

Nutr Bras 2019;18(1);39-48

<https://doi.org/10.33233/nb.v18i1.1432>

REVISÃO

Biodisponibilidade e classificação de compostos fenólicos

Bioavailability and classification of phenolic compounds

Bernardo Junqueira de Moraes Arnosos*, Giselle França da Costa, D.Sc.**, Betina Schmidt, D.Sc.***

*Nutricionista, Universidade Veiga de Almeida, Rio de Janeiro/RJ, **Nutricionista, Doutora em Ciências Médicas, Professora Universidade Veiga de Almeida, Rio de Janeiro/RJ, ***Nutricionista, Doutora em Ciências Nutricionais, Professora Universidade Veiga de Almeida, Rio de Janeiro/RJ

Recebido 24 de novembro de 2017; aceito 15 de dezembro de 2018.

Correspondência: Betina Schmidt, Universidade Veiga de Almeida, Rua Ibituruna, 108, Laboratório de Nutrição, bloco C 20271-020 Rio de Janeiro RJ, E-mail: betina.schmidt@uva.br; Bernardo Junqueira de Moraes Arnosos: bernardojma@gmail.com; Giselle França da Costa: gisellefranca.nut@gmail.com

Resumo

Os compostos fenólicos são metabólitos secundários sintetizados abundantemente no reino vegetal e amplamente estudados. Atuam principalmente como agentes de defesa em resposta a estresses causados aos frutos e vegetais, conferindo-os adstringência, coloração, sabor e aroma. O consumo frequente destes compostos por meio de alimentos tem demonstrado benefícios na promoção da saúde e no possível auxílio no combate a doenças como Diabetes Mellitus tipo 2, obesidade, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas e câncer. Possuem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, além de auxiliarem na modulação da microbiota intestinal. Quimicamente são constituídos por anéis aromáticos ligados a hidroxilas, sendo categorizados em flavonóides, ácidos fenólicos, estilbenos, lignanas, entre outros. Para exercerem seus benefícios é necessária uma eficiente bioacessibilidade e biodisponibilidade, que são dependentes de diversos fatores associados ao alimento e à fisiologia humana. Desta forma, este trabalho visa revisar publicações relacionadas aos compostos fenólicos e a relação destes com o organismo humano após ingeridos.

Palavras-chave: compostos fenólicos, bioacessibilidade, biodisponibilidade.

Abstract

Phenolic compounds are secondary metabolites abundantly synthesized in the plant kingdom and broadly studied. They act mainly as defense agents in response to stresses caused to the plants, conferring them astringency, color, flavour and aroma. The frequent consumption of these compounds in plant foods has been shown to promote health benefits and possible support against diseases such as Diabetes Mellitus type 2, obesity, cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases and cancer. They have anti-inflammatory and antioxidant properties, as well as assist with the intestinal microbiota modulation. They are chemically consisted of aromatic rings bound to hydroxyls and are categorized as flavonoids, phenolic acids, stilbenes, lignans, amongst others. In order to exert their benefits, an efficient bioaccessibility and bioavailability are necessary, which are dependent on a variety of factors associated to the food and to the human physiology. Hence this study aims on reviewing publications related to the phenolic compounds and their relationship to the human body after ingested.

Key-words: phenolic compounds, bioaccessibility, bioavailability.

Introdução

O aumento de doenças crônicas como Diabetes Mellitus tipo 2, obesidade, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, câncer, dentre outras, tem intensificado a busca por alternativas e hábitos de vida que possam auxiliar em seus respectivos tratamentos, bem como uma melhora substancial da saúde do indivíduo e a qualidade de vida como um todo [1,2].

Consequentemente, a atenção de muitos pesquisadores vem sendo direcionada ao estudo de fitoquímicos como os compostos fenólicos (CFs), abundantes na natureza e amplamente estudados. O consumo frequente destes compostos por meio de alimentos tem se demonstrado de grande valia na promoção da saúde e no possível auxílio no combate a estas doenças, através de diferentes mecanismos, mas, principalmente, por terem grande poder antioxidante e atenuarem ou evitarem os danos causados ao organismo pelo estresse oxidativo, além de possuírem propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias [1-7]. Observa-se que os benefícios trazidos à saúde pelo consumo de frutas, verduras e legumes, estão associados principalmente à presença de CFs nestes alimentos [8].

Estes CFs, sejam fenóis simples ou polifenóis (PFs), são metabólitos secundários produzidos pelas plantas e estão relacionados a respostas de defesa destas contra agressões externas, podendo também funcionar como atrativos ou repelentes a insetos, exercendo influência na cor, na estabilidade oxidativa e no sabor da planta ou alimento [3,5,8,9]. A concentração dos CFs depende do tipo do vegetal, da estação do ano, estágios de desenvolvimento e maturação, colheita, condições de cultivo, de solo, armazenamento depois de colhidos, entre outros fatores [10,11].

Quimicamente, são constituídos de anéis aromáticos ligados a uma ou mais hidroxilas. Existem diversos tipos de CFs e a maioria apresenta-se na forma de ésteres ou glicosídeos. Podem ser divididos em diversas classes de acordo com suas estruturas moleculares, número de anéis aromáticos e de hidroxilas, ligações com outros grupamentos, dentre outras diferenciações, sendo classificados principalmente como flavonóides, ácidos fenólicos, estilbenos e lignanas [9,11-13].

CFs são geralmente as maiores fontes de antioxidantes na alimentação do ser humano, porém, para exercer esta função antioxidante e seus consequentes benefícios, é necessário que haja uma eficiente digestão, absorção e metabolização destes compostos [5,11]. Neste ponto, entram os conceitos de bioacessibilidade (BA) e biodisponibilidade (BD), sendo o segundo dependente do primeiro. O conceito de BA pode ser entendido como a fração de compostos extraídos da matriz do alimento que é solubilizada durante o processo digestório, podendo, ou não, sofrer influência de métodos de cocção, tornando-se disponível para ser absorvida, ou seja, tornando-se bioacessível [14,15]. Já a BD, refere-se à parcela dos compostos bioacessíveis que foram efetivamente absorvidos e dispostos na circulação. É influenciada por muitos fatores físico-químicos como: tipo de composto bioativo, sua polaridade, massa molecular, matriz alimentar, digestibilidade por enzimas gastrointestinais, absorção pelos enterócitos, ação de enzimas de fase II e metabolização por parte da microbiota, sendo este último, particularmente relevante no que tange à BD de CFs [2,7,16]. Nota-se que o tema BD abrange numerosas e complexas variáveis, ainda somadas às diferentes metodologias empregadas em sua determinação e à individualidade de cada organismo, tornando-o assim um amplo e complexo tema de estudo [16,17].

Objetivos

O presente trabalho visa revisar publicações relacionadas aos CFs, observando a síntese destes compostos, assim como a BD.

Desenvolvimento

Flavonóides

Flavonóides possuem como estrutura básica dois anéis benzênicos, A e B, conectados através de uma pirona, anel C [7,18]. São derivados de aminoácidos aromáticos e seus subgrupos variam de acordo com o padrão de hidroxilação, glicosilação e demais reações que possam alterar a molécula básica. Dos grupos de CFs, os flavonóides talvez representem o grupo mais estudado. São encontrados abundantemente em plantas comestíveis e não comestíveis, nas formas aglicosilada (aglicona) e glicosilada, onde a segunda é mais frequente [8,18,19]. Alguns de seus subgrupos são explorados a seguir.

Flavanóis (Flavan-3-óis)

No reino vegetal, este subgrupo de flavonóides pode agir como atrativo à polinização das plantas e, quando em alimento ou bebida, atribui propriedades organolépticas. Nos vinhos, são os compostos que mais contribuem para a adstringência, amargor e estrutura destas bebidas [20]. Este subgrupo é constituído basicamente por monômeros, sendo eles catequinas e epicatequinas. As catequinas são isômeros de configuração *trans*, enquanto que as epicatequinas são os isômeros de configuração *cis*. Diferenciam-se em relação a estereoisomeria, onde (+)-catequina e (-)-epicatequina são os mais comuns nos alimentos fontes destes monômeros [21]. Estes flavanóis e seus derivados, como galocatequina (GC), catequina galato (CG), galocatequina galato (GCG) epigalocatequina (EGC), epicatequina galato (ECG), epigalocatequina galato (EGCG), estão presentes, por exemplo, no vinho tinto, chocolate e, sobretudo, em chás provenientes das folhas de *Camellia sinensis* (*C. sinensis*), onde (-)-EGCG é o composto encontrado em maior quantidade [13,22,23]. Os monômeros catequina e epicatequina podem formar oligômeros e polímeros, gerando as proantocianidinas, também conhecidas como taninos condensados. Estes polímeros podem ser despolimerizados pela ação de ácidos, gerando compostos como as antocianidinas [21]. Já as procianidinas, que são dímeros, trímeros e tetrâmeros formados pelos monômeros de flavan-3-óis, parecem ter a glicosilação de (-)-epicatequinas como fator contribuinte para sua biosíntese e são encontradas abundantemente nas raízes de *C. sinensis* [23]. Ainda, o processo de fermentação do chá preto gera, a partir da oxidação enzimática de flavanóis, compostos únicos como os dímeros teaflavinas [21,24].

Flavonas, Flavonóis, Flavanonas e Isoflavonas

Flavonas e flavonóis são alguns dos flavonóides mais presentes no reino vegetal, ocorrendo mais comumente na forma glicosilada, onde glicose e ramnose são as porções de açúcar mais ocorrentes [21,25]. Quercetina e kaempferol são as agliconas de flavonóis mais comuns e, dentre suas fontes alimentares, algumas que se destacam são cebolas (amarelas), alho-poró e brócolis. Estes flavonóis tendem a concentrar nas áreas mais externas das plantas e frutos, como cascas e folhas, pois a luz estimula a biossíntese destes compostos, tanto que, é possível observar diferenças de concentração de flavonóis em frutas de uma mesma árvore e até na mesma fruta, de acordo com a área que foi mais exposta à luz solar. Por isso, em exemplos como alface e repolho, observa-se maiores concentrações de glicosídeos nas folhas mais externas e verdes, quando comparado às folhas mais internas, de cor mais clara [25].

As flavonas, menos abundantes que os flavonóis em frutas e vegetais, são constituídas principalmente por glicosídeos de luteolina e apigenina, sendo encontradas em salsa e salsão [13]. A tangeritina, uma flavona polimetoxilada, é considerada como um dos flavonóides mais hidrofóbicos, sendo encontrada na polpa de frutas cítricas e, sobretudo, em suas cascas [25]. Possui propriedades neuroprotetoras e antimicrobianas, além de induzir apoptose de certos tipos de células cancerígenas [26-28].

Flavanonas são caracterizadas por glicosídeos como naringina e hesperidina, e por suas agliconas, como naringenina e hesperetina. São alguns dos flavonóides mais encontrados em frutas cítricas como alguns tipos de laranja e tangerina, tendo diferentes taxas absorptivas e trazendo benefícios à saúde como efeitos antioxidante e anticâncer [28,29].

Enquanto a maioria dos flavonóides possui o anel B ligado ao carbono 2 do anel C, as isoflavonas, particularmente, possuem o anel B ligado ao carbono 3 do anel C [21]. Suas estruturas são similares ao estrogênio e podem se ligar a receptores deste hormônio, por isso, são classificadas como fitoestrógenos [13]. Sua maior fonte é a soja, onde encontram-se alguns dos principais compostos de isoflavonas, a genisteína e a daidzeína, existentes predominantemente na forma de glicosídeos (como genistina e daidzina) e cuja as concentrações nos alimentos fonte diferem-se de acordo com a variedade, sazonalidade, localização e métodos de processamento [30,31]. A fermentação que ocorre em alimentos como miso e tempeh, resulta na hidrólise de glicosídeos em agliconas, que são resistentes ao calor. Efeitos quimiopreventivos, mediados pela modulação de genes relacionados ao controle de ciclo celular e apoptose, são atribuídos à genisteína [32].

Antocianinas

As antocianinas são compostos que podem ser constituídos de um grupamento de açúcar, uma aglicona (antocianidina) e, condicionalmente, alguns ácidos [33]. Algumas das agliconas mais relevantes em alimentos são: cianidina, delphinidina, pelargonidina e malvidina, sendo que as três primeiras e seus derivados metilados podem constituir até 90% das antocianidinas encontradas em alimentos [21]. Raramente encontram-se antocianidinas livres, sendo mais comum encontrá-las nas formas glicosiladas, principalmente com glicose, ramnose, xilose, galactose, arabinose e frutose. As ligações podem ocorrer com mono, di e triglicosídeos ligados diretamente à aglicona, tornando a molécula mais estável em comparação às agliconas livres. Além da aglicona e da fração de açúcar, ainda é comum ocorrer ligação com ácidos como p-cumárico, ferúlico, caféico, oxálico, entre outros ácidos [33].

A pigmentação das antocianinas encontradas em frutos, flores, algumas folhas e até raízes, varia de distintas tonalidades de vermelho e de azul, até o roxo [33]. Essa variação de tonalidades depende do pH, onde o vermelho predomina em condições ácidas e o azul em condições básicas. Outros fatores que também influenciam na coloração são o grau de hidroxilação, padrão de glicosilação e padrão de metilação dos anéis aromáticos [21].

Ácidos fenólicos

São CFs não flavonóides que podem ser divididos basicamente em derivados de ácidos benzóicos e de ácidos cinâmicos. São encontrados em formas livres, como em frutas e vegetais, ou em formas conjugadas, mais comumente em grãos e sementes, onde representam a maior parte dos compostos fenólicos. São clivados por hidrólise ácida ou alcalina e, também por ação de enzimas [21]. São amplamente distribuídos no reino vegetal (apesar de alguns também serem produzidos por fungos) e imensamente importantes nas interações entre plantas e microorganismos, agindo como moléculas de sinalização e de defesa. Derivam das mesmas vias de biosíntese dos flavonóides [34].

Ácidos hidroxibenzoicos compõem estruturas complexas como taninos hidrolisáveis presentes em algumas frutas como manga (galotaninos) e frutas vermelhas (elagitaninos), mas não estão presentes em grandes quantidades em frutas e vegetais comestíveis, de forma geral [25].

Os ácidos hidroxicinâmicos são mais comuns na alimentação de seres humanos e consistem majoritariamente em ácidos p-cumárico (para-cumárico), cafeico, ferúlico e sinápico. Com exceção de alguns alimentos que passaram por processos de congelamento, esterilização ou fermentação, estes ácidos são raramente encontrados na forma livre, sendo mais comumente encontrados glicosilados ou esterificados. O ácido cafeico é um dos ácidos mais abundantes e representa a maior parte de ácidos hidroxicinâmicos totais contidos em muitas frutas, principalmente nas partes mais externas de frutas maduras. O ácido ferúlico é abundantemente encontrado em grãos e cereais, também, de forma geral, mais concentrado nas partes mais externas [25].

Estilbenos: resveratrol

A estrutura química específica do resveratrol, baseada em um esqueleto de estilbeno hidroxilado, permite que este CF exerça funções benéficas ao organismo humano [35].

Encontrado principalmente nas cascas de uvas tintas e outras frutas vermelhas e roxas, é conhecido por suas propriedades anti-inflamatórias, por inibir fatores pró-inflamatórios como a enzima ciclooxigenase 2 (COX-2). Também desempenha ação antioxidante e antiviral, além de ação quimiopreventiva, por modular apoptose e proliferação celular, além de regular certas vias que fazem parte de mecanismos oncogênicos [36].

Torna-se importante ressaltar que o fato de atenuar ou inibir mecanismos de inflamação pode contribuir também para o efeito anticâncer de fitoquímicos em geral, incluindo o resveratrol, uma vez que há forte ligação de processos inflamatórios crônicos e câncer via NF-κB, por exemplo. Além de inibição de câncer por ação antioxidante, também é possível alcançar este efeito com fitoquímicos por ação pró-oxidante, especialmente quando em presença de alguns metais de transição, como cobre, ferro e zinco. Tal efeito pode ocorrer uma vez que a ação pró-oxidante poderá induzir apoptose em células cancerígenas. Estes efeitos (antioxidante / pró-oxidante) podem variar de acordo com a dose [37].

Lignanas

São PFs que compõem estruturas celulares de plantas. Encontram-se em castanhas, frutas, sementes e alguns vegetais crucíferos. Uma das maiores fontes conhecidas, no entanto, é a semente de linhaça [31]. Também são fitoestrógenos, como as isoflavonas, porém, as isoflavonas são mais comumente estudadas neste aspecto. A ingestão de lignanas foi associada com reduções significativas em risco de câncer colorretal [38].

Bioacessibilidade e Biodisponibilidade

Um dos maiores obstáculos no que tange à utilização dos PFs em prol da saúde é a BD, uma vez que a absorção de muitos destes compostos no trato gastrointestinal (TGI) é baixa e também pelo fato de serem eficientemente metabolizados e excretados. Por isso, tendem a não permanecer muito tempo no organismo, reduzindo seus potenciais terapêuticos [4,37]. O conteúdo de CFs na planta crua geralmente é maior do que em seu alimento correspondente processado, visto que armazenamento, cozimento, fermentação e outros processos, tendem a diminuir a quantidade destes compostos ou modificam suas estruturas. A BD dos CFs envolve hidrólise ácida, metabolização por parte da microbiota, transporte pelo epitélio, transformação por enzimas de fase II em compostos mais hidrofílicos e deposição nos tecidos [13,39]. CFs podem estar presentes na matriz alimentar como uma molécula ligada a organelas celulares ou a matrizes complexas com macronutrientes, como carboidratos [13,25].

A mastigação e ação salivar, assim como o pH estomacal, contribuem para a BA, ajudando a liberar alguns CFs da matriz alimentar. No ambiente ácido ocorrem hidrólises, como a hidrólise de oligômeros de proantocianidinas ou das ligações dos CFs a açúcares, porém nem todos os CFs tem sua BA influenciada pela digestão estomacal. Por outro lado, um ambiente mais alcalino como o duodeno, pode desestabilizar variados tipos de CFs, diminuindo a BD em alguns casos, mas também podendo gerar produtos finais mais facilmente absorvíveis [7,39]. Embora os principais locais de absorção de CFs sejam o duodeno e jejuno, alguns tipos que não estejam fortemente ligados à matriz alimentar, como ácidos fenólicos, podem tornar-se disponíveis à absorção no estômago. É sugerido que alguns CFs que não possam atravessar a membrana do enterócito por difusão passiva, tenham suas porções de açúcar clivadas por enzimas da borda em escova, ou que sejam internalizados através de um cotransportador de glicose e íons sódio (SGLT1) e a clivagem ocorra por enzimas no citosol do enterócito [39,40]. Ainda, PFs glicosilados como antocianinas e alguns flavonóis como quercetina podem sofrer hidrólises nas porções de açúcar já na cavidade oral. Por outro lado, foi descrito que alguns CFs não glicosilados presentes no vinho tinto, como monômeros de flavan-3-óis e, em menor grau, alguns dímeros de proantocianidinas, não necessitam de modificações químicas para serem diretamente absorvidos no intestino, uma vez que agliconas podem ser internalizadas nos enterócitos e transferidas para a corrente sanguínea por difusão passiva [40]. Proantocianidinas, por exemplo, não são diretamente absorvidas na mucosa intestinal e, já foi considerado que somente agliconas o poderiam ser, porém, sabe-se hoje que alguns glicosídeos também podem ser absorvidos [7,13].

Após absorção pelos enterócitos, os CFs e seus derivados passarão por processos catalisados por enzimas de fase II, que originarão um complexo e distinto perfil de novos metabólitos, pois variam de acordo com o local de metabolização, estrutura molecular, polimorfismos das enzimas de fase II, dentre outros fatores. Estes novos metabólitos cairão na circulação sistêmica e poderão ser eliminados principalmente na bile e urina [39,40]. Segundo Peimin *et al.* [4], a metabolização dos CFs envolvendo glicuronidação (fase II) pode ser dependente de β -glicuronidases bacterianas quando no ciclo entero-hepático, ou no ciclo entérico (como ocorre com algumas isoflavonas), mas não necessariamente no recém demonstrado ciclo local, onde enzimas bacterianas não são necessárias, somente enzimas entéricas. Contudo, foi demonstrado por Peimin *et al.* [4] que alguns flavonóides passam simultaneamente pelos três tipos de ciclo: entero-hepático, entérico e local, processo que nomearam de Tripla Reciclagem.

Polímeros de flavan-3-óis, elagitaninos, ésteres de ácidos hidroxicinâmicos e flavonóis como rutina, não são absorvidos em sua forma original. Para serem absorvidos, são antes metabolizados pela microbiota colônica junto com metabólitos oriundos das ações das enzimas de fase II que chegam ao cólon pela circulação entero-hepática. Assim, novos CFs produzidos

a partir da metabolização da microbiota podem ter melhor BD do que seus compostos originais [39,40].

As interações de CFs com proteínas podem ser reversíveis ou irreversíveis e uma série de fatores as influenciam, a iniciar pelas proteínas presentes no próprio alimento fonte dos PFs, ou seja, a matriz alimentar, e também associação com outros alimentos fontes de proteína ingeridos concomitantemente, onde temperatura, pH, tipo de proteína e concentração, além do tipo e estrutura do CF, irão afetar como esta interação irá ocorrer. Por isso, as variáveis na BA e BD do CF e da proteína são vastas e complexas e podem ocorrer de diferentes formas dependendo do ambiente em questão, se na boca, no estômago ou intestino, por exemplo [41-43].

Em 2016, Mandalari *et al.* [43] estudaram a BA de amêndoas em uma simulação de digestão do estômago e duodeno humanos, onde as amêndoas foram digeridas em água ou incorporadas a outros alimentos. Neste estudo foi observado que ácidos fenólicos foram a classe mais bioacessível, e que água aumentou a liberação de flavan-3-óis e flavonóis após digestão gástrica e duodenal, enquanto que outros alimentos nos quais as amêndoas foram incorporadas, aumentaram a BD dos CFs de amêndoas sem casca. Já com a incorporação ao leite, a BD foi prejudicada, reforçando a narrativa sobre interações de CFs com proteínas e também com fibras dietéticas alterando a digestibilidade e BD dos compostos. No estudo de Duarte e Farrah [44], onde observou-se a redução significativa dos níveis de ácido clorogênico na urina de todos os indivíduos que ingeriram café com leite, em comparação com os que ingeriram café somente com água, conclui-se que o consumo simultâneo de leite e café pode prejudicar a BD do ácido clorogênico do café em humanos. Outros estudos também demonstram interações de PFs com proteínas presentes no leite de vaca, especialmente B-lactoglobulina, porém estas interações nem sempre resultam em diminuição da BD [45-47]. Já a interação de PFs com lipídeos parece aumentar a BD [41,48].

Contrapondo as conclusões de proteínas diminuindo BD de PFs, em um estudo analisando os complexos formados entre *Whey Protein* e PFs de sucos (cranberry, uva muscadínea, cassis), Schneider *et al.* [42] observaram redução de marcadores de inflamação *in vitro* a partir destes complexos, sugerindo que os PFs tenham mantido sua atividade anti-inflamatória. Isto pode ocorrer porque os complexos polifenol-proteína não necessariamente irão diminuir a bioatividade do PF, pois mesmo ocorrendo a interação, algumas hidroxilas responsáveis por esta bioatividade permanecem intactas [49]. Draijer *et al.* [48] também concluíram que a ingestão de PFs junto com bebidas contendo proteína não teve impacto significativo na BD de variados PFs e metabólitos. Lamothe *et al.* [46] sugeriram que o consumo simultâneo de chá verde e laticínios ajudem a manter a integridade e atividade antioxidante de PFs durante digestão *in vitro*. Similarmente, também em estudo *in vitro*, Cao e Xiong [47] demonstraram que ácido gálico e EGCG interagem com *Whey Protein* Isolado em condições de pH neutro e ácido, alterando a estrutura da proteína e melhorando sua absorção, desencadeando atividade antioxidante. Já os resultados de Staszewski *et al.* [49], que associaram uma variedade argentina de chá verde a *Whey Protein Concentrado*, observaram atenuação dos efeitos antimicrobiano e antioxidante dos PFs em questão e ressaltam que estas interações e efeitos variaram de acordo com o tipo e estrutura do PF, e não somente com sua concentração.

Como a maior parte dos CFs ingeridos não é absorvida no intestino delgado, estes chegam ao cólon, onde ocorre uma relação recíproca com a microbiota colônica, ou seja, CFs (como proantocianidinas) modulam a microbiota e a microbiota metaboliza os CFs, gerando, por exemplo, substâncias como ácidos fenólicos e derivados de lactonas. Por tanto, CFs podem agir como prébióticos ou inibir proliferação especialmente de bactérias patogênicas, visto que muitos destes compostos possuem ação antimicrobiana [7,39,40]. Estas interações com a microbiota também ocorrem com CFs que foram transformados pelas enzimas de fase II em metabólitos mais hidrossolúveis. Por isso, a capacidade de metabolizar e utilizar grande parte dos CFs documentados - como alguns exemplos: isoflavonas (daidzeína), flavan-3-óis (catequinas), antocianinas, elagitaninos, entre outros - depende também da microbiota de cada indivíduo, o que torna a análise e estudo da BD ainda mais variável [7,39]. A microbiota intestinal pode degradar também agliconas e liberar compostos aromáticos simples a partir de flavonóis, flavonas, flavanonas e flavanóis, os tornando suscetíveis a absorção [7]. Também a microbiota oral pode ser influenciada, por exemplo, por PFs presentes no vinho tinto [40].

Os CFs absorvidos circulam principalmente na forma de metabólitos de fase II, mas há exceções [39]. Os metabólitos circulam no sangue ligados a proteínas como a albumina, e sua capacidade de ligação é amplamente definida por sua estrutura, sendo que este fator pode afetar a distribuição para as células e tecidos [13]. No estudo de Wang *et al.* [50], 10 minutos após

administração de resveratrol (20 mg/kg) em ratos, foram detectadas quantidades deste estilbeno e metabólitos em diferentes órgãos, mas principalmente no estômago, intestino delgado, fígado e rins, sendo que inicialmente o fígado absorveu muito mais resveratrol do que os rins. O pico de concentração foi atingido no fígado após 10 minutos, enquanto que nos rins, em 30 minutos. A maior parte do resveratrol foi excretada na forma de metabólitos, sendo encontradas baixíssimas doses excretadas ainda em sua forma original, na bile e urina em até 24 horas. Estes dados sugerem ocorrência de circulação entero-hepática do resveratrol e seus metabólitos, e que a excreção renal possa ser a principal forma de eliminação deste CF. Qiao *et al.* [51], também administrando resveratrol (200 mg/kg/dia), mas em camundongos, demonstrou que houve melhora do perfil da microbiota nos camundongos com disbiose induzida por dieta rica em lipídeos. Já foi descrito também que CFs podem ser encontrados em tecidos como a próstata, mesmo sem a detecção (ou com detecção em concentração muito menor) destes no sangue, mostrando que alguns PFs se acumulam preferencialmente em tecidos [39].

Conclusão

A BD é um ponto chave na utilização dos CFs para promoção de saúde. Os estudos demonstram potencial anti-inflamatório e antioxidante a partir de variados CFs, mas a questão da BD ainda é inconclusiva. No que tange à interação de CFs com macronutrientes, como as proteínas, ocorrem variações de acordo com o tipo e estrutura do CF, além da concentração. Isto pode parcialmente justificar os resultados divergentes entre estudos, além dos diferentes métodos empregados, onde pequenas diferenças podem ocasionar resultados bem distintos. No entanto, parece haver uma tendência à diminuição da BD de CFs quando na presença de algumas proteínas analisadas, mas esta relação e suas variáveis ainda não são claras.

A relação recíproca dos CFs e metabólitos de fase II com a microbiota também abrange complexas variáveis, porém esta relação também é de suma importância no entendimento da BD destes compostos. Por tanto, torna-se necessário que mais estudos analisem a BD dos diferentes CFs e suas interações com macronutrientes, microbiota e fisiologia humana, a fim de melhor elucidá-las. Com um entendimento mais claro sobre estes pontos, condutas médicas e nutricionais que utilizem CFs podem tornar-se mais eficazes.

Referências

1. Li A-N, Li S, Zhang Y-J, Xu X-R, Chen Y-M, Li H-B. Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients*. 2014;6(12):6020-6047. <https://doi.org/10.3390/nu6126020>
2. Bresciani L, Martini D, Mena P et al. Absorption profile of (poly)phenolic compounds after consumption of three food supplements containing 36 different fruits, vegetables, and berries. *Nutrients*. 2017;9(3):194. <https://doi.org/10.3390/nu9030194>
3. Soares SE. Ácidos fenólicos como antioxidantes. *Rev Nutr* 2002;15(1):71-81. <https://doi.org/10.1590/s1415-52732002000100008>
4. Dai P, Zhu L, Luo F et al. Triple recycling processes impact systemic and local bioavailability of orally administered flavonoids. *The AAPS Journal* 2015;17(3):723-36. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9732-x>
5. Lin D, Xiao M, Zhao J et al. An overview of plant phenolic compounds and their importance in human nutrition and management of type 2 diabetes. *Molecules* 2016; 21(10):1374. <https://doi.org/10.3390/molecules21101374>
6. Boudet A-M. Evolution and current status of research in phenolic compounds. *Phytochemistry* 2007;68:2722-35. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.06.012>
7. Ozdal T, Sela DA, Xiao J, Boyacioglu D, Chen F, Capanoglu E. The Reciprocal interactions between polyphenols and gut microbiota and effects on bioaccessibility. *Nutrients*. 2016;8(2):78. <https://doi.org/10.3390/nu8020078>
8. Khoddami A, Wilkes MA, Roberts TH. Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules*. 2013;18(2):2328-75. <https://doi.org/10.3390/molecules18022328>
9. Farah A, Donangelo CM. Phenolic compounds in coffee. *Braz J Plant Physiol* 2006;18(1):23-36. <https://doi.org/10.1590/s1677-04202006000100003>
10. Bhattacharya A, Sood P, Citovsky V. The roles of plant phenolics in defense and communication during *Agrobacterium* and *Rhizobium* infection. *Mol Plant Pathol* 2010;11:705-19. <https://doi.org/10.1111/j.1364-3703.2010.00625.x>

11. Klepacka J, Gujska E, Michalak J. Phenolic compounds as cultivar- and variety-distinguishing factors in some plant products *Plant Foods Hum Nutr* 2011;66(1):64-9. <https://doi.org/10.1007/s11130-010-0205-1>
12. Wojdyło A, Oszmiańska J, Czemeryś R. Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs. *Food Chem* 2007;105(3):940-9. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.04.038>
13. Niedzwiecki A, Roomi MW, Kalinovsky T, Rath M. Anticancer efficacy of polyphenols and their combinations. *Nutrients* 2016; 8(9):552. <https://doi.org/10.3390/nu8090552>
14. Nagao A, Kotake-Nara E, Hase M. Effects of fats and oils on the bioaccessibility of carotenoids and vitamin E in vegetables. *Biosci Biotechnol Biochem* 2013;77(5):1055-60. <https://doi.org/10.1271/bbb.130025>
15. Parada J, Aguilera JM. Food microstructure affects the bioavailability of several nutrients. *J Food Sci* 2007;72(2):R21-R32. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00274.x>
16. Faulks RM, Southon S. Challenges to understanding and measuring carotenoid bioavailability. *Biochim Biophys Acta* 2005;1740(2):95-100. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.11.012>
17. Mourão DM, Sales NS, Coelho SB, Pinheiro-Santana HM. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. *Rev Nutr* 2005;18(4): 529-39. <https://doi.org/10.1590/s1415-52732005000400008>
18. Leopoldini M, Russo N, Toscano M. The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants. *Food Chem* 2011;125(2):288-306. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.08.012>
19. Chang S-C, Cassidy A, Willett WC, Rimm EB, O'Reilly EJ, Okereke OI. Dietary flavonoid intake and risk of incident depression in midlife and older women. *Am J Clin Nutr* 2016;104(3):704-14. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.124545>
20. Machado NFL, Domínguez-Perles R. Addressing facts and gaps in the phenolics chemistry of winery by-products. *Molecules* 2017;22(2):286. <https://doi.org/10.3390/molecules22020286>
21. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients* 2010;2(12):1231-46. <https://doi.org/10.3390/nu2121231>
22. Fan F-Y, Sang L-X, Jiang M. Catechins and their therapeutic benefits to inflammatory bowel disease. *Molecules* 2017;22(3):484. <https://doi.org/10.3390/molecules22030484>
23. Zhang L, Tai Y, Wang Y et al. The proposed biosynthesis of procyanidins by the comparative chemical analysis of five *Camellia* species using LC-MS. *Sci Rep* 2017;7:46131. <https://doi.org/10.1038/srep46131>
24. Matsubara S, Rodriguez-Amaya DB. Conteúdo de miricetina, quercetina e kaempferol em chás comercializados no Brasil. *Food Sci Technol* 2006;26(2):380-5. <https://doi.org/10.1590/s0101-20612006000200021>
25. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004;79(5):727-47. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727>
26. Hirano T, Abe K, Gotoh M, Oka K. Citrus flavone tangeretin inhibits leukaemic HL-60 cell growth partially through induction of apoptosis with less cytotoxicity on normal lymphocytes. *Br J Cancer* 1995;72(6):1380-8. <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.518>
27. Datla KP, Christidou M, Widmer WW, Rooprai HK, Dexter DT. Tissue distribution and neuroprotective effects of citrus flavonoid tangeretin in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroreport* 2001;12(17):3871-5. <https://doi.org/10.1097/00001756-200112040-00053>
28. Ernawita, Wahyuono RA, Hesse J, Hipler U-C, Elsner P, Böhm V. In vitro lipophilic antioxidant capacity, antidiabetic and antibacterial activity of citrus fruits extracts from Aceh, Indonesia. *Antioxidants* 2017;6(1):11. <https://doi.org/10.3390/antiox6010011>
29. Mistry B, Patel RV, Keum Y-S. Access to the substituted benzyl-1,2,3-triazolyl hesperetin derivatives expressing antioxidant and anticancer effects. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017;10(2):157-66. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.10.004>
30. Sordon S, Popłoński J, Tronina T, Huszcza E. Microbial glycosylation of daidzein, genistein and biochanin a: two new glucosides of biochanin A. *Molecules* 2017;22(1):81. <https://doi.org/10.3390/molecules22010081>

31. Steele EM, Monteiro CA. Association between dietary share of ultra-processed foods and urinary concentrations of phytoestrogens in the US. *Nutrients* 2017;9(3):209. <https://doi.org/10.3390/nu9030209>
32. Cui S, Wang J, Wu Q, Qian J, Yang C, Bo P. Genistein inhibits the growth and regulates the migration and invasion abilities of melanoma cells via the FAK/paxillin and MAPK pathways. *Oncotarget* 2017;8(13):21674-91. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15535>
33. Malacrida CR, Motta S. Antocianinas em suco de uva: composição e estabilidade. *Boletim do Centro de Pesquisa e Processamento de Alimentos* 2006;24(1):59-82. <https://doi.org/10.5380/cep.v24i1.5294>
34. Mandal SM, Chakraborty D, Dey S. Phenolic acids act as signaling molecules in plant-microbe symbioses. *Plant Signal Behav* 2010;5(4):359-68. <https://doi.org/10.4161/psb.5.4.10871>
35. Nivellet L, Hubert J, Courrot E, Jeandet P, Aziz A, Nuzillard J-M et al. Anti-cancer activity of resveratrol and derivatives produced by grapevine cell suspensions in a 14 L stirred bioreactor. *Molecules* 2017;22(3):474. <https://doi.org/10.3390/molecules22030474>
36. Gavrilas LI, Ionescu C, Tudoran O, Lisencu C, Balacescu O, Miere D. The role of bioactive dietary components in modulating miRNA expression in colorectal cancer. *Nutrients* 2016;8(10):590. <https://doi.org/10.3390/nu8100590>
37. Zubair H, Azim S, Ahmad A, Khan MA, Patel GK, Singh S, Singh AP. Cancer chemoprevention by phytochemicals: nature's healing touch. *Molecules* 2017;22(3):395. <https://doi.org/10.3390/molecules22030395>
38. Cotterchio M, Boucher BA, Manno M, Gallinger S, Okey A, Harper P. Dietary phytoestrogen intake is associated with reduced colorectal cancer risk. *J Nutr* 2006;136(12):3046-53. <https://doi.org/10.1093/jn/136.12.3046>
39. Velderrain-Rodríguez GR, Palafox-Carlos H, Wall-Medrano A et al. Phenolic compounds: their journey after intake. *Food Funct* 2014;5(2):189-97. <https://doi.org/10.1039/c3fo60361j>
40. Requena T, Monagas M, Pozo-Bayón MA et al. Perspectives of the potential implications of wine polyphenols on human oral and gut microbiota. *Trends Food Sci Technol* 2010;21(7):332-44. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2010.04.004>
41. Ozdal T, Capanoglu E, Altay F. A review on protein-phenolic interactions and associated changes. *Food Res Int* 2013;51(2):954-70. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2013.02.009>
42. Schneider M, Esposito D, Lilab MA, Foegeding EA. Formation of whey protein-polyphenol meso-structures as a natural means of creating functional particles. *Food Funct* 2016;7(3):1306-18. <https://doi.org/10.1039/c5fo01499a>
43. Mandalari G, Vardakou M, Faulks R, Bisignano C, Martorana M, Smeriglio A, Trombetta D. Food matrix effects of polyphenol bioaccessibility from almond skin during simulated human digestion. *Nutrients* 2016;8(9):568. <https://doi.org/10.3390/nu8090568>
44. Duarte GS, Farah A. Effect of simultaneous consumption of milk and coffee on chlorogenic acids' bioavailability in humans. *J Agric Food Chem* 2011;59(14):7925-31. <https://doi.org/10.1021/jf201906p>
45. Rawel HM, Kroll J, Hohl UC. Model studies on reactions of plant phenols with whey proteins. *Nahrung/Food* 2001;45(2):72-81. [https://doi.org/10.1002/1521-3803\(20010401\)45:2<72::aid-food72>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1521-3803(20010401)45:2<72::aid-food72>3.0.co;2-u)
46. Lamothe S, Azimy N, Bazinet L, Couillard C, Britten M. Interaction of green tea polyphenols with dairy matrices in a simulated gastrointestinal environment. *Food Funct* 2014;5(10):2621-31. <https://doi.org/10.1039/c4fo00203b>
47. Cao Y, Xiong YL. Interaction of whey proteins with phenolic derivatives under neutral and acidic pH conditions. *J Food Sci* 2017;82(2):409-19. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13607>
48. Draijer R, van Dorsten FA, Zebregs YE et al. Impact of proteins on the uptake, distribution, and excretion of phenolics in the human body. *Nutrients* 2016;8(12):814. <https://doi.org/10.3390/nu8120814>
49. Staszewski M, Pilosof AMR, Jagus RJ. Antioxidant and antimicrobial performance of different Argentinean green tea varieties as affected by whey proteins. *Food Chem* 2011;125:186-92. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.08.059>

50. Wang D, Xu Y, Liu W. Tissue distribution and excretion of resveratrol in rat after oral administration of Polygonum cuspidatum extract (PCE). *Phytomedicine* 2008;15(10):859-66. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.02.009>
51. Qiao Y, Sun J, Xia S, Tang X, Shi Y, Le G. Effects of resveratrol on gut microbiota and fat storage in a mouse model with high-fat-induced obesity. *Food Funct* 2014;5(6):1241-9. <https://doi.org/10.1039/c3fo60630a>