367-3387, 2013.

TOMAS-BARBERAN, F. A.; ESPIN, J. C. Phenolic compounds and related enzymes as determinants of quality in fruits and vegetables. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, London, v. 81, n. 9, p. 853-876, 2001.

TOYODA, M.; TANAKA, K.; HOSHINO, K.; AKIYAMA, H.; TANIMURA, A. Profiles of Potentially Antiallergic Flavonoids in 27 Kinds of Health Tea and Green Tea Infusions. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 45, n. 7, p. 2561-2564, 1997.

VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, Exeter, v. 39, n. 1, p. 44-84, 2007.

VALKO, M.; MORRIS, H.; CRONIN, M. T. D. Metals, toxicity and oxidative stress. **Current Medicinal Chemistry**, Wageningen, v. 12, n. 10, p. 1161-208, Oct. 2005.

VALVERDE, I. M.; JESÚS, M.; GASPAR, P. Significado nutricional de los compuestos fenólicos de la dieta. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, Caracas, v. 50, n. 1, p. 1-26, 2000.

VINCENT, A.; FITZPATRICK, L. A. Soy isoflavones: are they useful in menopause? **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, v. 75, n. 11, p. 1174-1184, 2000.

VOGT, T. Phenylpropanoid biosynthesis. **Molecular Plant**, Saint Paul, v. 3, n. 1, p. 2-20, 2010.

WEAVER, L. M.; HERRMANN, K. M. Dynamics of the shikimate pathway. **Trends in Plant Science**, Oxford, v. 2, n. 9, p. 346-351, 1997.

WILLIAMSON, G.; MANACH, C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans: II., review of 93 intervention studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, New York, v. 81, n. 1, p. 243S-255S, 2005. Supplement.

XU, H. et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate inhibits angiogenesis and suppresses vascular endothelial growth factor C/vascular endothelial growth factor receptor 2 expression and signaling in experimental endometriosis in vivo. **Fertility and Sterility**, Birmingham, v. 96, n. 4, p. 1021-1028, 2011.

YANG, C. S. et al. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. **Annual Review of Nutrition**, Palo Alto, v. 21, p. 381-406, 2001.

ZAMORA-ROS, R. et al. Dietary intakes and food sources of phenolic acids in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 110, n. 8, p. 1500-1511, 2013.

ZERN, T. L. et al. Human nutrition and metabolism grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. **Human Nutrition and Metabolism**, London, v. 135, p. 1911-1917, 2005.

ZHANG, X. H. et al. Flavonoid myricetin modulates GABA(A) receptor activity through activation of Ca(2+) channels and CaMK-II pathway. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, Bethesda, v. 2012, p. 1-10, 2012.

ZHENG, W.; WANG, S. Y. Antioxidant Activity and Phenolic Compounds in Selected Herbs. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. September 2000, p. 5165-5170, 2001.

ZHENG, W.; WANG, S. Y. Oxygen Radical Absorbing Capacity of Phenolics in Blueberries, Cranberries, Chokeberries and Lingonberries. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 2, p. 502-509, 2003.

ZHOU, Z. et al. The distribution of phenolic acids in rice. **Food Chemistry**, Oxford, v. 87, n. 3, p. 401-406, 2004.

ZHOU, Z.; ROBARDS, K.; HELLIWELL, S.; BLANCHARD, C. The distribution of phenolic acids in rice. **Food Chemistry**, v. 87, n. 3, p. 401-406, 2004.

ANEXO

Concentração de compostos fenólicos em alimentos.

Alimento	Substância	Concentração (mg.100g ⁻¹)	Referência
Açaí	Ácido ferúlico	21,200	Del-Pozo Insfran et al. (2004)
	Ácido p-hidroxibenzoico	8,050	Del-Pozo Insfran et al. (2004)
	Ácido protocatequínico	6,440	Del-Pozo Insfran et al. (2004)
	Ácido vanílico	3,320	Del-Pozo Insfran et al. (2004)
	Pelargonidina e formas glicosiladas	7,440	Del-Pozo Insfran et al. (2004)
Aipo	Apigenina	9,000	Crozier et al. (1997)
Alecrim	Naringenina e formas glicosiladas	53,100	Zheng e Wang (2001)
Alface	Ácido cafêico	49,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Ácido protocatequínico	1,500	Matilla e Hellstrom (2007)
Ameixa	Ácido clorogênico	215,400	Kim et al. (2003)
	Rutina	7,700	Kim et al. (2003)
Amêndoa	Isoramnetina	3,330	Bolling et al. (2010)
Amendoim	Ácido cumárico	77,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Ácido sinápico	14,000	Matilla e Hellstrom (2007)
Amora	Ácido elágico	33,810	Selleppan et al. (2002)
	Catequina e seus ésteres de ácido gálico	312,860	Selleppan et al. (2002)
Amora (suco)	Delfinidina e formas glicosiladas	201,280	Bermudez-Soto e Tomás-Barberán (2004)
	Miricetina	20,850	Bermudez-Soto e Tomás-Barberán (2004)
Araça	Ácido elágico	63,404	Gonçalves et al. (2010)
Arônia	Proantocianidinas	1271,850	Hellström; Törrönen; Mattila (2009)
	Quercetina	68,170	Bermudez-Soto e Tomás-Barberán (2004)
Arônia (suco)	Cianidina e formas glicosiladas	231,610	Bermudez-Soto e Tomás-Barberán (2004)
Arroz	Ácido cumárico	15,200	Zhou et al. (2004)
	Ácido ferúlico	36,200	Zhou et al. (2004)
Artemisia	Isoramnetina	5,000	Justesen e Knuthsen (2001)
Aspargo	Isoramnetina	11,250	Fuentes-Alventosa et al. (2007)
	Rutina	39,820	Fuentes-Alventosa et al. (2007)

Alimento	Substância	Concentração (mg.100g ⁻¹)	Referência
Batata doce roxa	Miricetina	15,587	Chu et al. (2000)
Beterraba	Ácido ferúlico	39,000	Matilla e Hellstrom (2007)
Brócolis	Ácido sinápico	8,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Malvidina e formas glicosiladas	6,000	Harnly et al. (2006)
Cacau (semente)	Catequina e seus ésteres de ácido gálico	173,500	Niemenak et al. (2008)
	Cianidina e formas glicosiladas	503,100	Niemenak et al. (2008)
	Epicatequina e seus ésteres de ácido gálico	4464,400	Niemenak et al. (2008)
	Proantocianidinas	1547,000	Hellström; Törrönen; Mattila (2009)
Café expresso	Ácido clorogênico	403,441	Niseteo et al. (2012)
Cajú	Miricetina	28,640	Michodjehoun-Mestres et al. (2009)
	Peonidina e formas glicosiladas	33,400	Michodjehoun-Mestres et al. (2009)
Camu-camu	Ácido elágico	45,080	Gonçalves et al. (2010)
Canela	Proantocianidinas	8108,200	Gu et al. (2004)
Cebolinha	Isoramnetina	5,000	Justesen e Knuthsen (2001)
Cenoura	Ácido cafêico	26,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Ácido p-hidroxibenzoico	5,000	Matilla e Hellstrom (2007)
Cereja	Ácido clorogênico	196,000	Chaovanalikit e Wrolstad (2008)
	Cianidina e formas glicosiladas	211,400	Gao e Mazza (1995)
	Peonidina e formas glicosiladas	15,800	Gao e Mazza (1995)
Chá ban-cha (folha desidratada)	Epicatequina e seus ésteres de ácido gálico	556,200	Matsubara e Rodriguez-Amaya (2006)
Chá de nêspera japonesa	Apigenina	11,700	Toyoda et al. (1997)
Chá oolong (folha desidratada)	Ácido gálico	200,000	Kuhr e Engelhardt (1991)
	Epicatequina e seus ésteres de ácido gálico	1920,000	Kuhr e Enghardt (1991)
	Teaflavina e seus ésteres de ácido gálico	164,500	Kuhr e Enghardt (1991)
Chá preto (folha desidratada)	Ácido gálico	385,000	Ding et al. (1992); Kuhr e Engelhardt (1991)
	Catequina e seus ésteres de ácido gálico	267,500	Ding et al. (1992); Kuhr e Enghardt (1991)

Alimento	Substância	Concentração (mg.100g ⁻¹)	Referência
	Epicatequina e seus ésteres de ácido gálico	1556,000	Kuhr e Enghardt (1991)
	Teaflavina e seus ésteres de ácido gálico	1075,000	Matsubara e Rodriguez-Amaya (2006)
Chá verde (folha desidratada)	Ácido gálico	90,000	Kuhr e Engelhardt (1991)
	Epicatequina e seus ésteres de ácido gálico	5165,000	Kuhr e Enghardt (1991)
	Miricetina	13,100	Toyoda et al. (1997)
Chia	Ácido cafêico	28,135	Ayerza e Coates (2009)
	Kaempferol	24,360	Ayerza e Coates (2009)
Couve	Kaempferol	21,100	Hertog et al. (1992)
Dill	Isoramnetina	43,500	Justesen e Knuthsen (2001)
	Kaempferol	20,000	Justesen e Knuthsen (2001)
	Quercetina	79,000	Justesen e Knuthsen (2001)
Ervilha	Gliciteína e formas glicosiladas	6,700	Antonelli et al. (2005)
Figo	Cianidina e formas glicosiladas	783,200	Duenas et al. (2008)
	Pelargonidina e formas glicosiladas	35,200	Dueñas et al. (2008)
Framboesa	Ácido clorogênico	64,590	Zheng e Wang (2003)
	Ácido elágico	323,500	Bobinaité et al. (2012)
	Delfinidina e formas glicosiladas	18,740	Zheng e Wang (2003)
	Malvidina e formas glicosiladas	15,010	Zheng e Wang (2003)
	Pelargonidina e formas glicosiladas	8,770	Ancos et al. (1999)
	Petunidina e formas glicosiladas	14,300	Zheng e Wang (2003)
Funcho	Ácido clorogênico	210,500	Faudale et al. (2008)
	Rutina	255,000	Faudale et al. (2008)
Ginkgo biloba	Ácido cafêico	39,800	Zheng e Wang (2001)
	Kaempferol	75,600	Zheng e Wang (2001)
	Rutina	22,400	Zheng e Wang (2001)
Groselha	Delfinidina e formas glicosiladas	157,580	Bakowska-Barczak e Kolodziejczyk (2011)

Alimento	Substância	Concentração (mg.100g ⁻¹)	Referência
	Petunidina e formas glicosiladas	6,840	Bakowska-Barczak e Kolodziejczyk (2011)
Hortelã-pimenta	Apigenina	14,650	Areias et al. (2001)
	Eriodictiol	252,828	Areias et al. (2001)
	Hesperidina e formas glicosiladas	88,700	Areias et al. (2001)
	Luteolina	85,575	Areias et al. (2001)
Kinako	Daidzeína e formas glicosiladas	82,330	Arai et al. (2000)
	Genisteína e formas glicosiladas	130,600	Bakowska-Barczak e Kolodziejczyk (2011)
Laranja, suco	Hesperidina e formas glicosiladas	439,250	Moura e Sylos (2008)
Levístico	Quercetina	170,000	Justesen e Knuthsen (2001)
Limão, suco	Hesperidina e formas glicosiladas	97,520	Achilli et al. (1993)
Maçã	Petunidina e formas glicosiladas	29,600	Harnly et al. (2006)
	Quercetina	82,000	Burda et al. (1990)
Manjerição	Ácido caféico	23,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Ácido siríngico	0,940	Matilla e Hellstrom (2007)
Mel	Ácido cumárico	29,000	Bonvehí et al. (2001)
	Ácido p-hidroxibenzoico	2,710	Bonvehí et al. (2001)
	Ácido protocatequínico	1,960	Bonvehí et al. (2001)
	Ácido siríngico	2,510	Bonvehí et al. (2001)
Menta	Apigenina	58,500	Justesen e Knuthsen (2001)
	Luteolina	28,500	Justesen e Knuthsen (2001)
Mirtilo	Ácido elágico	6,650	Selleppan et al. (2002)
	Ácido ferúlico	16,970	Selleppan et al. (2002)
	Ácido gálico	258,900	Selleppan et al. (2002)
	Catequina e seus ésteres de ácido gálico	387,480	Selleppan et al. (2002)
	Delfinidina e formas glicosiladas	97,310	Cho et al. (2004)
	Malvidina e formas glicosiladas	71,000	Cho et al. (2004)
	Peonidina e formas glicosiladas	33,580	Cho et al. (2004)

Alimento	Substância	Concentração (mg.100g ⁻¹)	Referência
	Petunidina e formas glicosiladas	76,640	Cho et al. (2004)
Morango	Pelargonidina e formas glicosiladas	68,155	Garcia-Viguera et al. (1998)
Orégano mexicano	Ácido vanílico	3,590	Zheng e Wang (2001)
	Luteolina	25,100	Zheng and Wang (2001)
Oxicoco	Ácido vanílico	4,930	Zheng e Wang (2003)
	Peonidina e formas glicosiladas	36,800	Harnly et al. (2006)
Pastinaca	Ácido siríngico	0,760	Matilla e Hellstrom (2007)
Radicchio	Pelargonidina e formas glicosiladas	25,000	Harnly et al. (2006)
Repolho chinês	Ácido sinápico	5,200	Matilla e Hellstrom (2007)
Repolho roxo	Ácido sinápico	22,000	Matilla e Hellstrom (2007)
Rúcula	Kaempferol	72,450	Arabbi et al. (2004)
Sabugueiro	Quercetina	108,160	Bermudez-Soto e Tomás-Barberán (2004)
Sabugueiro (suco)	Cianidina e formas glicosiladas	411,400	Bermudez-Soto e Tomás-Barberán (2004)
Salsa	Apigenina	570,000	Justesen e Knuthsen (2001)
	Miricetina	21,600	Arai et al. (2000)
Sálvia	Luteolina	33,400	Justesen e Knuthsen (2001)
Soja, farinha	Daidzeína e formas glicosiladas	81,210	Park et al. (2002)
	Genisteína e formas glicosiladas	105,193	Park et al. (2002)
	Gliciteína e formas glicosiladas	15,533	Park et al. (2002)
Soja, grão	Ácido cumárico	12,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Ácido ferúlico	12,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Ácido p-hidroxibenzoico	1,500	Matilla e Hellstrom (2007)
	Ácido sinápico	12,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Ácido siríngico	25,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Ácido vanílico	10,000	Matilla e Hellstrom (2007)
	Daidzeína e formas glicosiladas	73,800	Antonelli et al. (2005)
	Genisteína e formas glicosiladas	166,200	Carrão-Panizzi et al. (2003)

Alimento	Substância	Concentração (mg.100g ⁻¹)	Referência
	Gliciteína e formas glicosiladas	8,350	Rossi et al. (2004)
Soja, isolado proteico	Daidzeína e formas glicosiladas	40,733	Park et al. (2002)
	Genisteína e formas glicosiladas	74,100	Park et al. (2002)
	Gliciteína e formas glicosiladas	9,530	Park et al. (2002)
Soja, proteína texturizada	Daidzeína e formas glicosiladas	37,530	Coward et al. (1998)
	Gliciteína e formas glicosiladas	6,490	Coward et al. (1998)
Sorgo	Proantocianidinas	3965,400	Gu et al. (2004)
Tangerina, suco	Hesperidina e formas glicosiladas	15,971	Llanes et al. (2007)
Tangor murcott, suco	Hesperidina e formas glicosiladas	136,333	Moura e Sylos (2008)
Tofu	Genisteína e formas glicosiladas	55,670	Arai et al. (2000)
Tomate	Naringenina e formas glicosiladas	4,550	Raffo et al. (2002)
Tomilho	Luteolina	42,250	Justesen e Knuthsen (2001)
Toranja	Naringenina e formas glicosiladas	26,500	Harnly et al. (2006)
Toranja, suco	Eriodictiol	0,160	Mullen et al. (2007)
Uva roxa	Resveratrol	0,041	Sautter et al., 2005
	Catequina e seus ésteres de ácido gálico	244,000	Fuleki e Silva (1997)
	Delfinidina e formas glicosiladas	66,000	Abe et al. (2007)
	Malvidina e formas glicosiladas	75,000	Abe et al. (2007)
	Peonidina e formas glicosiladas	29,000	Abe et al. (2007)
Uva roxa, suco	Naringenina e formas glicosiladas	11,600	Belajová e Suhaj (2004)
Uva, semente	Proantocianidinas	3532,300	Gu et al. (2004)
Vinho branco	Ácido protocatequínico	1,420	Achilli et al. (1993)
Vinho tinto	Ácido cumárico	13,900	Ghiselli et al. (1998)
	Ácido gálico	48,090	Achilli et al. (1993)

Alimento	Substância	Concentração (mg.100g⁻¹)	Referência
	Ácido p-hidroxibenzoico	2,000	Ghiselli et al. (1998)
	Ácido protocatequínico	8,800	Ghiselli et al. (1998)
	Ácido siríngico	2,520	Achilli et al. (1993)
	Ácido vanílico	13,310	Achilli et al. (1993)
Vinho tinto	Malvidina e formas glicosiladas	18,250	Dugo et al. (2004)
	Naringenina e formas glicosiladas	5,350	Achilli et al. (1993)
	Petunidina e formas glicosiladas	6,200	Cho et al. (2004)
	Resveratrol	10,550	Goldberg et al. (1996)
	Rutina	9,980	Goldberg et al. (1996)
