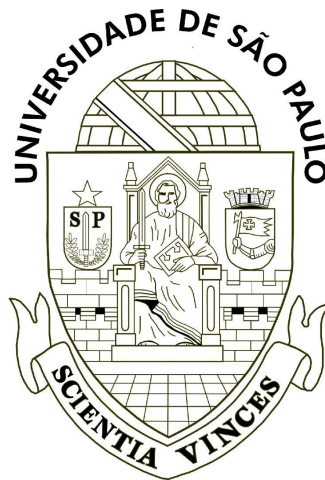


**Universidade de São Paulo**  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

## **FBA0436 - Nutrigenômica**



### **Suplementos de compostos fenólicos são benéficos à saúde?**

Carolina Fischmann  
Fábio Taylor  
Larissa P. Borges  
André Jun  
Johnny Silva  
Lucas Saori

São Paulo  
2020

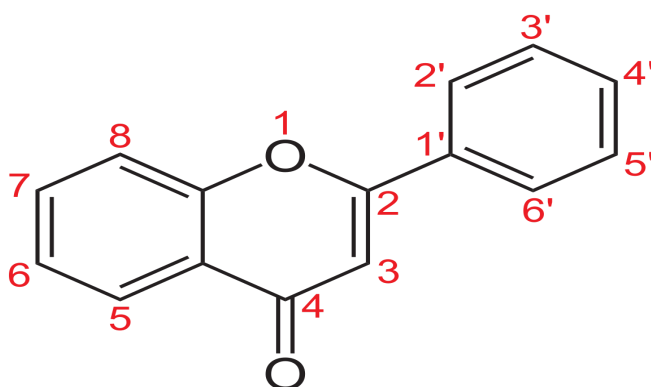
## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	3
1.1 Estrutura dos polifenóis.....	3
1.2 Classes de polifenóis.....	3
1.3 Teor de polifenóis nos alimentos.....	5
1.4 Ingestão de polifenóis pela população mundial.....	6
1.5 Polifenóis mais consumidos no Brasil.....	7
2. TIPOS DE COMPOSTOS FENÓLICOS.....	9
2.1 Flavonóides.....	9
2.2 Taninos.....	11
2.3 Chalconas e Coumarinas.....	11
2.4 Ácidos fenólicos.....	13
3. BIODISPONIBILIDADE DOS POLIFENÓIS.....	15
4. AÇÕES DE POLIFENÓLICOS NO ORGANISMO.....	16
4.1 Benefícios dos compostos polifenólicos .....	18
4.2 Riscos dos compostos polifenólicos.....	23
5. ANÁLISE DOS SUPLEMENTOS POLIFENÓLICOS.....	25
6. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	25
7. REFERÊNCIAS.....	27
8. INFOGRÁFICO.....	31

## 1. Introdução

### 1.1 Estrutura dos polifenóis

Por definição, na química orgânica, compostos fenólicos são uma classe de compostos químicos que consistem em um grupo hidroxila ligado diretamente a um grupo hidrocarboneto aromático. Os compostos fenólicos são classificados como fenóis simples ou polifenóis, com base no número de unidades de fenol na molécula. Complementando, compostos polifenólicos são aqueles que possuem uma estrutura química comum de uma flavona (TSAO R., 2010).



*Figura 1: Estrutura química da flavona*

Polifenóis, ou compostos fenólicos, constituem um dos mais numerosos e amplamente distribuídos grupos de fitoquímicos no reino vegetal. Mais de 8.000 estruturas distintas são alegadamente conhecidos e identificados. Como moléculas, os polifenóis são produtos do metabolismo secundário e podem variar de ácidos fenólicos simples para moléculas altamente polimerizadas, tais como taninos. Os polifenóis existem principalmente em uma forma conjugada com um ou mais resíduos de açúcar, viz. ou glicosídeos, ligados a um ou mais grupos hidroxila. Links diretos para o anel de açúcar, que é mais comumente glicose, também podem ocorrer. Polifenóis sem ligações de açúcar são referidos como agliconas.

### 1.2 Classes de polifenóis

Como uma família química, os polifenóis podem ser divididos em pelo menos 10 classes diferentes, dependendo de seu produto químico básico. O mais comum e importante compostos fenólicos de baixo peso molecular são os compostos fenólicos simples derivados e flavonóides. Os ácidos fenólicos são simples moléculas como ácido caféico, vanilina e ácido cumárico, que respondem por aproximadamente um terço do total da dieta de ingestão de polifenóis; flavonóides são responsáveis pelo restante dois terços (TAPIERO et al, 2002).

Para ilustrar ainda mais a complexidade dos agrupamentos, os flavonóides podem ser subdivididos em 13 classes com mais de 8.000 compostos descritos (BRAVO L, 1998).

Os flavonóides constituem a maior parte da ocorrência natural de polifenóis dietéticos e, portanto, são frequentemente o foco de estudo científico como um dos mais importantes do ponto de vista nutricional das classes de compostos polifenólicos dietéticos. Flavonóides são encontrados em altas concentrações em vinho, chá, uvas, cacau e uma grande variedade de plantas (DUTHIE et al., 2003).

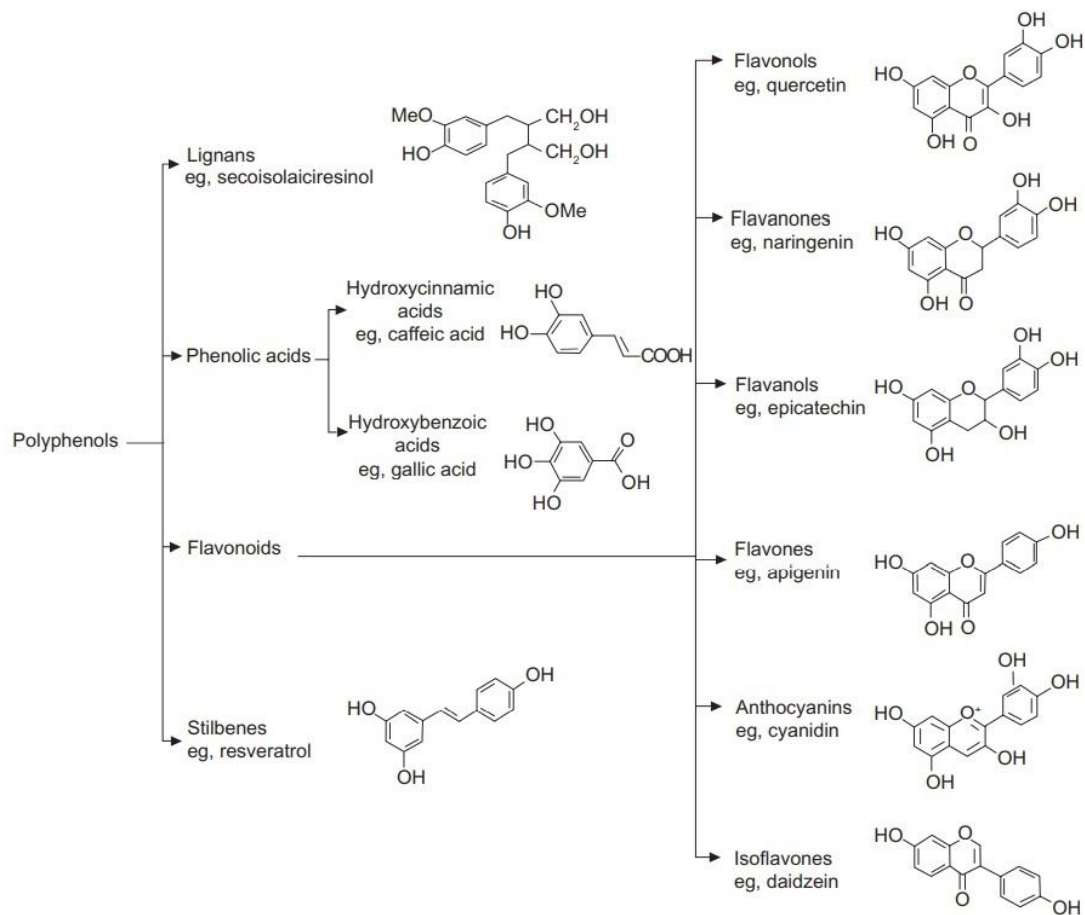
Os agrupamentos de polifenóis dietéticos foram separados por alguns autores, sendo aqueles que contêm ligninas (nozes, cereais integrais), proantocianidinas (uvas, casca de pinheiro, cacau), antocianinas /antocianidinas (frutas e vegetais de cores vivas, bagas), isoflavonas, (soja), catequinas (chá, uvas, vinho), taninos (chá, nozes), quercetina (uvas, vinhos, cebolas) e naringenina / hesperidina (frutas cítricas) (WILLIAMSON G., 2008).

Muitos flavonóides ocorrem em plantas como agliconas, embora eles são mais comumente encontrados como derivados de glicosídeos. Antocianinas, glicosídeos de antocianidina, são o mais importante grupo de pigmentos vegetais solúveis em água e contribuem para a cor das flores e frutos das plantas superiores.

A maioria dos polifenóis encontrados em vegetais é de peso molecular relativamente baixo e solúvel, o que é dependente em grande parte do grau e tipo de modificação de sua estrutura química (hidroxilação, glicosilação, acilação) (BRAVO L, 1998).

Quimicamente, os flavonóides são fenilpropanóides derivados (C6-C3) consistindo em dois anéis aromáticos ligados através de uma ponte de três carbonos (C6-C3-C6) formando, geralmente, um anel heterocíclico oxigenado.

Dentro dessas classes, os exemplos de polifenóis dietéticos bem estabelecidos e conhecidos são resveratrol, curcumina, catequina e sulforafano (TSAO R. , 2010).



*Figura 2: Classificação e estrutura química das classes mais importantes de polifenóis presentes na dieta.*

### 1.3 Teor de polifenóis nos alimentos

Polifenóis vegetais são comumente consumidos principalmente de frutas, vegetais, legumes, vinho e chá. Embora difundido no fornecimento de alimentos, a quantificação do teor de polifenóis da dieta e a ingestão alimentar estimada foi complicada por vários fatores. Os bancos de dados de composição de alimentos permanecem incompletos, e muitas vezes foram feitos de forma inadequada, fornecendo apenas informações limitadas sobre teor de polifenóis. Além disso, o teor de polifenóis entre alimentos é altamente variável e até mesmo dentro de um item alimentar específico o teor de polifenóis pode variar consideravelmente. Por exemplo, o conteúdo de procianidina de quatro variedades comuns de maçãs variam de 12,3 a 252,4 mg / porção, com as maiores quantidades encontradas em média para Red Delicious e menor para Golden Delicious (variedades de maçã nos EUA) (HAMMERSTONE et al., 2000).

Em análise, devido à composição polimérica e a diversidade de combinações, produtos químicos mal elucidados, estruturas desconhecidas e falta de padrões disponíveis comercialmente, a análise e estimativa das concentrações de polifenóis nos alimentos têm sido problemáticas (SEERAM, 2006).

Além da variedade da planta, muitos outros fatores são importantes na determinação das concentrações de polifenóis de alimentos específicos (muitas vezes são produtos primordiais do abastecimento alimentar) incluindo método de produção (orgânico / convencional), variações climáticas anuais, e processamento e armazenamento pós-colheita. (AMAROWICZ, 2009).

Em um período de três anos comparação do conteúdo de polifenóis de forma orgânica e maçãs produzidas convencionalmente, concentrações de polifenóis significativamente maiores foram encontradas nas maçãs cultivadas organicamente no ano de 2005, mas não foram observadas diferenças significativas em 2004 e 2006.

Diferenças ambientais anuais, particularmente o clima anual, também pode afetar profundamente produção de polifenóis independentemente do método de produção. Diferenças no processamento e armazenamento pós-colheita podem impactar fortemente o conteúdo de ácidos fenólicos e flavonóides em uma variedade de alimentos (STRACKE et al., 2009)

Por exemplo, o conteúdo de flavanona do suco de laranja pronto para o mercado varia com o processamento, maiores quantidades de polifenóis estão presentes no suco pasteurizado tradicional, enquanto que as menores níveis de polifenóis são encontrados em suco congelado (SANCHES, 2003). No geral, o teor de polifenol de sucos é geralmente 200–500 mg / L. O método de cozimento também pode afetar o teor de polifenóis dos alimentos, uma vez que os polifenóis são presente em vacúolos e apoplastos vegetais, estruturas celulares que requerem amolecimento durante o processo de cozimento para maximizar liberação de polifenol (MIGLIO et al., 2008). No entanto, vegetais, como cebola, tomates e cenouras podem perder 75% a 100% do valor inicial teor de polifenóis durante a fervura durante a cozedura a vapor e as perdas na fritura são consideravelmente menores (COZIER et al., 1997).

#### **1.4 Ingestão de polifenóis pela população mundial**

Apesar das inúmeras dificuldades em quantificar o teor de polifenóis dos alimentos, o Departamento de Agricultura dos EUA lançou dois bancos de dados de alimentos que incluem o conteúdo de seis subgrupos de flavonóides, sendo eles os polifenóis mais comuns consumido em alimentos vegetais. Esses bancos de dados foram usados para estimar a ingestão alimentar de flavonóides entre americanos usando o Exame Nacional de Saúde e Nutrição de 1992–2002 (CHUN et al., 2007). A ingestão foi estimada em  $189,7 \pm 11,2$  mg, com chá, sucos de frutas cítricas, vinho e frutas cítricas sendo o principais fontes dietéticas. (CHUN et al., 2007).

Em um estudo realizado por Chun e colegas, a estimativa a ingestão diária de polifenóis nos EUA foi de 449,8 mg usando dados de consumo per capita para 34 polifenóis comumente consumidos em frutas e vegetais frescos. (CHUN et al., 2007).

Seguir a recomendação de comer cinco porções de frutas e vegetais diariamente seria resultar em uma ingestão total de polifenóis de 500 mg e uma ingestão de flavonóides de cerca de 150-300 mg / dia. (WILLIAMSON, 2008). Dependendo da comida escolha, isso poderia ser muito maior. Por exemplo, consumo de cacau, chá ou café como fontes ricas em ácidos hidroxicinâmicos podem facilmente aumentar a ingestão geral em 500-1.000 mg

(WILLIAMSON, 2008). Isso resultaria em uma ingestão ~100 vezes maior do que o realizado pela ingestão de uma dieta ocidental típica.

Na dieta holandesa, estima-se que a ingestão total de polifenóis é  $863 \pm 415$  mg / dia. Assim, não é surpreendente que as estimativas de ingestão diária são ~1.000-1.100 mg / dia, dependendo na temporada (ORVASKAINEN et al., 2008).

Embora o consumo dietético de polifenóis é alto, o risco de toxicidade do abastecimento de alimentos é relativamente baixo, em grande parte devido à má absorção. No entanto, as concentrações de agentes bioativos dietéticos pode ser significativamente aumentado, e presumivelmente a absorção também, por meio de alimentos enriquecidos com polifenóis, alterações na biodisponibilidade, suplementação com agentes purificados ou processamento de misturas. Nesses casos, o consumo de polifenóis é potencialmente problemático.

Considerando alguns alimentos comumente presentes na dieta, frutas como maçã, uva, pêra, cereja e várias frutas silvestres têm 200-300 mg de polifenóis por 100 g de peso fresco. (SCALBERT et al., 2005). A ingestão diária de polifenóis para os bebedores de café é de 500-1.000 mg, pois uma xícara de café contém cerca de 100 mg de polifenóis, sendo o ácido clorogênico, um éster de ácido cafeico e ácido quínico, é um dos principais compostos fenólicos no café (SCALBERT et al., 2005).

### 1.5 Polifenóis mais consumidos no Brasil

Chás:

- Chá mate (*Ilex paraguariensis*): rutina (Ru), um flavonol pertencente à classe dos flavonoides e os ácidos 5-cafeoilquínico (5-CQA) e cafeico (AC), pertencente aos ácidos fenólicos;
- Chá verde/preto (*Camelia sinensis*): vitaminas do complexo B e C, ácidos fenolcarboxílicos, taninos antioxidantes; catequinas (epicatequina, epigallocatequina, galato3-epicatequina e galato-3- epigallocatequina);
- Camomila (*Matricaria recutita*): óleo essencial (camazuleno). Ácidos fenólicos, esteróides, taninos, cumarinas e flavonóides (quercetina);
- Capim Santo/Limão (*Cymbopogon citratus*): citral, mentol, limoneno e linalol, flavonóides e alcalóides.

Condimentos:

- Canela (*Cinnamomum zeylanicum*): eugenol, alfafelandreno, alfa-terpineol, alfa-pineno, aldeído cinâmico;
- Cravo (*Eugenia aromatica*): eugenol,  $\beta$ cariofileno, acetil-eugenol, metil-eugenol, oxido de cariofileno, chavicol;
- Louro (*Laurus nobilis*): eugenol, metileugenol, pineno;
- Orégano (*Origanum vulgare*): flavonóides, timol.

**Tabela 1.** Chás e condimentos: constituintes químicos, usos populares e  $CI_{50}$  \*.

Nome vulgar	Nome científico	Composição química	Uso indicado	$CI_{50}$	Referência
Boldo	<i>Pneumus boldus</i> Mold.	Alcalóides (boldina) com atividade antioxidante, taninos, esteróides, ácidos graxos, flavonóides (quercetina e canferol e derivados flavônicos (boldosídeo, pneumosídeo), eugenol.	Má digestão, distúrbios hepáticos, manifestações reumáticas e inflamações do trato urinário	2,04 mg/mL	Sousa et al., 2004; Santanam et al., 2004; Matsubara, 2006.
Camomila	<i>Matricaria recutita</i> L.	Óleo essencial (camazuleno). Ácidos fenólicos, esteróides, taninos, cumarinas e flavonóides (quercetina).	Ação interna: antiespasmódica, calmante, atenuante de gases no estômago.	47,41 mg/mL	Sousa et al., 2004; Matsubara, 2006
Capim Santo	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC) Stapf	Óleo essencial contém principalmente citral, mentol, limoneno e linalol. Flavonóides e alcalóides.	Calmante, sedativo, problemas gastrointestinais, repelente de insetos, tratamento de diabetes e úlcera.	17,36 mg/mL	Sousa et al., 2004; Melo et al., 2001.
Carqueja	<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC	Óleo essencial (pineno, carquejól, acetato de carquejól e sesquiterpenos).	Exerce ação benéfica sobre o fígado e intestinos.	44,07 mg/mL	Sousa et al., 2004.
Chá Verde	<i>Camelia sinensis</i> (L.) O. Kuntze	Vitaminas do complexo B e C; Ácidos fenolcarboxílicos; Taninos antioxidantes - galato de epigallocatequina; catequinas (epicatequina, epigallocatequina, galato-3-epicatequina e galato-3-epigallocatequina). Bases púricas (cafeína, teofilina, teobomina).	Diurético adstringente, antioxidante, astenia física e psíquica, tratamento de diarreia	0,14 mg/mL	Sousa et al., 2004; Luybaert et al., 2003;
Chá Preto	<i>Camelia sinensis</i> (fermentada)		Asma, prevenção de arteriosclerose, anticâncer.	0,96 mg/mL	Ferrara et al., 2001; Schmitz et al., 2005.
Cidreira	<i>Lippia alba</i> N.E. Brown.	Limoneno, carvona, citral, $\beta$ -mirceno, heterosídeo flavonóide.	Tranquilizante e auxiliar em casos de insônia e tratamento de distúrbios gastrointestinais.	27,29 mg/mL	Matos et al., 2001.
Hortelã	<i>Mentha arvensis</i> L.	Óleo essencial (mentol, isomentona), ácidos orgânicos, sitosterol.	Combate a contração muscular brusca (espasmolítica). Nas afecções estomacais e intestinais.	17,40 mg/mL	Sousa et al., 2004.
Maçã	<i>Pyrus malus</i> L.	Ácidos málico e cítrico, enzimas, sais minerais e vitaminas (tiamina, riboflavina, ácido ascórbico)	Regulador das funções intestinais; combate artrite, reumatismo, cálculos urinários e diminui o colesterol.	19,27 mg/mL	Sousa et al., 2004.
Canela	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume.	Óleo essencial (eugenol, alfa-felandreno, alfa-terpineol, alfa-pineno, aldeído cinâmico).	Uso como condimentos e aromatizantes; estomáquico e sudorífico; propriedades antibacterianas e antifúngicas.	0,37 mg/mL	Sousa et al., 2004.
Cravo	<i>Eugenia aromatica</i> Baill.	Óleo essencial (eugenol, $\beta$ -cariofileno, acetil-eugenol, metil-eugenol, oxido de cariofileno, chavicol)	Uso como condimentos e aromatizantes; estimulante das funções digestivas.	0,46 mg/mL	Sousa et al., 2004.
Louro	<i>Laurus nobilis</i> L.	Óleo essencial (eugenol, metileugenol, pineno).	Uso como condimentos e aromatizantes, ação carminativa e digestiva, hemorróidas, reumatismo, contusões e anticonvulsivante.	0,76 mg/mL	Sayyah. et al., 2002.
Orégano	<i>Origanum vulgare</i> L.	Óleo essencial (Timol) e flavanóides.	Atividade anti-oxidante, anti-microbianas contra bactérias e o outros patógenos presentes nos alimentos, Uso como condimentos e aromatizantes.	1,08 mg/mL	Cervato et al., 2000.

\* $CI_{50}$  = concentração do da amostra que inibe em 50% o teor do radical livre DPPH.

**Tabela 4 - Teor de compostos fenólicos totais das infusões (mg GAE/g).**

infusão	fenólicos totais (mg/g)**		infusão	fenólicos totais (mg/g)**
erva processada			erva fresca	
melissa	46,46±0,44 <sup>a</sup>		melissa *	17,97±0,11 <sup>n</sup>
mate	42,45±0,28 <sup>b</sup>			
chá verde	40,02±0,15 <sup>c</sup>			
chá preto	38,22±0,18 <sup>d</sup>			
hortelã	33,85±0,06 <sup>e</sup>		hortelã *	7,37±0,16 <sup>j</sup>
menta	23,96±0,25 <sup>f</sup>		menta *	9,61±0,34 <sup>i</sup>
capim-limão	20,57±0,51 <sup>g</sup>		capim-limão *	n.d.
camomila	18,07±0,76 <sup>h</sup>			
funcho	7,00±0,16 <sup>j</sup>		funcho *	3,42±0,07 <sup>l</sup>
anis	5,20±0,35 <sup>k</sup>			

Letras diferentes na mesma coluna (a-l) indicam que os valores são estatisticamente diferentes ( $p < 0.05$ ); n.d. = não detectado; \* Infusão foi obtida da erva fresca; \*\* Valores representam a média de triplicata  $\pm$  desvio padrão.

Alimentos com maior presença na dieta brasileira:

- Frutas e Hortaliças: o teor de polifenóis nos alimentos variou de 15,35 a 214,84mg/100g peso fresco, principalmente flavonóides
- Abacaxi pérola (*Ananás comosus*): flavonas;
- Banana prata (*Musa acuminata*): flavonóides e ácidos fenólicos;
- Laranja lima (*Citrus sinensis*): flavonas;
- Mamão papaya (*Carica papaya*): flavonóides;
- Manga tommy (*Mangifera indica*): flavonóides;
- Tangerina ponkan (*Citrus reticulata*): flavonas;
- Brócolis comum (*Brassica oleracea* var. *Italica*): flavonóides, miricetina;
- Repolho branco (*Brassica oleracea* var. *Capitata*): flavonóides;
- Batata inglesa (*Solanum tuberosum* L.): flavonóides;
- Cebola nacional (*Allium cepa*): flavonóides, quercetina;
- Cenoura (*Daucus carota*): flavonóides.

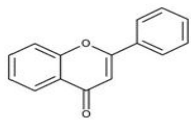
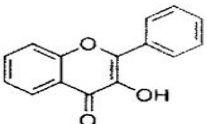
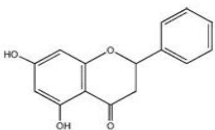
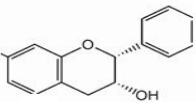
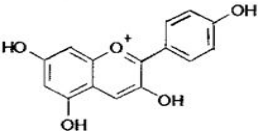
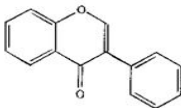
## 2. Tipos de compostos fenólicos

### 2.1 Flavonóides

De acordo com o grau de hidroxilação e a presença de uma dupla ligação C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> no anel de pirano heterocíclico, os flavonóides podem ser divididos em 13 classes, sendo as mais importantes representadas pelos, flavonóis, flavonas, isoflavonas, antocianidinas ou antocianinas e flavanonas. Dentro dessas classes, existem muitas variações estruturais de acordo com o grau de hidrogenação e hidroxilação dos três sistemas de anéis desses compostos. Os flavonóides também ocorrem como derivados sulfatados e metilados, conjugados com monossacarídeos e dissacarídeos e formando complexos com

oligossacarídeos, lipídios, aminas, ácidos carboxílicos e ácidos orgânicos, sendo conhecidos cerca de 8.000 compostos (GIADA, 2013).

As estruturas químicas básicas das principais classes de flavonóides estão representadas na figura abaixo:

Flavonoid	Basic structure
Flavones	
Flavonols	
Flavanones	
Flavanols	
Anthocyanidins	
Isoflavones	

*Figura 3: Estrutura química das principais classes de flavonóides. (GIADA, 2013)*

Os flavonóides são constituintes importantes da dieta humana, sendo os compostos fenólicos mais amplamente distribuídos em alimentos vegetais e também os mais estudados. Sabe-se que os flavonóides estão entre os antioxidantes mais potentes das plantas. A excelente atividade antioxidante dessas substâncias está relacionada à presença de grupos hidroxila nas posições 3 e 4 do anel B, que conferem alta estabilidade ao radical formado por participarem do deslocamento do elétron, e uma dupla ligação entre os carbonos C<sub>2</sub> e C<sub>3</sub> do anel C juntamente com o grupo carbonila na posição C<sub>4</sub>, o que torna possível o deslocamento de um elétron do anel B. Além disso, grupos hidroxila livres na posição 3 do anel C e na posição 5 do anel A, juntos com o grupo carbonila na posição 4, também são importantes para a atividade antioxidante desses compostos. Entretanto, a eficácia dos flavonóides diminui com a substituição dos grupos hidroxila por açúcares,

sendo os glicosídeos menos antioxidantes que seus correspondentes agliconas (GIADA, 2013).

## 2.2 Taninos

Os taninos são compostos fenólicos de peso molecular entre intermediário e alto (500 - 3000 D) e podem ser classificados em dois maiores grupos: Os taninos hidrolisáveis e os taninos não hidrolisáveis / taninos condensados, há no entanto uma terceira classificação de taninos, são os chamados clorotaninos e são encontrados principalmente em algas marrons, no entanto estes não são comumente consumidos por humanos. (GIADA, 2013)

As estruturas químicas do Casuarictin (tanino hidrolisável) e da Protocianidina (tanino não hidrolisável) estão representadas nas figuras 4A e 4B abaixo, respectivamente.

Embora a atividade antioxidante dos taninos tenha sido muito menos evidenciada do que a dos flavonóides, estudos recentes mostram que o grau de polimerização destas substâncias está relacionado à sua atividade antioxidante. Em taninos condensados e hidrolisáveis (elagitaninos) de alto peso molecular a atividade antioxidante pode ser de quinze a trinta vezes maior do que a atribuída à fenóis simples. (GIADA, 2013)

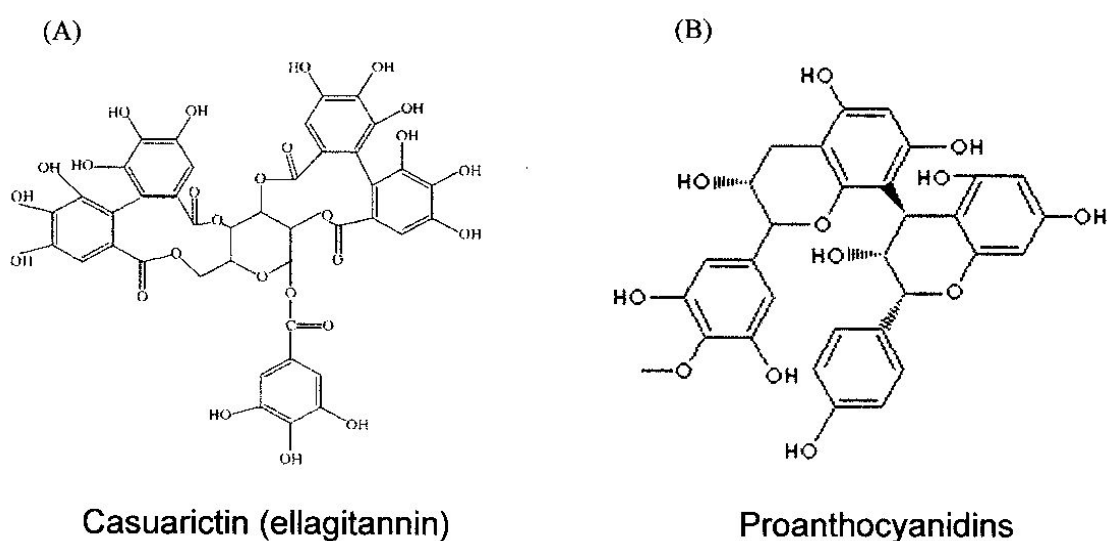


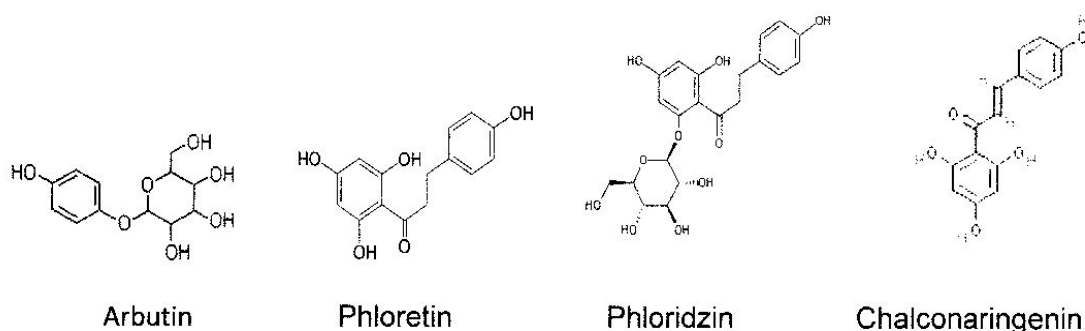
Figura 4: Estrutura química de um tanino hidrolisável (A) e de um tanino não hidrolisável (B). (GIADA, 2013)

## 2.3 Chalconas e Coumarinas

As chalconas são intermediários na biossíntese de flavonóides, sendo o phloretin e o glucoside phloridzin (phloretin 2'-o-glucose), bem como as chalconaringenin e a arbutin, as

chalconas mais frequentemente encontradas nos alimentos. A phloretin e a phloridzin são características das maçãs, bem como as chalconaringenin são características dos tomates e a arbutin das pêras, no entanto, arbutin pode ser encontrado nos morangos, trigo, chá, café, vinho tinto e brócolis. (GIADA, 2013)

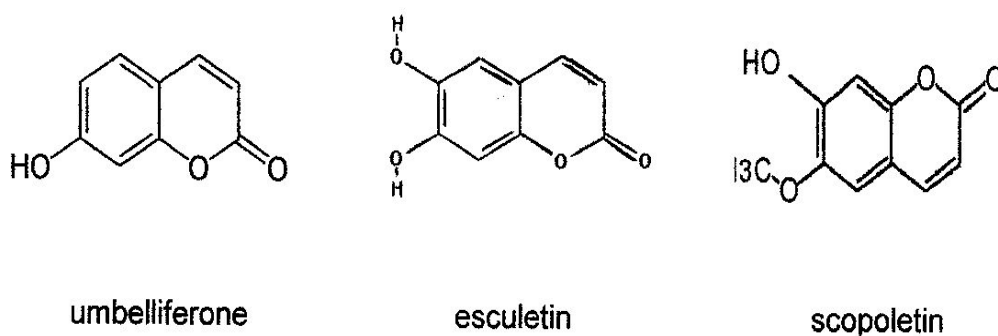
A figura abaixo nos mostra a estrutura química das principais chalconas.



*Figura 5: Estrutura química das principais chalconas. (GIADA, 2013)*

Como os outros fenilpropanóides, as coumarinas constituem uma classe de metabólitos secundários de vegetais derivados de ácido cinâmico por ciclização da cadeia lateral do ácido o-coumárico. Essas substâncias são mais comuns na natureza na forma de glicosídeos, como umbelliferone, esculetin e scopoletin, e são encontradas principalmente no azeite, aveia e especiarias. (GIADA, 2013)

A figura abaixo nos mostra a estrutura química das principais coumarinas.



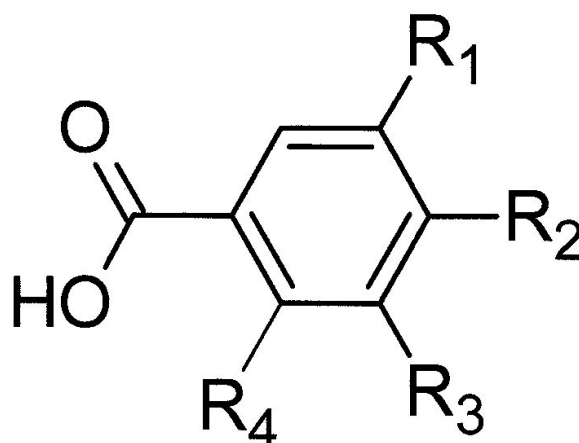
*Figura 6: Estrutura química das principais coumarinas. (GIADA, 2013)*

Embora os dados ainda sejam limitados, sabe-se que chalconas e coumarinas possuem atividade antioxidante.

## 2.4 Ácidos Fenólicos

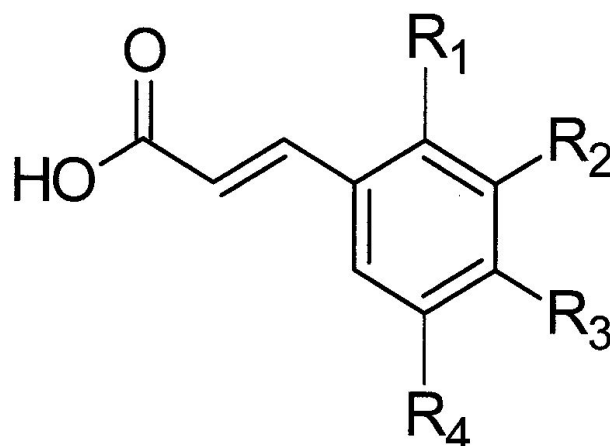
Os ácidos fenólicos podem ser divididos em dois grupos: ácidos benzóicos e ácidos cinâmicos e seus derivados. Os ácidos benzóicos possuem sete carbonos e são os ácidos fenólicos mais simples encontrados na natureza. Os ácidos cinâmicos possuem nove átomos de carbono, porém os mais comumente encontrados em vegetais estão com sete carbonos. Estas substâncias são caracterizadas por possuírem um anel benzênico, um grupo carboxílico e um ou mais grupos hidroxila/metoxila na molécula. (GIADA, 2013)

As fórmulas gerais e nomes dos principais ácidos benzóicos e cinâmicos são encontrados nas Figuras 7 e 8, respectivamente.



Salicylic acid ( $R_4 = \text{OH}$ ,  $R_1, R_2, R_3 = \text{H}$ );  
Gentisic acid ( $R_1, R_3 = \text{OH}$ ;  $R_2, R_4 = \text{H}$ );  
*p*-Hydroxybenzoic acid ( $R_2 = \text{OH}$ ,  $R_1, R_3, R_4 = \text{H}$ );  
Protocatechuic acid ( $R_1, R_2 = \text{OH}$ ;  $R_3, R_4 = \text{H}$ );  
Vanillic acid ( $R_1 = \text{OCH}_3$ ,  $R_2 = \text{OH}$ ;  $R_3, R_4 = \text{H}$ );  
Gallic acid ( $R_1, R_2, R_3 = \text{OH}$ ;  $R_4 = \text{H}$ );  
Syringic acid ( $R_1, R_3 = \text{OCH}_3$ ;  $R_2 = \text{OH}$ ;  $R_4 = \text{H}$ )

Figura 7: Fórmula geral e nome dos principais ácidos benzóicos. (GIADA, 2013)



Cinnamic acid ( $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$ )  
*o*-Coumaric acid ( $R_1 = OH$ ;  $R_2, R_3, R_4 = H$ )  
*m*-Coumaric acid ( $R_2 = OH$ ;  $R_1, R_3, R_4 = H$ )  
*p*-Coumaric acid ( $R_3 = OH$ ;  $R_1, R_2, R_4 = H$ )  
 Caffeic acid ( $R_2 = R_3 = OH$ ;  $R_1, R_4 = H$ )  
 Ferulic acid ( $R_2 = OCH_3$ ;  $R_3 = OH$ ;  $R_1, R_4 = H$ )  
 Sinapic acid ( $R_2 = R_4 = OCH_3$ ;  $R_3 = OH$ ;  $R_1 = H$ )

Figura 8: Fórmula geral e nome dos principais ácidos cinâmicos. (GIADA, 2013)

Os ácidos fenólicos podem ser cerca de um terço dos compostos fenólicos da dieta humana. Sabe-se que essas substâncias e seus ésteres possuem alta atividade antioxidante, principalmente ácido hidroxibenzóico, ácido hidroxicinâmico, ácido caféico e ácido clorogênico, e embora outras características também contribuem com esta atividade, podemos determinar que a capacidade antioxidante é geralmente determinada pelo número de grupos hidroxila encontrados em sua molécula. Em geral, os ácidos cinâmicos hidroxilados são mais eficazes do que seus correspondentes ácidos benzóicos. (GIADA, 2013)

Apesar da atividade antioxidante dos compostos fenólicos e de seus possíveis benefícios à saúde humana, estudos com essas substâncias também estabelecem relação aos seus efeitos prejudiciais à saúde. Os taninos, um dos principais componentes deste grupo, devido ao grande número de grupos hidroxila neles contidos, entre outros grupos funcionais (1 a 2 por 100 D), são capazes de formar complexos fortes com proteínas, amido e outras moléculas, principalmente enzimas digestivas, reduzindo a digestibilidade da alimentação. Da mesma forma, ao se unirem aos seus grupos hidroxila e carbonila, os taninos têm a capacidade de quelar cátions divalentes, principalmente Fe e Zn, reduzindo a biodisponibilidade desses minerais. (GIADA, 2013)

Embora os compostos fenólicos sejam tradicionalmente considerados antinutrientes, e até o momento como não nutrientes por serem desconhecidos os estados de deficiência, nos últimos anos têm sido vistos como um grupo de micronutrientes do reino vegetal, que são parte importante do ser humano e dieta animal. Os taninos condensados e hidrolisáveis (elagitaninos) de alto peso molecular, por não serem absorvidos pela mucosa, têm sido considerados antioxidantes insolúveis que podem ter alta atividade antioxidante no trato gastrointestinal, protegendo proteínas, lipídios e carboidratos dos danos oxidativos durante digestão. (GIADA, 2013)

### 3. Biodisponibilidade dos polifenóis

Como mencionado anteriormente, apesar de serem abundantes na dieta, a biodisponibilidade dos polifenóis é baixa. Estudos em roedores mostram que ela é menor de 10%, podendo variar entre 2-20%. Esta variação se dá por causa de características físico-químicas diversas que afetam sua absorção e metabolismo. Isso depende de estrutura original do composto, grau de alteração química (glicosilação, conjugação, etc.), tamanho molecular, grau de polimerização, solubilidade, interação com outros nutrientes (fibras, gorduras e proteínas) e com a microbiota intestinal (MARTIN, APPEL, 2010). Na revisão de Menach et al (2005) foi visto que com a ingestão de 50mg de equivalentes em agliconas, a concentração plasmática de metabólitos varia entre 0 a 4  $\mu\text{mol/L}$ . Os polifenóis mais absorvidos são as isoflavonas e ácido gálico, seguido por catequinas, flavanonas e quercetina e os menos absorvidos são proantocianidinas, determinadas catequinas e antocianinas.

Devido às diferenças entre a flora intestinal animal e humana, os estudos com humanos devem ser considerados o padrão-ouro. Ademais, pesquisas envolvendo a biodisponibilidade feitas com um grupo controle e um grupo com pessoas ileostomizadas, com avaliação do plasma, urina e líquido ileal, é muito valiosa para determinar o local de absorção: se foi no intestino delgado ou se sofreu alterações pela microbiota do intestino grosso (WILLIAMSON, KAY, CROZIER, 2018).

Poucos estudos foram feitos com o composto fenólico isolado, o que significa uma limitação ao nosso conhecimento sobre a atuação deles, já que sabemos que a interação com a matriz alimentar afeta a bioacessibilidade. Por exemplo, a interação com proteínas e fibras reduz a biodisponibilidade, enquanto a interação com lipídeos tende a aumentar (OZDAL et al, 2016).

Como grande parte dos compostos fenólicos são ingeridos em sua forma glicosilada, este açúcar precisa ser removido pela ação da lactase-phlorizin hydrolase (LPH), localizada na borda em escova do intestino e o aglicosídeo liberado pode ser absorvido. A LPH tem especificidade por flavonoide-O-glicosídeos. Uma via alternativa é pela  $\beta$ -glucosidase citosólica (CBG) em que são absorvidos glicosídeos polares provavelmente pelo envolvimento do transportador SGLT-1. Antes de entrar na corrente sanguínea, as agliconas são sulfatadas, glucoronizadas ou metiladas. Parte desses metabólitos volta para o lúmen do intestino delgado pela ação de transportadores específicos. Uma vez na corrente sanguínea, esses compostos ainda podem ir para o fígado e passar pela fase II de metabolismo antes da excreção pela urina (WILLIAMSON, KAY, CROZIER, 2018).

Os compostos fenólicos que não foram absorvidos no intestino delgado chegam no cólon, onde podem ser clivados e conjugados pela microbiota e a aglicona resultante ser absorvida, submetida a fase II de metabolismo e excretada pela urina (WILLIAMSON, KAY, CROZIER, 2018). Os compostos fenólicos que não são processados e absorvidos no intestino delgado e grosso são excretados nas fezes.

Há um crescente interesse na interação entre compostos fenólicos e a microbiota intestinal. Por um lado, os compostos fenólicos não digeridos no intestino delgado servem de substrato para a flora do cólon, que tende a se modificar para um padrão mais benéfico: diminuição de bactérias patogênicas e aumento de filos benéficos. Essa mudança da microbiota permite liberar e absorver maior quantidade de fenólicos, aumentando a

biodisponibilidade, gerando, assim, um ciclo virtuoso (OZDAL et al, 2016 ). Por exemplo, Exteberria et al (2015) demonstraram que a suplementação com quercetina reverteu as alterações na microbiota causadas por uma dieta high-fat e high-carbohydrate, melhorando a relação *Firmicutes: Bacteroidetes* e reduzindo espécies associadas à obesidade como *Erysipelotrichaceae*, *Bacillus* spp. e *Eubacterium cylindroides*. No entanto, mais estudos são necessários para entender esta interação no nível individual, já que pessoas com microbiotas diferentes são classificadas como tendo metabotipos diferentes, podendo ou não ser beneficiados pelo consumo dos polifenóis (FRAGA et al, 2019).

Como pode ser observado, grande parte dos compostos fenólicos são metabolizados antes de atingir o sistema circulatório, assim, é fundamental estudar a biodisponibilidade e efeitos no organismo também dos metabólitos, que podem ter uma bioatividade ainda maior que a do composto original.

Este é, por exemplo, o caso do resveratrol, que possui diversas ações descritas no organismo (antioxidante, anticâncer, proteção cardiovascular, anti inflamatório, antidiabético, neuroprotetor) através de uma série de mecanismos mesmo com uma baixa biodisponibilidade. O resveratrol é lipossolúvel, o que diminui sua biodisponibilidade oral, e assim ele consegue atravessar a membrana do intestino por difusão passiva ou associado a outros nutrientes via transportadores. Então, ele é metabolizado em quase 20 metabólitos já conhecidos pelo intestino ou fígado. A flora intestinal também metaboliza e permite a absorção do resveratrol. Na corrente sanguínea, mais de 90% encontra-se ligado ao colesterol LDL ou a albumina, mas a captação do fígado é bastante eficiente e este órgão é um importante local para o armazenamento do resveratrol. Assim, logo após a ingestão a maior parte do resveratrol sofre transformações e o nível plasmático é baixo. Sua bioatividade, portanto, se deve a um conjunto de fatores possíveis: reconversão de metabólitos em resveratrol no tecido-alvo, recirculação enterohepática e ação intrínseca dos metabólitos (LUCA et al, 2019).

#### **4. Ações de polifenólicos no organismo**

Os compostos fenólicos não são considerados nutrientes essenciais como as vitaminas e minerais. No entanto, evidências clínicas e epidemiológicas têm demonstrado a importância dos compostos fenólicos para redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Assim, pode-se dizer que uma dieta rica em polifenóis é fundamental para atingir o máximo tempo de vida geneticamente programado (*genetically-determined lifespan*) (MARTIN, APPEL, 2010).

A maioria dos estudos apresentados nessa revisão baseiam-se em evidências *in vitro* ou em animais. Por questões éticas, estudos em humanos são bastante escassos. Estudos observacionais, principalmente analisando os efeitos da dieta mediterrânea que é rica em polifenóis, apontam para os mesmos efeitos benéficos descritos a seguir: redução da inflamação, proteção cardiovascular, regulação do colesterol e da sensibilidade à insulina, modulação do estado redox, proteção contra doenças neurodegenerativas, entre outras. Assim, é preciso avaliar essas evidências ainda com bastante cautela (FRAGA et al, 2019; LERI et al, 2020).

Tradicionalmente, os compostos fenólicos são reconhecidos por sua função antioxidante. Estudos *in vitro* demonstram um potencial antioxidante inclusive maior que o

da vitamina E, graças a presença de grupos hidroxila que são oxidados produzindo O-quinonas. Além disso, os flavonoides contêm centros nucleofílicos fortes com alta afinidade por íons metálicos. Como a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) é catalisado por metais, sua propriedade de quelar metais também é importante para reduzir o estresse oxidativo (TRESSERA-RIMBAU, LAMUELA-RAVENTOS, MORENO, 2018). Eles também atuam como co-antioxidantes, estando envolvidos na regeneração de diversas vitaminas (SHARMA, 2013). Por outro lado, estudos *in vivo* mostram que estes compostos não chegam a concentrações significativas nos tecidos-alvo para realizar um efeito significativo na redução de ROS (FRAGA et al, 2019).

A resposta para esse dilema possivelmente reside na teoria de que os polifenóis são moléculas xenoherméticas, modulando diversas enzimas antioxidantes (glutathione-S-transferase, glutathione redutase, superóxido dismutase, oxiredutase e haem oxygenase-1). A hormese é um mecanismo bifásico, no qual a exposição em baixas doses a um estressor gera um efeito ótimo, mas em altas doses há dano celular (LERI et al, 2020; TRESSERA-RIMBAU, LAMUELA-RAVENTOS, MORENO, 2018). Assim, é preciso levar isso em conta no desenvolvimento de suplementos que podem fornecer quantidades muito maiores que nos alimentos e ter um efeito pró-oxidativo.

Outra questão levantada pelas pesquisas é que já foi demonstrado um potencial pró-oxidativo dos polifenóis, induzindo a apoptose e bloqueando a proliferação celular (SHARMA, 2013). Mais estudos são importantes para entender quando e como esse potencial pró-oxidativo é ativado.

Nos últimos anos, novos estudos têm demonstrado vários outros efeitos benéficos que podem explicar o real papel dos polifenóis na saúde humana. Uma ação já descrita anteriormente é a modulação da microbiota intestinal. Por exemplo, os flavan-3-óis presentes no cacau aumentam a produção de butirato, os polifenóis presentes no chá verde e preto reduzem o crescimento de patógenos como *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, e os vírus da hepatite C, influenza, HIV e *Candida*. Outros polifenóis estimulam o crescimento de bactérias benéficas como *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Akkermansia muciniphila* e *Faecalibacterium prausnitzii*, melhorando a relação *Firmicutes*: *Bacteroidetes* (FRAGA et al, 2019).

Além disso, sabe-se que os polifenóis são capazes de interagir nas vias de sinalização celular, controlando a expressão gênica através da modulação de fatores de transcrição (modulando a atividade de enzimas ou ligando-se a peptídeos e proteínas) e da modulação de microRNAs (expressão epigenética) (CIONE et al, 2020; TRESSERA-RIMBAU, LAMUELA-RAVENTOS, MORENO, 2018).

Os polifenólicos tem um potencial anti-inflamatório por reduzir a produção de mediadores inflamatórios: eicosanoides (prostaglandinas e leucotrienos), citocinas (IL-1, IL-6, TNF) e proteína C-reativa. Eles inibem a expressão de moléculas de adesão (VCAM-1, ICAM-1), reduzindo a migração de leucócitos no tecido. Assim, os polifenóis regulam o estresse oxidativo e a ativação de NFkB (TRESSERA-RIMBAU, LAMUELA-RAVENTOS, MORENO, 2018). A inflamação está envolvida nas DCNT, como obesidade, diabetes tipo II, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, etc.

O metabolismo da glicose é impactado de múltiplas formas pelos polifenóis. A quercetina, luteolina, miricetina, EGCG, teaflavona e resveratrol reduzem as enzimas  $\alpha$  amilase e  $\alpha$  glucosidase, enquanto a taninos, quercetina e miricetina inibem os

transportadores de glicose sódio dependentes SGLT-1 e sódio independente GLUT2 *in vitro* reduzindo, assim, a digestão e absorção de glicose pelo intestino. Em modelos de ratos com diabetes, a soja ativou a via PI3K e AMPK, melhorando a sensibilidade a insulina no fígado e músculo e reduzindo a gliconeogênese. O tratamento com EGCG reduziu a toxicidade da glicose nas células  $\beta$  pancreáticas, melhorando a produção de insulina. Estudos *in vitro* mostram que catequinas, procianidinas, melão amargo, EVOO e soja preta ativam o GLUT4, aumentando a captação de glicose pelos tecidos. Muitos dos efeitos fisiológicos relatados envolvem a ativação do mecanismo AMPK e inibição do mTORC, coordenando o metabolismo celular (anabolismo e catabolismo), autofagia e proteostase, proliferação celular e estado redox (LERI et al, 2020).

Os efeitos anti-câncer podem ser explicados pelas modificações na ativação de histonas acetiltransferases, histonas desacetilases e metiltransferases que podem reativar a expressão de genes relacionados a prevenção de tumores e citoproteção (TRESSERA-RIMBAU, LAMUELA-RAVENTOS, MORENO, 2018).

Alguns polifenóis, como as isoflavonas, têm alta afinidade pelos receptores  $\alpha$  e  $\beta$  de estrogênio. Assim há um aumento da produção endotelial de óxido nítrico (NO) e da síntese do mediador vasodilatador antiaterogênico NO. Por outro lado, os compostos fenólicos podem promover a vasodilatação e inibir a endotelina-1. A produção de NO e inibição da produção de ROS pelas plaquetas também tem um efeito antiaterogênico (TRESSERA-RIMBAU, LAMUELA-RAVENTOS, MORENO, 2018).

Por fim, vale notar que os polifenóis podem influenciar a atividade de microRNAs - pequenas moléculas de RNA não-codificadoras com 21 a 22 nucleotídeos - que se ligam a mRNAs específicos suprimindo sua tradução e estabilidade, e, assim, há uma modulação do desenvolvimento e progressão de certas doenças, como o câncer. Diversos estudos sobre o efeito terapêutico dos polifenóis sobre os microRNAs já foram conduzidos em células de câncer *in vitro*, e no caso do resveratrol, temos um estudo em humanos. Nele o uso de um suplemento de 139mg de extrato de uva contendo 8,1mg de resveratrol por homens com diabetes tipo II, hipertensão e obesidade por 6 meses seguido por um consumo de 2 cápsulas por mais 6 meses mostrou um aumento do miR-21, miR-181b, miR-663 e miR-30c e simultaneamente a redução de citocinas inflamatórias IL-6, ligando 3 da quimiocina, IL-1  $\beta$  e TNF- $\alpha$ . Também houve aumento do miR155 no sangue periférico de células mononucleares associado a uma redução da inflamação mediada por TLR e NFkB (CIONE et al, 2020).

#### **4.1 Benefícios dos compostos polifenólicos**

Os polifenóis têm um grande impacto na saúde e na prevenção de doenças. Estudos experimentais, de fato, apóiam fortemente o papel de polifenóis na prevenção de doenças cardiovasculares, câncer, osteoporose, diabetes mellitus e doenças neurodegenerativas. (BIRT et al., 2001). Analisando os relatórios mais recentes, o número de estudos em seres humanos investigando os efeitos protetores dos polifenóis aumentou rapidamente ao longo na última década e a consciência científica está aumentando sobre o seus usos e efeitos. Isso decorre, principalmente, em virtude das propriedades protetoras que os polifenóis possuem, passando a receber mais atenção como potenciais agentes terapêuticos contra várias doenças crônico-degenerativas (KRIS-ETHANON PM, KEEN CL, 2002).

Os polifenóis são relativamente consumidos em grandes quantidades pelos seres humanos. Encontrados em frutas, vegetais, cereais, legumes, chocolates e algumas bebidas, como chás, cafés e vinhos, desempenham um papel antioxidante no organismo, que pode ter efeito benéfico na saúde e na prevenção de doenças (SHARMA, 2013).

No geral, o efeito antioxidante dos polifenóis pode proteger células contra o dano oxidativo e reduzir o risco de diversas doenças degenerativas que são associadas ao stress oxidativo. Estudos experimentais suportam o fato de que os polifenóis apresentam papel importante na prevenção de doenças cardiovasculares, câncer, osteoporose, diabetes *mellitus* e doenças neurodegenerativas (SCALBERT et al., 2005).

Isso ocorre pois o efeito antioxidante dos polifenóis pode neutralizar radicais livres (formados em doenças) por meio da doação de um elétron ou átomo de hidrogênio. Desse modo, quando a geração de radicais livres é suprimida, há redução da taxa de oxidação devido à inibição da formação, ou desativação, de espécies reativas de oxigênio e precursores de novos radicais livres, de tal modo que a cadeia de reações é interrompida (PIETTA, 2000).

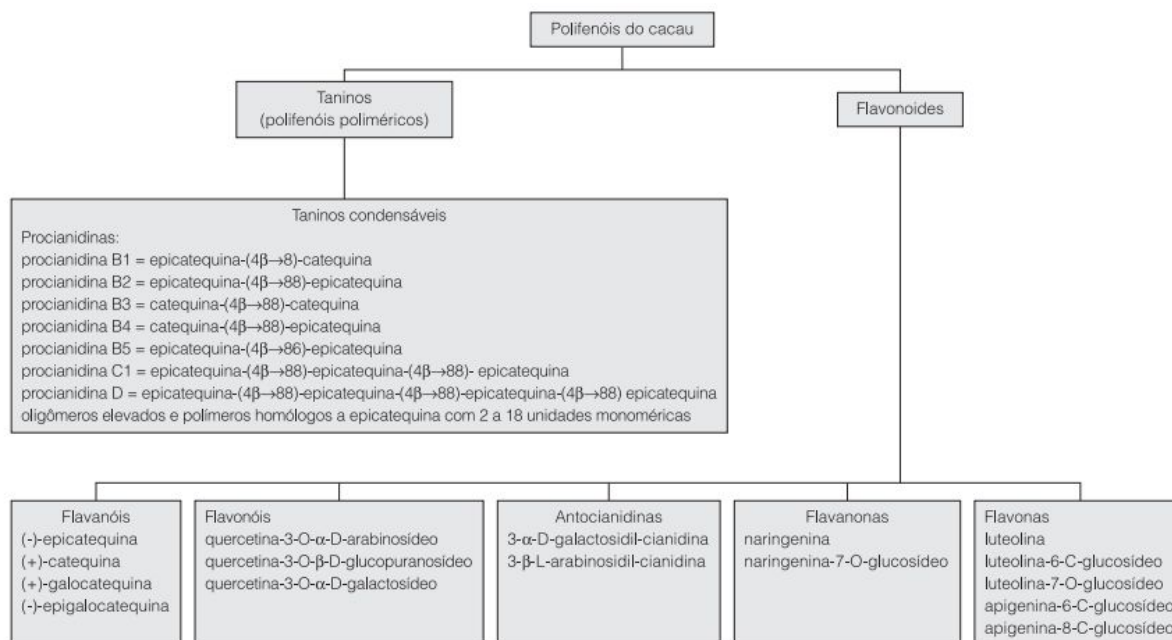
Os benefícios do consumo dos polifenóis podem ser observados também na saúde oral, pois estes atuam inibindo o desenvolvimento e a progressão de doenças periodontais. Também são observados na ação contra o envelhecimento, em ações de vasoproteção e neuroproteção, contra doenças gastrointestinais, virais, crônicas e câncer. A principal ação neuroprotetora dos polifenóis se dá pela inibição do processo de neurodegeneração mediada por meio da interação dos polifenóis com neurônios e células gliais, o que resulta na modulação da expressão gênica e bloqueio do mecanismo de morte celular (SHARMA, 2013).

Estudos indicam que flavonóides presentes no cacau, por exemplo, podem modular processos inflamatórios em pacientes com alto risco para doenças cardiovasculares. Tais efeitos anti-inflamatórios do consumo do cacau contribuem de modo geral contra a aterosclerose. Os benefícios relacionados ao cacau envolvem melhora do perfil lipídico e da sensibilidade à insulina, redução da pressão arterial e da ativação plaquetária e melhora da disfunção endotelial (MONAGAS et al., 2009).

**Quadro 1.** Estudos sobre a ingestão de polifenóis de cacau e os efeitos evidenciados à saúde.

Quem foi avaliado	Produto ou composto	Dose	Período administrado	Efeitos positivos comprovados	Referência
30 voluntários saudáveis	Bebida à base de cacau contendo açúcar e água	897 mg de flavanóis e procianidinas em 300 mL de bebida	Dose aguda (única)	– efeito similar ao do ácido acetilsalicílico no sangue; – diminuição transitória da reatividade das plaquetas, minimizando o risco de formação de coágulos.	Rein et al. (2000)
10 voluntários saudáveis	Bebida à base de cacau	54 g de cacau em pó, contendo 985 mg de flavanóis em 200 mL	Dose aguda (única)	– melhoria das funções endoteliais e vasculares; – melhoria da saúde cardiovascular com o aumento dos níveis de óxido nítrico; – diminuição da atividade da enzima arginase.	Schnorr et al. (2008)
Voluntários de 50 a 80 anos em tratamento para diabetes mellitus tipo 2	Bebidas à base de mistura em pó formulada com cacau (Cocoapro Powder®)	75, 371 ou 963 mg de flavanóis por dose ingerida	Dose crônica (três vezes ao dia durante 30 dias)	– regressão das disfunções vasculares sem afetar o controle glicêmico (ingestão da dose de 963 mg.dia <sup>-1</sup> ); – absorção dos flavanóis e procianidinas dose dependente; – inalteração do metabolismo e dos parâmetros hemodinâmicos dos pacientes nas doses avaliadas.	Balzer et al. (2008)
45 voluntários, sendo 12 homens e 33 mulheres com idade entre 19 e 49 anos	Chocolate branco, amargo e amargo com alto teor de polifenóis	75 g de chocolate branco, amargo ou amargo com alto teor de polifenóis, contendo, 0, 274 e 418 mg de polifenóis, respectivamente	21 dias	– aumento dos níveis de HDL-colesterol de 11,4 e 13,7%, respectivamente para o amargo e amargo com alto teor de polifenóis; – diminuição de 2,9% do nível de HDL com o consumo do chocolate branco; – inibição da peroxidação de lipídios com o consumo dos três tipos de chocolates (possivelmente resultado do aumento dos níveis de ácidos graxos monoinsaturados e saturados da manteiga de cacau).	Mursu et al. (2004)
Seis homens com disfunção endotelial causada pelo uso de cigarro	Bebida à base de cacau	918 mg de flavanóis em 100 mL da bebida 306 mg de flavanóis em 100 mL de bebida	Dose aguda (única) Dose crônica (três vezes ao dia, por sete dias)	– dose aguda: aumento da dilatação mediada pelo fluxo, apresentando-se máxima após duas h do consumo da bebida. – dose crônica: aumento contínuo da dilatação mediada pelo fluxo e aumento sustentável após duas h da ingestão da bebida; – reversão da disfunção endotelial.	Heiss et al. (2007)
24 mulheres saudáveis com idade entre 18 e 65 anos	Cacau em pó em água	18 g de cacau em pó com 326 de flavanóis em 100 mL de água	Dose crônica (12 semanas)	– diminuição significativa de rugosidade e descamação da superfície da pele; – melhoria da função de vasos e do fluxo sanguíneo; – proteção da pele contra danos provocados por raios ultravioleta.	Heinrich et al. (2006)
Dez mulheres com idade entre 18 e 65 anos	Bebidas a base de cacau	329 mg de flavanóis e procianidinas em 100 mL de bebida	Dose aguda (única)	– aumento da concentração de epicatequina no plasma; – aumento do fluxo sanguíneo cutâneo entre uma e duas horas após o consumo da bebida.	Neukam et al. (2007)
14 mulheres e seis homens	Chocolate meio amargo	27, 53 e 80 g de chocolate, contendo 6,89 mg de flavanóis e procianidinas.g <sup>-1</sup>	Dose aguda (única)	– efeitos dose dependente; – aumento da capacidade antioxidante no plasma; – diminuição da susceptibilidade à oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL); – diminuição de danos oxidativos no plasma.	Wang et al. (2000)
Dois homens e duas mulheres de 30 e 49 anos	Cacau em pó comercial ou chocolate amargo	22 g cacau em pó ou 16 g de chocolate amargo com 111 mg de catequina e 466 mg de procianidinas	Dose aguda (única)	– proteção das LDL isoladas do plasma contra a oxidação.	Vinson et al. (2006)
Animais (hamsters fêmeas)	Cacau em pó	Dose baixa: 1 g de cacau em pó Hershey's Dose alta: 10 g de cacau em pó Hershey's	Dose crônica (12 semanas)	– inibição significativa da aterosclerose com ambas as doses administradas; – diminuição dos níveis de triglicérides; – aumento dos níveis do colesterol HDL em 12% para a dose baixa e 23% para a dose alta; – proteção oxidativa do LDL-colesterol.	Vinson et al. (2006)

(EFRAIM; BARRETO ALVES; CALIL PEREIRA JARDIM, 2011)



**Figura 9: Principais polifenóis encontrados nas sementes de cacau. Fonte: Porter et al. (1991); Sanbongi et al. (1998); SanchezRabaneda et al. (2003); Counet et al. (2006).**

Por porção consumida, o chocolate em pó e o chocolate amargo possuem teores mais altos de polifenóis entre outros alimentos. Os principais compostos fenólicos encontrados nas sementes de cacau estão classificados entre os taninos e os flavonoides, sendo os mais abundantes a (+)-catequina e a (-)-epicatequina (na forma de procianidinas monoméricas ou taninos condensados). Na presença de proteínas e carboidratos, os polifenóis se complexam, produzindo sensação de adstringência e amargor indesejáveis no chocolate. O pré-processamento das sementes de cacau e algumas etapas do processamento de chocolate foram tradicionalmente estabelecidos para eliminação dessa sensação e formação do sabor característico.

Entretanto, os parâmetros utilizados nas operações tradicionais de processamento do cacau e derivados levam à perda dos compostos fenólicos, o que é desejável sob o ponto de vista de sabor, mas altamente indesejável em relação às propriedades antioxidantes, cardioprotetora, anti-inflamatória, entre outras, quando da ingestão de bebidas ou produtos de cacau. As etapas do processo que mais contribuem para a destruição dos polifenóis são a fermentação das sementes de cacau e a alcalinização dos nibs e liquor. A epicatequina tem sido apresentada como o composto ativo do cacau responsável pelos efeitos benéficos à saúde vascular. Os teores de polifenóis encontrados nos produtos de cacau podem estar relacionados com a origem, a variedade do cacau e com parâmetros de processo, sendo o pH um dos mais importantes. A produção de chocolates ao leite e amargo apresenta um enorme potencial para inovação tecnológica, visto a necessidade da manutenção destes compostos pelos benefícios à saúde, sem prejuízo do sabor agradável e esperado, atributo de grande importância em produtos como o chocolate (EFRAIM; BARRETO ALVES; CALIL PEREIRA JARDIM, 2011).

Apesar de muitos estudos apresentarem os possíveis efeitos benéficos que o cacau pode gerar, a EFSA (*European Food Safety Authority*) emitiu uma nota sobre a opinião científica sobre os benefícios à saúde relacionados ao consumo de flavonóides do cacau. O estudo conclui que os flavonóides do cacau são suficientemente caracterizados, mas que não foi estabelecida uma relação de causa e efeito em relação à proteção contra danos oxidativos de lipídios, o que poderia ser considerado um efeito benéfico. Além disso, a EFSA também conclui que as evidências apresentadas até o momento por diversos estudos não são suficientes para estabelecer uma relação de causa e efeito também entre o consumo de flavonóides do cacau e a manutenção da pressão arterial normal (EFSA, 2010).

No entanto, é válido pensar nos benefícios que suplementos de cacau podem trazer à saúde. Os suplementos de cacau podem ser benéficos uma vez que, se forem feitos em cápsulas, pode-se abrir mão de alguns processos que visam melhorar a palatabilidade do alimento e que podem levar à perda dos compostos fenólicos.

O mecanismo de ação do resveratrol, por sua vez, não é completamente elucidado. No entanto, sabe-se que este polifenol atua no stress oxidativo, na longevidade, na organização da cromatina, na expressão genética, na liberação de mediadores pró-inflamatórios e na inibição de enzimas inflamatórias e sinalização do fator kB (NF-kB) (PIROLA; FRÖJDÖ, 2008).

O efeito antioxidante dos polifenóis pode ser observado principalmente nas catequinas. As catequinas são eficazes antioxidantes que quebram a reação em cadeia eliminando radicais livres, inibindo assim a peroxidação lipídica e a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDLs), reduzindo o risco de lesões ateroscleróticas. Além disso, outras várias atividades fisiológicas são atribuídas às catequinas, como atividade antimicrobiana, antiviral e antiangiogênica (OBRENOVICH et al., 2010).

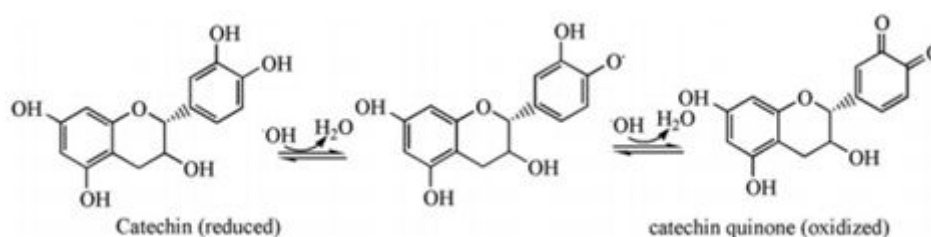


Figura 10: Forma reduzida de catequina na presença de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ROS/RNS) (OBRENOVICH et al., 2010).

A quercetina é um flavonóide que apresenta propriedades anti-inflamatórias e também auxilia no melhor funcionamento endotelial em indivíduos com risco de doenças cardiovasculares. Ensaio controlados demonstraram que a suplementação com quercetina reduziu significativamente a pressão sistólica e o colesterol LDL de pacientes (FRAGA et al., 2019).

Para que os possíveis benefícios relacionados ao consumo de polifenóis sejam observados, é necessário que doses mínimas sejam ingeridas pelos seres humanos na dieta. Os polifenóis, como citado anteriormente, podem ser obtidos naturalmente por meio da alimentação, mas também há a possibilidade de consumir suplementos que apresentem o composto isolado, extraído de sua fonte natural.

Polifenóis de baixo peso molecular, como ácido gálico e isoflavonas, são facilmente absorvidos pelo intestino, seguidos por catequinas, flavanonas e glicosídeos de quercetina. Polifenóis maiores, como a proantocianidinas, são consideradas mal absorvidas. O principal desafio de se incorporar polifenóis em suplementos ou outros produtos alimentícios, é apresentá-los de forma que estarão melhor biodisponíveis para serem absorvidos pelo organismo (MARTIN, 2009).

## **4.2 Riscos dos compostos polifenólicos**

Flavonóides apresentam uma grande diversidade estrutural, em muito deles são bioativos, a alguns dos efeitos conhecidos incluem modulação de neuroreceptores, propriedades anti-neoplásicas, mecanismos antiinflamatórios e atividades antioxidantes. Como resultado das diversas bioatividade através de diversos tipos de célula, eles são estudados para descobrir atividades farmacológicas desejáveis que possam ser exploradas em aplicações terapêuticas. No entanto, é esta característica de atividade multifacetada que provoca um potencial risco ao desenvolvimento de um organismo. (BUGEL, 2016)

Uma alternativa de analisar esta característica de uma forma abrangente, um bioensaio em embrio-larvas de peixes-zebra pode ser usada como uma plataforma para determinar a toxicidade e bioatividade de flavonóides e compostos similares in vivo. Com mais de 70% de homologia genética com humanos e desenvolvimento de todos os órgãos dentro de 120h, este modelo apresenta resultados de forma muito rápida. (BUGEL, 2016)

Tal ensaio foi realizado com 24 compostos deste tipo, demonstrando que 15 deles são tóxicos para um ou mais aspectos comportamentais ou de desenvolvimento. (BUGEL, 2016)

Através de uma revisão de literatura, investigou-se a possibilidade de efeitos protetores ou deletérios de alimentos ricos em polifenóis em doenças crônicas e mulheres grávidas, junta aos efeitos antioxidantes e antiinflamatórios. O estudo concluiu que a ingestão maternal deste tipo de alimento, especialmente durante o terceiro semestre de gravidez poderia estar associado a constrições ductais fetais. Fetos expostos a este tipo de dieta demonstram velocidades ductais mais altas e índices menores de pulsatilidade, assim como ventrículos direitos maiores que os encontrados em indivíduos expostos às quantidades mínimas destas substâncias. O mecanismo por trás disto não foi completamente elucidado, mas aparentemente se relaciona aos efeitos antioxidantes e antiinflamatórios (HAHN, 2016).

Também na avaliação da segurança do consumo de alimentos ricos em polifenóis, clínico aberto com 46 fetos com idade gestacional (IG)  $\geq 28$  semanas submetidos a dois estudos Dopplerecardiográficos com intervalo de duas semanas, sendo os examinadores cegados para os hábitos alimentares maternos. Um questionário de frequência alimentar validado para esse objetivo foi aplicado e uma dieta com alimentos pobres em polifenóis (< 30 mg/100 mg) foi orientada. Um grupo controle de 26 fetos no 3º trimestre foi submetido ao mesmo protocolo. (ZIELINSKY, 2013)

No grupo intervenção, a idade materna média foi de  $33 \pm 2$  semanas e a média do consumo materno diário de polifenóis foi 1.277 mg/dia. Após orientação dietética de restrição dos alimentos ricos em polifenóis, o consumo médio diário de polifenóis caiu para 126 mg/dia ( $p = 0,0001$ ).

A reavaliação ecocardiográfica decorrido o período de duas semanas evidenciou diminuições significativas na VSD, VDD e na relação VD/VE, assim como um aumento no IP do ducto. Foi observada redução da média das velocidades sistólica ( $1,2 \pm 0,4$  m/s [0,7-1,6] para  $0,9 \pm 0,3$  m/s [0,6-1,3],  $p = 0,018$ ) e da média das velocidades diastólica ( $0,21 \pm 0,09$  m/s [0,15-0,32] para  $0,18 \pm 0,06$  m/s [0,11-0,25],  $p = 0,016$ ). Houve aumento da média dos IP ( $2,2 \pm 0,03$  [2,0-2,7] para  $2,4 \pm 0,4$  [2,2-2,9],  $p = 0,04$ ) e diminuição da média das razões VD/VE ( $1,3 \pm 0,2$  [0,9-1,4] para  $1,1 \pm 0,2$  [0,8-1,3] ( $p = 0,004$ ). Este estudo clínico foi realizado de forma contínua com o propósito de determinar a mudança gradual das manifestações clínicas dos fetos com a intervenção alimentar. Mesmo que algumas das alterações não tenham atendido critérios de risco, estas mesmas alterações podem levar a doenças posteriormente. (ZIELINSKY, 2013)

Ambos estudos realizados por Bugel e Zielinsky concluem que uma intervenção alimentar com uma dieta pobre em polifenóis no 3º trimestre gestacional é recomendável.

A promiscuidade encontrada em polifenóis, assim como a capacidade de interagir com diferentes tipos de célula simultaneamente, leva a outras consequências como a interação medicamentosa. Seja de forma positiva ou negativa, polifenóis começam a ganhar novas utilidades completamente fora das expectativas dessa classe de compostos, incluindo o investimento em pesquisas com o intuito de diminuir a dose de medicamentos para uso crônico.

Dentre estas interações, um exemplo é o meloxicam, que interage com resveratrol e tem seu efeito antiinflamatório potencializado pelo flavonóide. Este conhecimento provém de um estudo duplo-cego, controlado com placebo, randomizado e multicêntrico envolvendo 110 pacientes com osteoartrite de joelho, realizado na cidade de Sulaimani, Iraque. Para determinar os efeitos da administração de meloxicam com e sem resveratrol, níveis de rigidez, dor, perda de função física e Índice de Osteoartrite das Universidades de West Ontario e McMaster (WOMAC) foram avaliados na linha base e 90 dias depois.

O tratamento com meloxicam + resveratrol foi drasticamente melhor que o tratamento controle (apenas meloxicam).

Neste caso, a administração concomitante dos dois compostos provou ser mais efetivo e seguro comparado ao tratamento com apenas meloxicam em pessoas com osteoartrite de joelho. Isto se deve à característica do resveratrol em desacelerar a perda de cartilagem e matriz extracelular, tornando o composto um possível agente anti osteoartrite e sinergizando com o anti inflamatório não esteroide, potencialmente diminuindo a dose necessária para o mesmo efeito e melhorando a qualidade de vida no longo prazo. (HUSSAIN, 2018)

Outra interação que pode ser de interesse terapêutico é o aumento de eficácia encontrado na terapia combinada de berberina e resveratrol. Berberina é um alcalóide encontrado em diversas plantas e além de ser uma estatina, portanto diminuindo o colesterol, ele também ativa AMPK e regula a expressão de SIRT1 assim como resveratrol, podendo regular dislipidemias de uma forma mais abrangente. Esta combinação possibilita o uso de menores doses de berberina, diminuindo a resistência ao tratamento encontrado na monoterapia de berberina (ZHU, 2018).

## 5. Análise dos suplementos polifenólicos

No mercado brasileiro há um grande número de suplementos de compostos polifenólicos sendo que a maioria é proveniente de farmácias de manipulação, esses suplementos estão associados a diversos benefícios, principalmente ao efeito antioxidante. Em especial há um grande número de suplementos do grupo dos flavonóides, como a quercetina, crisina, entre outros. E ainda há suplementos como o resveratrol, do grupo de não flavonóides.

Esses suplementos geralmente são apresentados na forma de cápsulas com um grande variedade de concentrações. O resveratrol por exemplo, pode ser encontrado em concentrações de 30mg, 100mg, 250mg, entre outros. E assim como diversos outros suplementos no mercado, não há uma padronização na concentração dos compostos polifenólicos. Outra característica desses suplementos que possui uma grande variabilidade é o preço de mercado, em uma mesma farmácia de manipulação (Oficial Farma) o resveratrol é encontrado diferentes concentrações e preços, 60 cápsulas de 30mg de resveratrol por 45 reais (40 mg/real) e 60 cápsulas de 250mg de resveratrol por 92,70 reais (162 mg/real). E em outra farmácia de manipulação (Farmácia Eficácia) ele é encontrado em 60 cápsulas de 100 mg por 69,50 reais (86 mg/real), ilustrando como as concentrações os preços podem variar muito, mesmo no caso de ser o mesmo composto e a mesma apresentação.

A grande maioria dos suplementos de compostos polifenólicos tem como principal benefício citado o efeito antioxidante, geralmente associado a desaceleração do processo de envelhecimento, prevenção de doenças e sendo antiinflamatório.

## 6. Discussão e conclusão

Visto os efeitos que os polifenóis podem causar no organismo, sendo benefícios ou não, pode-se considerar que há uma linha tênue entre considerar suplementos polifenólicos como apenas suplementos alimentícios ou como medicamentos. O FDA (*Food and Drug Administration*), por exemplo, emitiu uma Carta de Aviso à empresa *NutriDyn* em 2016, desaprovando a comercialização do suplemento *Cardioauxin™BP*, produto que alegava “reduzir a pressão arterial, relaxando os vasos sanguíneos” pelo efeito do extrato de semente de uva, rico em polifenóis, presente na formulação. Segundo o FDA, a descrição do produto colocada no site da empresa classifica-o como sendo um medicamento, que promete cura e/ou tratamento (“Nutri-Dyn Midwest, Inc. - 461006 - 01/15/2016 | FDA”, [s.d.]).

Em outro exemplo, um chá chamado “*Namastea Black*” também foi rejeitado pelo FDA por dizer no rótulo que era composto por polifenóis antioxidantes protetores. A agência americana alega que, pelo fato de os polifenóis não possuírem RDI (*Reference Daily Intake*, ou ingestão diária de referência) o rótulo do produto pode ser considerado inadequado. Da mesma forma, outro produto classificado como antioxidante também foi rejeitado, pois os “antioxidantes” em questão (antocianinas) também não possuem RDI (BRODY, 2016).

Sendo assim, pode-se considerar que há um longo caminho a ser percorrido em questões de legislação e fiscalização, principalmente quando se pretende desenvolver um suplemento. Os suplementos de polifenóis são válidos, já que a grande maioria dos autores

que escrevem sobre os polifenóis focam nos benefícios que estes podem trazer. No entanto, alguns pontos devem ser considerados. Primeiro, é importante determinar regras e leis para a produção de suplementos e a devida comunicação dos benefícios destes, de modo que não se tenha produtos com promessas milagrosas no mercado que enganem o consumidor e possa induzir o indivíduo a tratar o suplemento como um tratamento para uma possível doença. No Brasil, a regulamentação de suplementos polifenólicos é colocada pela RDC nº 2/2002 (Anvisa, 2002), e descreve:

### **3. PRINCÍPIOS GERAIS**

#### **3.1. Do produto:**

*3.1.1. a substância bioativa deve estar presente em fontes alimentares. Pode ser de origem natural ou sintética, desde que comprovada a segurança para o consumo humano.*

*3.1.2. pode ser direcionado a grupos populacionais específicos.*

*3.1.3 não pode ter finalidade medicamentosa ou terapêutica qualquer que seja a forma de apresentação ou o modo como é ministrado.*

*3.1.4. deve ser seguro para o consumo humano, sem necessidade de orientação e ou acompanhamento médico, a não ser que seja dirigido a grupos populacionais específicos.*

*3.2. As alegações propostas pelo fabricante, são de caráter obrigatório e devem:*

*3.2.1. atender o disposto no Regulamento Técnico que Estabelece as Diretrizes Básicas para Análise e Comprovação de Propriedades Funcionais e ou de Saúde Alegadas em Rotulagem de Alimentos.*

*3.2.2. estar de acordo com as Políticas de Saúde definidas pelo Ministério da Saúde.*

*3.3. O fabricante do produto sujeito a este regulamento é responsável pela qualidade e eficácia do mesmo, devendo garantir sua segurança de uso no país.*

*3.4. A avaliação de risco e segurança do produto deve:*

*3.4.1. atender o disposto no Regulamento Técnico que Estabelece as Diretrizes Básicas para Avaliação de Risco e Segurança dos Alimentos.*

*3.4.2. demonstrar que o produto é seguro para o consumo nas condições de uso recomendadas .*

*3.4.3. ser avaliada, caso a caso, pela ANVISA.*

*3.4.4. considerar o uso da substância bioativa isolada, dentro do hábito alimentar da população brasileira.*

Além disso, evidências também apoiam que polifenóis consumidos em altas doses podem causar efeitos adversos através de efeitos pró-oxidativos. A biodisponibilidade baixa atua como reguladora e diminui o risco de tais efeitos adversos, mas o uso de doses farmacológicas em suplementos dietéticos pode aumentar este risco.

Por último, é extremamente importante levar em consideração que os suplementos em geral têm a vantagem de oferecer uma dose adequadamente ativa do produto para o consumidor, mas podem desencorajar o consumo de dietas “saudáveis” em favor de suplementar uma dieta pobre. Outro fato importante é que os polifenóis já presentes nos alimentos diminuem a taxa de digestão de carboidratos para reduzir os picos de glicose pós-prandial. Se tomado sem comida, um suplemento seria incapaz de ter qualquer efeito sobre este parâmetro além de poder ter sua biodisponibilidade modificada e, portanto, a situação ideal seria consumir o polifenol em seu estado natural.

## 7. REFERÊNCIAS

FRAGA, C. G. et al. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. **Food and Function**, v. 10, n. 2, p. 514–528, 1 fev. 2019.

GIADA, Maria de Lourdes Reis. Food Phenolic Compounds: Main Classes, Sources and Their Antioxidant Power. In: MORALES-GONZALEZ, Jose Antonio (ed.). **Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases - A Role for Antioxidants**. 2013. cap. 4, p. 90-96. ISBN 978-953-51-1123-8.

MARTIN, K. R. Polyphenols as dietary supplements: A double-edged sword. **Nutrition and Dietary Supplements**, v. 2010, p. 1, 16 dez. 2009.

MONAGAS, M. et al. Effect of cocoa powder on the modulation of inflammatory biomarkers in patients at high risk of cardiovascular disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 5, p. 1144–1150, 1 nov. 2009.

OBRENOVICH, M. E. et al. The role of polyphenolic antioxidants in health, disease, and aging. **Rejuvenation Research**, v. 13, n. 6, p. 631–643, 1 dez. 2010.

SHARMA, R. Polyphenols in Health and Disease: Practice and Mechanisms of Benefits. In: **Polyphenols in Human Health and Disease**. [s.l.] Elsevier Inc., 2013. v. 1p. 757–778.

BUGEL, Sean M; BONVENTRE, Josephine A; TANGUAY, Robert L. Comparative Developmental Toxicity of Flavonoids Using an Integrative Zebrafish System. **Toxicological sciences**. Oxford Academic, Nov. 2016. v. 154, n. 1, pp. 55-68.

HAHN, Marla et al. Polyphenol-rich food general and on pregnancy effects: a review. **Drug and chemical toxicology**. Jul. 2017. v. 40, n. 3, pp. 368-374.

HUSSAIN, Saad Abdulrahman; MAROUF, Bushra Hassan; ALI, Ziyad Serdar; AHMMAD, Runj Simko. Efficacy and safety of co-administration of resveratrol with meloxicam in patients with knee osteoarthritis: a pilot interventional study. **Clinical Interventions in Aging**. 2018. v. 13, pp. 1621–1630.

ZHU, Xiaofei; YANG, Jingyi; ZHU, Wenjuan; YIN, Xiaoxiao; YANG, Beibei; WEI, Yihui; GUO, Xiaofang. Combination of Berberine with Resveratrol Improves the Lipid-Lowering Efficacy. **International Journal of Molecular Sciences**. Dez. 2018. v. 19, n. 12, p. 3903.

BASU, A.; MASEK, E.; EBERSOLE, J. L. Dietary polyphenols and periodontitis—A mini-review of literature. **Molecules**, v. 23, n. 7, 2018.

BUGEL, S. M.; BONVENTRE, J. A.; TANGUAY, R. L. Comparative developmental toxicity of flavonoids using an integrative zebrafish system. **Toxicological Sciences**, v. 154, n. 1, p. 55–68, 1 nov. 2016.

CARDONA, F. et al. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, n. 8, p. 1415–1422, ago. 2013.

DE LA LUZ CÁDIZ-GURREA, M. et al. Bioactive Compounds from Theobroma cacao: Effect of Isolation and Safety Evaluation. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 74, n. 1, p. 40–46, 15 mar. 2019.

DE MORAIS, S. M. et al. Antioxidant action of teas and seasonings more consumed in Brazil. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 19, n. 1 B, p. 315–320, 2009.

ETXEBERRIA, U. et al. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 26, n. 6, p. 651–660, 1 jun. 2015.

FALLER, A. L. K.; FIALHO, E. Polyphenol availability in fruits and vegetables consumed in Brazil. **Revista de Saude Publica**, v. 43, n. 2, p. 211–218, 2009.

GOULARTE DUTRA, F. L.; HOFFMANN-RIBANI, R.; RIBANI, M. DETERMINAÇÃO DE COMPOSTOS FENÓLICOS POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA ISOCRÁTICA DURANTE ESTACIONAMENTO DA ERVA-MATE. **Quim. Nova**, v. 33, n. 1, p. 119–123, 2010.

HAHN, M. et al. Polyphenol-rich food general and on pregnancy effects: a review. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 40, n. 3, p. 368–374, 3 jul. 2017.

HUSSAIN, S. A. et al. Efficacy and safety of co-administration of resveratrol with meloxicam in patients with knee osteoarthritis: A pilot interventional study. **Clinical Interventions in Aging**, v. 13, p. 1621–1630, 2018.

JOSEPH, S. V.; EDIRISINGHE, I.; BURTON-FREEMAN, B. M. Fruit Polyphenols: A Review of Anti-inflammatory Effects in Humans. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 56, n. 3, p. 419–444, 17 fev. 2016.

KHURANA, S. et al. Polyphenols: Benefits to the cardiovascular system in health and in aging. **Nutrients**, v. 5, n. 10, p. 3779–3827, 2013.

LERI, M. et al. **Healthy effects of plant polyphenols: Molecular mechanisms***International Journal of Molecular Sciences*MDPI AG, , 1 fev. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30614249/>>. Acesso em: 8 out. 2020

LUCA, S. V. et al. **Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites***Critical Reviews in Food Science and Nutrition*Taylor and Francis Inc., , 21 fev. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30614249/>>. Acesso em: 13 set. 2020

MANACH, C. et al. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. **The American journal of clinical nutrition**, v. 81, n. 1 Suppl, p. 230S–242S, 1 jan. 2005.

MORAES-DE-SOUZA, R. A. **Potencial antioxidante e composição fenólica de infusões de ervas consumidas no Brasil**. Piracicaba: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, 27 ago. 2007.

NOVELLE, M. G. et al. Resveratrol supplementation: Where are we now and where should we go? **Ageing Research Reviews**, v. 21, p. 1–15, 1 maio 2015.

PEREIRA, G. P. **COMPOSTOS BIOATIVOS E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE EM BANANAS (Musa sp.)***Aleph*. [s.l.] Universidade Estadual Paulista (UNESP), 31 ago. 2012. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/88582>>. Acesso em: 8 out. 2020.

PIETTA, P. G. Flavonoids as antioxidants. **Journal of Natural Products**, v. 63, n. 7, p. 1035–1042, 2000.

PIROLA, L.; FRÖJDÖ, S. Resveratrol: One molecule, many targets. **IUBMB Life**, v. 60, n. 5, p. 323–332, 2008.

SCALBERT, A. et al. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 45, n. 4, p. 287–306, jun. 2005.

SOMERVILLE, V.; BRINGANS, C.; BRAAKHUIS, A. Polyphenols and Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, v. 47, n. 8, p. 1589–1599, 1 ago. 2017.

TRESSERRA-RIMBAU, A.; LAMUELA-RAVENTOS, R. M.; MORENO, J. J. Polyphenols, food and pharma. Current knowledge and directions for future research. **Biochemical Pharmacology**, v. 156, p. 186–195, 1 out. 2018.

ZHU, X. et al. Combination of berberine with resveratrol improves the lipid-lowering efficacy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 12, 1 dez. 2018.

ZIELINSKY, P. et al. Restrição materna de polifenóis e dinâmica ductal fetal na gestação normal: Um ensaio clínico aberto. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 3, p. 217–225, set. 2013.

SANTOS, Camila Silva. **Fenólicos totais e capacidade antioxidante de mamão papaya (Carica papaya L.) orgânico** / Camila Silva Santos; Luana Vanessa Ferreira Araujo. – Monografia (Graduação em Nutrição) – Centro Universitário UNINOVAFAPI, Teresina, 2019.

EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to cocoa flavanols and protection of lipids from oxidative damage (ID 652, 1372, 1506, 3143), and maintenance of normal blood pressure (ID 1507) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC). **EFSA Journal**, v. 8, n. 10, p. 1792, 1 out. 2010.

BRODY, T. Food and Dietary Supplement Package Labeling-Guidance from FDA's Warning Letters and Title 21 of the Code of Federal Regulations. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 15, n. 1, p. 92–129, 1 jan. 2016.

EFRAIM, P.; BARRETO ALVES, A.; CALIL PEREIRA JARDIM, D. Revisão: Polifenóis em cacau e derivados: teores, fatores de variação e efeitos na saúde. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 14, n. 03, p. 181–201, 14 set. 2011.

**Nutri-Dyn Midwest, Inc. - 461006 - 01/15/2016 | FDA.** Disponível em: <<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/nutri-dyn-midwest-inc-461006-01152016>>. Acesso em: 30 out. 2020.

---

# INFOGRÁFICO

FBA0436 - Nutrigenômica (2020)  
Noturno - GRUPO D



## Suplementos de compostos polifenólicos **SÃO BENÉFICOS À SAÚDE?**



### O QUE SÃO COMPOSTOS FENÓLICOS?

Compostos fenólicos são uma classe de compostos químicos que consistem em um grupo hidroxila ligado diretamente a um grupo hidrocarboneto aromático. Podem ser divididos basicamente em flavonóides e não-flavonóides.

### ONDE ENCONTRAR COMPOSTOS FENÓLICOS?

Chás (ex: chá verde, chá preto)  
Condimentos (ex: canela, cravo, louro)  
Frutas cítricas  
Hortaliças  
Vinho  
Café  
Chocolate  
...

### MAS HÁ APENAS BENEFÍCIOS?

Não! Estudos apontam alguns efeitos colaterais em fetos (quando polifenóis são consumidos pela mãe), possíveis interações medicamentosas e formação de complexos fortes com enzimas digestivas, reduzindo a digestibilidade da alimentação. No entanto, estudos que destacam os benefícios dos polifenóis vêm ganhando relevância nos últimos anos.

### QUAIS SÃO OS EFEITOS NO ORGANISMO?

Os polifenóis têm um grande impacto na saúde e na prevenção de doenças. Estudos experimentais, de fato, apóiam fortemente o papel de polifenóis na prevenção de doenças cardiovasculares, câncer, osteoporose, diabetes mellitus e doenças neurodegenerativas. No geral, o efeito antioxidante dos polifenóis pode proteger células contra o dano oxidativo e reduzir o risco de diversas doenças degenerativas que são associadas ao stress oxidativo.

Continuação na página abaixo



# CONSUMIR SUPLEMENTOS PODE SER BENÉFICO?

## MUITOS BENEFÍCIOS POSSÍVEIS, MAS HÁ ESTUDOS SUFICIENTES?

Suplementos de polifenóis existem e são comercializados e encontrados com facilidade. No entanto, por lei, esses suplementos não podem exigir necessidade de orientação e ou acompanhamento médico, o que pode aumentar o risco de efeitos colaterais devido ao consumo de doses exacerbadas destes suplementos. Além disso, os suplementos não podem ter finalidade medicamentosa ou terapêutica, o que exige fiscalização detalhada para evitar a comercialização de produtos que prometam tratamento de doenças crônicas ou neurodegenerativas, por exemplo.

## ENTÃO, SUPLEMENTOS SÃO VÁLIDOS?



Podem ser, desde que cumpram o papel de suplementação propriamente dita. Suplementos podem desencorajar o consumo de dietas "saudáveis" em favor de suplementar uma dieta pobre, o que pode prejudicar a saúde do indivíduo ao invés de melhorá-la.

Muitos estudos apontam benefícios do consumo dos polifenóis e, portanto, caso a ingestão diária recomendada de polifenóis não seja suficiente, a suplementação pode ser muito válida.



## POLIFENÓIS DO CACAU

Os principais compostos fenólicos encontrados nas sementes de cacau estão classificados entre os taninos e os flavonoides, sendo os mais abundantes a (+)-catequina e a (-)-epicatequina (na forma de procianidinas monoméricas ou taninos condensados).

Estudos indicam que estes polifenóis podem modular processos inflamatórios em pacientes com alto risco para doenças cardiovasculares.

Os benefícios relacionados ao cacau envolvem melhora do perfil lipídico e da sensibilidade à insulina, redução da pressão arterial e da ativação plaquetária e melhora da disfunção endotelial.



## SUPLEMENTOS OU CHOCOLATE?

O pré-processamento das sementes de cacau e algumas etapas do processamento de chocolate foram tradicionalmente estabelecidos para formação do sabor característico.

Entretanto, as etapas de processamento do cacau e derivados levam à perda dos compostos fenólicos, que é desejável sob o ponto de vista de sabor, mas altamente indesejável em relação às propriedades antioxidantes, cardioprotetora e anti-inflamatória. Os suplementos de cacau podem ser benéficos uma vez que, se forem feitos em cápsulas, pode-se abrir mão de alguns processos que visam melhorar a palatabilidade do alimento e que podem levar à perda dos compostos fenólicos.



Carolina Fischmann  
Fábio Taylor  
Larissa P. Borges  
André Jun  
Johnny Silva  
Lucas Saori

