

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Importância dos compostos fenólicos dos alimentos na promoção da saúde

Eduarda Mendes Mogas Gameiro

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Eduardo da Costa
Morgado Figueira

Mestrado em Qualidade Alimentar e Saúde

2025

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Importância dos compostos fenólicos dos alimentos na promoção da saúde

Eduarda Mendes Mogas Gameiro

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Eduardo da Costa
Morgado Figueira

Mestrado em Qualidade Alimentar e Saúde

2025

Agradecimentos

Ao longo do meu percurso acadêmico, enfrentei inúmeros desafios que contribuíram para o meu desenvolvimento tanto a nível profissional como pessoal. Tive o privilégio de contactar com pessoas e profissionais incríveis cuja presença foi essencial para que eu chegasse até aqui.

Desta forma, quero primeiramente agradecer à minha família que sempre acreditou no meu potencial. Aos meus pais e à minha irmã que sempre me ofereceram muita força, dedicação e amor incondicional. Aos meus amigos que estiveram sempre do meu lado em cada etapa que eu conquistei. Ao meu namorado por todo o amor, paciência e apoio incondicional ao longo desta minha jornada. Aos meus colegas de curso que fizeram com que esta minha jornada tenha sido mais leve e com inúmeras trocas de ideias que foram fundamentais para o meu crescimento. A todos os professores deixo a minha enorme gratidão por todo o conhecimento partilhado e por toda a ajuda disponibilizada.

Por último, à minha orientadora Professora Doutora Maria Eduardo da Costa Morgado Figueira por toda a paciência, disponibilidade em ajudar e pela sua orientação que me permitiu que eu chegasse até aqui. O seu conhecimento, experiência e comprometimento foram bastante essenciais para que eu conseguisse concluir o mestrado com sucesso e agradecer por ter aceite ser minha orientadora nesta etapa final.

Aos restantes, agradeço toda a ajuda e fonte de inspiração ao longo desta minha jornada.

Declaração

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

Resumo

As doenças crónicas não transmissíveis afetam cada vez mais um número crescente de indivíduos. Entre os principais fatores de risco associados a estas doenças destaca-se a inflamação, o sedentarismo e uma alimentação desequilibrada o que contribui para o aparecimento de doenças crónicas como por exemplo a obesidade, a diabetes e o cancro. Devido aos avanços da investigação científica, hoje em dia sabe-se que os compostos fenólicos têm a capacidade de prevenir o desenvolvimento e progressão das doenças crónicas.

Surge assim a ideia de que uma alimentação rica em compostos fenólicos apresenta benefícios na prevenção e tratamento de várias doenças crónicas. Os compostos fenólicos derivam de metabólitos secundários de plantas e estão muito presentes em alimentos como frutas e vegetais. Estes compostos têm tido um enorme destaque devido às suas propriedades bioativas atuando como substâncias antioxidantes, anti-inflamatórias, anticancerígenas, anti-metabólicas, antivirais e anti-bacterianas para além de terem uma atividade cardioprotetora e neuroprotetora essencial no nosso organismo.

Palavras-chave: *compostos fenólicos, fatores de risco, doenças crónicas.*

Abstract

Chronic non-communicable diseases are increasingly affecting a growing number of individuals. Among the main risk factors associated with these diseases are inflammation, a sedentary lifestyle, and an unbalanced diet, which contribute to the development of chronic diseases such as obesity, diabetes, and cancer. Thanks to advances in scientific research, it is now known that phenolic compounds have the ability to prevent the development and progression of chronic diseases.

This has led to the idea that a diet rich in phenolic compounds offers benefits in the prevention and treatment of various chronic diseases. Phenolic compounds are derived from secondary metabolites of plants and are abundant in foods such as fruits and vegetables. These compounds have gained significant attention due to their bioactive properties, acting as antioxidants, anti-inflammatory, anticancer, antimetabolic, antiviral, and antibacterial substances, in addition to having essential cardioprotective and neuroprotective activities in our bodies.

Keywords: *phenolic compounds, risk factors, chronic diseases.*

Abreviaturas

DNA - Deoxyribonucleic acid (Ácido Desoxirribonucleico)

AGES - Advanced glycation end-products (Produtos finais de glicação avançada)

AP-1 - Activator protein-1 (Proteína ativadora-1)

ATP - Adenosina Trifosfato

AVC - Acidente vascular cerebral

BCL2 - B-cell lymphoma 2 (Linfoma de células B2)

CaCo2 - Linhagem celular do cancro do colon

cDNA - Complementary DNA (ADN complementar)

CAT - Catalase

CDK4 - Cyclin-dependent kinase 4 (Quinase 4 dependente de ciclina)

CHC - Carcinoma hepatocelular

COX - Ciclo-oxigenase

COX-2 - Ciclo-oxigenase 2

DAPHS - enzima 3-desoxi-D-arabino-heptulosonato-7-fosfato

DAPHS - enzima 3-desoxi-D-arabino-heptulosonato-7-fosfato sintase

DENV - Dengue virus (Vírus da Dengue)

DHQ - Dehydroquinic acid (Ácido desidroquínico)

DHS - Dehydroshikimic acid (Ácido desidroshiquímico)

DOX - Doxorubicin (Doxorrubicina)

dsDNA - Double-stranded DNA (ADN de dupla cadeia)

dsRNA - Double-stranded RNA (ARN de dupla cadeia)

ECA - Enzima conversora de angiotensina

E. Coli - Escherichia coli

EGCG - Epigallocatechin 3-gallate (Epigallocatequina 3-galato)

ER - Recetor de estrogénio

ERK 1/2 - Extracellular signal-regulated kinase $\frac{1}{2}$ (Quinase 1/2 regulada por sinal extracelular)

E4D - Erythrose 4-phosphate (Eritrose 4-fosfato)

FMD - Flow-mediated dilation (Dilatação mediada por fluxo)

FSH - Follicle-Stimulating Hormone (Hormona Folículo-Estimulante)

G-CSF - Granulocyte colony stimulating factor (Fator estimulador de colônias de granulócitos)

GPx - Glutathione peroxidase

GSH - Glutathione

GST - Glutathione S-transferase

HDL - High density lipoprotein (Lipoproteína de alta densidade)

HA - Hemaglutinina

HO-1 - Enzima heme-oxigenase 1 (Enzima heme-oxigenase-1)

H.Pylori - Helicobacter pylori

H₂O₂ - Peróxido de hidrogénio

IC₅₀ - Concentração inibitória mínima

ICAM⁻¹ - Intercellular Adhesion Molecule 1 (Molécula de adesão intercelular 1)

IL-1 - Interleucina 1

IL-1 β - Interleucina 1-beta

IL-2 β - Interleucina 2-beta

IL-6 - Interleucina 6

IL-8 - Interleucina 8

IMC - Índice de massa corporal

iNOS - Óxido nítrico sintase induzível

ISG - Interferon-stimulated gene (Gene estimulado por interferão)

iTU - Infecções do trato urinário

LH - Hormona luteinizante

LDL - Low density lipoprotein (Lipoproteína de baixa densidade)

LOO - Lipid peroxy radicals (Radicais peróxil lipídicos)

LOX - Lipoxygenase (Lipoxigenase)

5- LOX - Lipoxygenase 5 (Lipoxigenase 5)

MAPKs - Mitogen-activated protein kinases (Proteínas cinases ativadas por mitógeno)

MALT - Mucosa associated lymphoid tissue (Tecido linfóide associado à mucosa)

M-CSF - Macrophage colony stimulating factor (Fator estimulador de colónias de macrófagos)

MCP-1 - Monocyte chemoattractant protein-1 (Proteína quimiotática de monócitos-1)

MCF-6 - Linhagem celular do cancro da mama

MIC - Concentração inibitória mínima

MMP9 - Matrix metalloproteinase-9 (Metaloproteinase de matriz-9)

mRNA - Messenger ribonucleic acid (ácido ribonucleico mensageiro)

NADPH - Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

MDA - Malondialdeído

NCDs - Non-communicable diseases (Doenças não transmissíveis)

NF- κ B - Nuclear factor κ B (Fator nuclear κ B)

NO - Nitric óxide (Óxido nítrico)

NOS - Nitric óxide sintase (Óxido nítrico sintase)

Nrf2 - Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Fator nuclear relacionado ao fator eritroide 2)

NSCLC - Non-small cell lung cancer (Câncer de pulmão de células não pequenas)

OMS - Organização Mundial da Saúde

PEP - Phosphoenolpyruvate (fosfoenolpiruvato)

PCR - Proteína C reativa

PG - Prostaglandina

PPARs - Peroxisome proliferator-activated receptors (Receptores ativados por proliferadores de peroxissomas)

PI3K/AKT - Phosphoinositide 3-kinase /protein kinase B (fosfoinosítídeo 3-quinase / proteína quinase B)

PMFs - Polymethoxyflavones (Polimetoxiflavonas)

PSA - Prostate-Specific Antigen (Antigénio prostático específico)

RAGES - Receptor for advanced glycation end-products (Receptor para produtos finais de glicação avançada)

RNA - Ribonucleic acid (Ácido ribonucleico)

RNS - Reactive Nitrogen Species (Espécies reativas de nitrogénio)

ROS - Reactive Oxygen Species (Espécies reativas de oxigénio)

SNS – Serviço nacional de saúde

SOD - Superóxido Dismutase

SRAA - Sistema renina-angiotensina-aldosterona

ssDNA - Single-stranded DNA (ADN de cadeia simples)

Staph. Aureus - Staphylococcus aureus

S3P - 3-fosfo-shikimato (ácido chiquímico 3-fosfato)

TLR - Toll-like receptors (Receptores Toll-like)

TLR2 - Toll-like receptors 2 (Receptores Toll-like 2)

TLR4 - Toll-like receptors 4 (Receptores Toll-like 4)

TX - Tromboxano

TMAO - N-óxido de trimetilamina

TNF- α - Tumor necrosis factor alpha (Fator de necrose tumoral alfa)

VEGF - Vacular endothelial growth factor (Fator de crescimento endotelial vascular)

VEGRF - Receptor vascular endothelial growth factor (recetor do endotélio de crescimento endotelial vascular)

HIV - Human immunodeficiency virus (vírus da imunodeficiência adquirida)

HBV - Hepatitis B virus (Vírus da hepatite B)

HCV - Hepatitis C virus (Vírus da hepatite C)

HCVpp - partículas pseudotipadas do vírus da hepatite C

V-CAM1 - Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (Molécula de adesão de células vasculares 1)

XO - Xantina oxidase

5-LOX - 5-lipoxigenase

+ssRNA - Negative-sense single-stranded RNA viruses (ARN de cadeia simples positivo)

-ssRNA - Positive-sense single-stranded RNA viruses (ARN de cadeia simples negativo)

Índice:

1	Nota Introdutória.....	1
2	Objetivo e Metodologia.....	5
3	Desenvolvimento.....	6
3.1.	<i>Stress</i> oxidativo e antioxidantes	7
3.2.	Papel do <i>stress</i> oxidativo no desenvolvimento de doenças crónicas	9
3.3.	Papel da inflamação no desenvolvimento de doenças crónicas	10
3.4.	Compostos fenólicos	13
3.5.	Biossíntese dos compostos fenólicos	14
3.5.1.	Via do ácido chiquímico	15
3.5.2.	Via fenilpropanóide.....	16
3.6.	Classificação dos compostos fenólicos	17
3.6.1.	Flavonóides	18
3.6.2.	Estrutura química dos flavonóides	19
3.6.2.1.	Flavonas	20
3.6.2.2.	Flavanóis	20
3.6.2.3.	Flavanonas.....	21
3.6.2.4.	Isoflavonas	21
3.6.2.5.	Antocianinas.....	22
3.6.2.6.	Flavonóis	23
3.6.3.	Não Flavonóides.....	23
3.6.3.1.	Estilbenos	24
3.6.3.2.	Ácidos fenólicos.....	24
3.6.3.3.	Lignanas	25
3.7.	Principais fontes de compostos fenólicos.....	26

3.8.	Perfil de consumo de compostos fenólicos	27
3.9.	Metabolismo e biodisponibilidade dos compostos fenólicos.....	29
3.10.	Papel dos compostos fenólicos na prevenção do desenvolvimento precoce de doenças crónicas.....	31
3.10.1.	Propriedades antioxidantes dos compostos fenólicos	32
3.10.2.	Propriedades anti-inflamatórias dos compostos fenólicos	35
3.10.3.	Propriedades antimetabólicas dos compostos fenólicos.....	37
3.10.3.1.	Hiperglicemia	38
3.10.3.2.	Obesidade	40
3.10.4.	Propriedades cardiovasculares dos compostos fenólicos.....	42
3.10.4.1.	Doença arterial coronária	43
3.10.4.2.	Doença Cerebrovascular	46
3.10.5.	Propriedades anticancerígenas dos compostos fenólicos.....	48
3.10.5.1.	Cancro da Mama	49
3.10.5.2.	Cancro Endometrial.....	51
3.10.5.3.	Cancro da Próstata.....	52
3.10.5.4.	Cancro Colorretal	54
3.10.5.5.	Cancro Gástrico.....	55
3.10.5.6.	Cancro Hepatocelular	57
3.10.5.7.	Cancro do Pulmão	58
3.10.6.	Propriedades neuroprotetoras dos compostos fenólicos.....	61
3.10.6.1.	Doença de Alzheimer	61
3.10.6.2.	Doença de Parkinson.....	63
3.10.7.	Propriedades antivirais dos compostos fenólicos.....	65
3.10.7.1.	Vírus da Dengue.....	66
3.10.7.2.	Vírus da Hepatite.....	67

3.10.7.3.	Vírus Influenza	69
3.10.7.4.	Vírus da Imunodeficiência humano	70
3.10.8.	Propriedades antibacterianas dos compostos fenólicos.....	72
3.10.8.1.	Infeções Gastrointestinais	73
3.10.8.2.	Infeções Urinárias	74
4	Conclusão	77
5	Referências Bibliográficas	79

Índice de Figuras:

Figura 1: Via do ácido chiquímico	16
Figura 2: Via fenilpropanóide	17
Figura 3: Classificação dos compostos fenólicos.....	18
Figura 4: Composição química dos flavonóides.	19
Figura 5: Classificação dos não flavonóides.....	24

Índice de Tabelas:

Tabela 1: Percentagem dos grupos alimentares na ingestão de compostos fenólicos em países com dieta predominantemente mediterrânea (MED) e não mediterrânea (Non-MED)	28
Tabela 2: Mecanismo de ação anticancerígenos associado aos compostos fenólicos.....	62

1 Nota Introdutória

Atualmente, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as principais causas de morte que afetam o ser humano tem origem em doenças transmissíveis (doenças de origem infecciosa) e doenças crónicas não transmissíveis (NCDs). (1)

Estatisticamente no ano de 2019, cerca de 1/3 de todas as mortes que ocorreram em Portugal foram derivadas a fatores de riscos comportamentais como o tabaco (12%), o álcool (6%), a alimentação pobre em nutrientes (11%), a baixa atividade física (3%) e a poluição ambiental (2%). (2)

No que toca à alimentação pobre em nutrientes, devido a vários ensaios clínicos e estudos epidemiológicos, hoje em dia sabe-se que os indivíduos que consomem alimentos com altas quantidades de açúcar refinado e adicionado, correm um maior risco de sofrer de obesidade e de outras doenças crónicas como a diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão, doenças cardiovasculares e dislipidemia. (3)

Da mesma forma, um consumo de alimentos ricos em gordura, nomeadamente gorduras saturadas, tendem a ser responsáveis pelo aumento da obesidade e de doenças metabólicas como as doenças cardiovasculares e a diabetes *mellitus*, pelo que este tipo de alimentação inadequada rica em calorias, gorduras saturadas e açúcares é desaconselhada devendo ser substituída, de acordo com a OMS, pela dieta mediterrânea. (4)

A dieta mediterrânea é caracterizada por um consumo diário de cereais não refinados, frutas, vegetais, laticínios com baixo teor de gordura, leguminosas, azeite e consumo moderado de carne e peixe. Evidências científicas mostraram que o consumo da dieta mediterrânea contribui para a diminuição de doenças crónicas e um aumento da qualidade de vida devido ao facto de ser constituída por alimentos ricos em compostos com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. (5)

Alguns dos fatores que estão associados ao crescente desenvolvimento de NCDs transmissíveis são o estilo de vida sedentário e uma alimentação desequilibrada, contribuindo para um aumento de mortalidade. (6)

Com uma prevalência elevada destes fatores de risco, o aumento das NCDs é encarado como um grande desafio para um grave problema de saúde pública, que exige uma modificação urgente de hábitos alimentares por parte do ser humano. (7)

Assim, todos os estudos e estratégias que ajudem a controlar os fatores de risco que afetam estas doenças crónicas, são muito importantes. Na realidade tem-se assistido, nos últimos anos, a um aumento de NCDs a nível mundial, nomeadamente obesidade, diabetes *mellitus*, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, esclerose múltipla e cancro que são a principal causa de morte dos últimos anos. (8)

Muitas destas doenças são mediadas pelo *stress* oxidativo e *stress* inflamatório que podem ser promovidos por dietas calóricas ricas em glúcidos e lípidos. Refeições muito calóricas, com altos teores de açúcar e/ou de gordura, são responsáveis por picos de glicose e de lípidos pós-prandiais no sangue que geram um excesso de espécies reativas de oxigénio, induzindo *stress* oxidativo e inflamação. (9, 10)

É o *stress* oxidativo e o *stress* inflamatório que estão na base do desenvolvimento da síndrome metabólica e, conseqüentemente, ao aparecimento de doenças crónicas não transmissíveis. A nível biológico, o ser humano com o intuito de se defender contra ameaças externas que naturalmente surgem, possui o seu próprio mecanismo de defesa, incluindo a defesa antioxidante natural, constituída por enzimas endógenas antioxidantes, e defesa imunitária em conjunto com enzimas de reparação do ácido desoxirribonucleico (DNA). Todavia, o ser humano diariamente é exposto a várias fontes endógenas e exógenas nomeadamente toxinas ambientais, radiações ultravioleta e carcinogéneos, que posteriormente, originam radicais livres, nomeadamente espécies reativas. (11, 12)

As espécies reativas podem ser de oxigénio (ROS) ou de nitrogénio (RNS). Um radical livre é uma espécie reativa derivada de um subproduto natural proveniente do metabolismo aeróbico celular, que contem um ou mais eletrões desemparelhados que vai reagir com outras moléculas dando origem a um novo radical. (12, 13)

Exemplos destas espécies são os radicais superóxido ($O_2^{\bullet-}$), peróxilo (ROO^{\bullet}), alcóxilo (RO^{\bullet}), hidroxilo ($^{\bullet}OH$) e o monóxido de azoto (NO^{\bullet}), os hidroperóxidos de lipídios (LOOH), o oxigénio singlete (1O_2), o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e o ácido hipocloroso (HOCl). (14)

Os ROS desempenham um papel fundamental em diversos processos regulatórios que ocorrem no nosso organismo e apresentam-se de igual forma como medidores de vias de sinalização intracelular, com o intuito de auxiliar o controlo de algumas funções fisiológicas que ocorrem naturalmente no nosso organismo. (15, 16)

No entanto, ao longo dos anos descobriu-se que estas espécies reativas de oxigénio não desempenham apenas um papel benéfico para o ser humano, pelo facto de serem moléculas muito reativas que ao sofrerem vários tipos de reações químicas, podem acabar por ser prejudiciais para o nosso organismo, deteriorando a longo prazo as nossas células. (17)

Ainda assim, é importante realçar que em condições normais, a produção de ROS é controlada de forma a que não ocorram danos biológicos nas membranas celulares, nomeadamente em lipoproteínas, lípidos, proteínas e em material genético. Para que haja este controlo, existem alguns intervenientes importantes que vão auxiliar neste processo nomeadamente as enzimas antioxidantes endógenas, tais como a enzima superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutatona peroxidase (GPX). Porém, muitas das vezes ocorre um desequilíbrio neste mecanismo de proteção, facilitando a ocorrência de um fenómeno designado de *stress* oxidativo, devido à ineficácia das enzimas em eliminar a produção excessiva de ROS. (11; 15)

Quando este fenómeno ocorre, o nosso organismo desencadeia muitas oxidações e inúmeros processos inflamatórios, que a longo prazo, induzem danos nas estruturas e funções celulares induzindo o aparecimento de alguns tipos de doenças nomeadamente doenças crónicas, inflamatórias, neurodegenerativas e distúrbios metabólicos, tal como mutações somáticas e formação de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. (11, 18)

Há que referir que a inflamação é o mecanismo benéfico para a defesa do organismo desde que esta seja autolimitada. Contudo, quando a inflamação se torna persistente e exagerada, esta promove o desenvolvimento de diversas doenças crónicas. Pelo exposto há uma extrema preocupação em desintoxicar o nosso organismo relativamente à sobreprodução excessiva de ROS, de forma a que as nossas células consigam sobreviver em condições normais. Atualmente, vários estudos têm sido realizados sobre esta temática, havendo uma forte correlação entre a diminuição das doenças crónicas associadas ao aumento do consumo de alimentos ricos em compostos antioxidantes e anti-inflamatórios, existentes em algumas dietas como, por exemplo a dieta mediterrânica. (17, 19)

Dentro do grupo dos compostos com propriedades antioxidantes temos algumas vitaminas como a vitamina C e a vitamina E, sendo os compostos fenólicos um dos exemplos de compostos antioxidantes que estão naturalmente presentes em alimentos como frutos, vegetais, frutos secos, ervas e especiarias, entre outros. A sua capacidade antioxidante é essencial na

redução da oxidação e, conseqüentemente, no *stress* oxidativo e no combate a vários danos que ocorrem a nível estrutural e orgânico no nosso organismo. (20)

Os compostos fenólicos apresentam também propriedades anti-inflamatórias o que torna a sua ingestão extremamente importante na prevenção das NCDs. Devido à sua ampla distribuição na alimentação humana, estes compostos têm a sua importância na promoção de saúde visto terem um papel ativo na prevenção de diversas doenças. Há, no entanto, que ter em conta que os seus efeitos só se farão sentir se ingeridos em quantidades significativas, apesar de não terem uma grande biodisponibilidade. (20)

Neste sentido, há um crescente interesse em serem desenvolvidos estudos relacionados com os compostos fenólicos, nomeadamente, quanto às suas características do ponto de vista da sua absorção, biodisponibilidade e quantidades efetivas nos benefícios que podem oferecer ao ser humano. (20)

É atualmente indiscutível a importância do papel da alimentação na saúde. Se por um lado, há alimentos que promovem o *stress* oxidativo e inflamatório e, conseqüentemente, o desenvolvimento de doenças crónicas, existem outros que contêm uma ou mais substâncias fisiologicamente ativas que, em quantidades suficientes e adequadas, promovem a saúde e o bem-estar e podem ser associadas à redução de fatores de risco do desenvolvimento dessas doenças crónicas. (21, 22)

Segundo a OMS, as mortes prematuras podem ser prevenidas promovendo modificação de hábitos alimentares, diminuindo ingestões de alimentos muito ricos em açúcares e/ou gorduras saturadas e aumentando a ingestão de frutas e produtos hortícolas (principais fontes de vitaminas antioxidantes e compostos fenólicos bioativos), constituindo uma via para a proteção da saúde das populações. (23)

2 Objetivo e Metodologia

Com base nos objetivos definidos, a tese terá como principal linha de trabalho uma revisão bibliográfica sobre a importância da alimentação rica em compostos fenólicos na promoção da saúde. A tese foi realizada com base em artigos de revisão retirados de vários sites como a PUBMED, SCIELO, SCIENCE DIRECT e em vários livros e documentos de apoio. A coleta de dados foi realizada após a consulta de bibliografia desde o ano de 2000 até ao ano de 2025.

Usou-se como critérios de exclusão todos os artigos que não estavam diretamente relacionadas com o tema a ser abordado.

Para a pesquisa de informação relevante foram utilizadas as palavras-chaves em inglês: "phenolic compounds", "inflammation", "oxidative stress", "antioxidante", "bioavailability", "metabolism" and "health" e em Português: "compostos fenólicos", "inflamação", "stress oxidativo", "dieta mediterrânea" e "metabolismo".

Tendo em conta o que foi referido anteriormente, a tese tem como base uma investigação mais profunda de forma a compreender, explorar e descrever informação relevante e pertinente sobre o tema, incluindo todos os avanços que foram feitos ao longo do tempo.

Na totalidade foram pesquisados 302 artigos, sendo utilizados 238 artigos somente os mais recentes e cuja informação tenha sido a mais adequada para a realização desta monografia.

3 Desenvolvimento

Parece ser indiscutível o aumento de doenças crónicas não transmissíveis (NCDs) em todo o mundo. Podem ser dados como exemplo a obesidade, a diabetes *mellitus*, as doenças cardiovasculares, a doença de Alzheimer e de Parkinson, a esclerose múltipla e o cancro que têm sido consideradas as principais causas de morte em todo o mundo pela OMS. Estas doenças têm aumentado exponencialmente em consequência de uma modificação de estilos de vida. Na realidade, o sedentarismo e os níveis de *stress* da população têm aumentado nos últimos anos e têm-se observado alterações na dieta, nomeadamente, a ingestão de refeições muito calóricas com excesso de açúcares e gorduras (principalmente saturadas) e de alimentos processados, diminuindo os consumos de frutas e legumes frescos. (8)

As NCDs são um dos principais desafios para a saúde pública mundial. Não só por serem responsáveis por muitas mortes prematuras, mas também porque, quando não conduzem rapidamente à morte, são responsáveis por manifestações físicas limitantes fazendo com que as pessoas não consigam trabalhar e necessitem de muitos cuidados de saúde, sobrecarregando o Serviço Nacional de Saúde (SNS) dos vários países. Assim, todas as estratégias que conduzam ao controlo dos fatores de risco que promovem o aparecimento destas doenças crónicas são muito importantes. (8, 23)

Segundo a OMS, estas mortes prematuras podem ser prevenidas promovendo hábitos alimentares saudáveis, tais como diminuir a ingestão de refeições muito calóricas, diminuir o excesso de açúcares e gorduras, sobretudo as saturadas, e aumentar a ingestão de frutas e produtos hortícolas (principais fontes de vitaminas e compostos fenólicos bioativos), constituindo uma via para a proteção da saúde das populações. (23)

Pode-se concluir, que se alguns alimentos influenciam diretamente a saúde de forma negativa, existem outros que têm constituintes com ação benéfica na prevenção das NCDs, podendo ser a alimentação uma alternativa para manter uma vida mais longa e saudável e prevenir o desenvolvimento precoce dessas doenças. (8)

Refeições ricas em alimentos processados, muito calóricas, com altos teores de açúcar e/ou de gordura, facilmente digeríveis e rapidamente absorvidos, levam a acentuados picos pós-prandiais de glicose e de lípidos no sangue, que geram um excesso de espécies reativas de oxigénio, induzindo *stress* oxidativo e inflamação. Há que realçar que a inflamação, desde que autolimitada, é benéfica para a defesa do organismo, mas quando se torna persistente e crónica é responsável pelo desenvolvimento de diversas doenças crónicas. Este tipo de alimentação

conduz ao desenvolvimento da obesidade e do síndrome metabólico que estão implicados na resistência à insulina e, conseqüentemente, à diabetes *melittus* tipo 2, e também às doenças cardiovasculares e ao cancro. (9, 10)

Pelo contrário, o consumo de dietas ricas em alimentos que contêm substâncias fisiologicamente ativas, em quantidades suficientes e adequadas, podem constituir um fator de proteção no desenvolvimento destas mesmas doenças, promovendo a saúde e o bem-estar, podendo ser associadas à redução de fatores de risco do desenvolvimento de doenças crónicas. (21, 22)

Há estudos que demonstram a importância de dietas ricas em vegetais e frutos na redução do risco de mortes por doenças mediadas por *stress* oxidativo e inflamatório, havendo uma correlação negativa entre o consumo destes alimentos e os marcadores de inflamação. Por exemplo, está comprovado que frutos e legumes, ricos em vitaminas antioxidantes e em compostos fenólicos, que têm propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias têm um efeito protetor contra vários tipos de NCDs. (24, 25, 26)

3.1. *Stress* oxidativo e antioxidantes

O nosso organismo lida diariamente com vários processos biológicos naturais que produzem compostos nocivos para a saúde. Como exemplo disso, temos factos simples como respirar, digerir alimentos, metabolizar álcool e transformar as gorduras em energia, que vão originar a produção de compostos com alguma toxicidade. Assim, o ser humano está muito exposto a vários compostos nocivos endógenos, mas também a compostos exógenos que ao entrarem no organismo, passam por vários processos, nomeadamente a metabolização e degradação, que irão originar espécies reativas. De entre as fontes exógenas, podem destacar-se medicamentos, solventes químicos, fumo, poluentes ambientais, metais pesados, álcool e radiações. No que toca às fontes endógenas, temos o exemplo de fatores como infeções, inflamação, cancro, isquemia, ativação de células imunes e envelhecimento. (12, 27)

Em qualquer dos casos há promoção de formação de espécies reativas ou radicais livres. As espécies reativas estão associadas ao desenvolvimento de algumas doenças e ao envelhecimento devido aos danos celulares e funcionais provocados pelo *stress* oxidativo. Os danos que ocorrem ao nível das proteínas podem provocar alteração na atividade das enzimas, nomeadamente devido à peroxidação lipídica que se baseia num processo mediado por radicais

livres que, ao reagirem com outras biomoléculas, promovem o aparecimento de lesões bioquímicas. (28)

Desta forma, a produção de ROS é dependente de reações enzimáticas e não enzimáticas sendo que as primeiras podem gerar radicais como o radical superóxido através da nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidase, xantina oxidase (XO) e peroxidases, que mais tarde formam o H_2O_2 , o radical hidroxilo, o peroxinitrito e o ácido hipocloroso. No que toca às reações não enzimáticas, a produção de ROS está dependente da interação entre o oxigênio e outros compostos orgânicos ou radiações ionizantes. (12)

Os ROS têm diversas funções benéficas no nosso organismo tais como a fosforilação de proteínas, a ativação de vários fatores transcricionais, apoptose, imunidade e diferenciação celular. No entanto, quando existe uma produção excessiva de ROS, os radicais livres tendem a causar danos nas estruturas celulares como as proteínas, os lípidos e os ácidos nucleicos. Também podem estar associados ao desenvolvimento de cancro por causarem lesões nas bases do DNA que não consigam ser corretamente reparadas, formando assim uma mutação. (12, 29)

Em condições normais, os radicais livres formados são destruídos através de sistemas enzimáticos endógenos como, por exemplo, as enzimas SOD, catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx) cuja função é reestabelecer o equilíbrio no nosso organismo. Para que haja esta eliminação, os sistemas antioxidantes têm de agir rapidamente. Uma molécula antioxidante é definida como uma substância com capacidade para prevenir ou de adiar a oxidação de outras moléculas nomeadamente os lípidos, as proteínas e os ácidos nucleicos. Desta forma, estas moléculas têm variadas funções ao atuarem como eliminadores de radicais livres, dadores de eletrões e átomos de hidrogénio, inibidores enzimáticos e agentes quelantes de metais. (30, 28)

Os sistemas antioxidantes são assim compostos por moléculas antioxidantes enzimáticas como o SOD, a CAT e a GPx, já referidas anteriormente, e moléculas não enzimáticas como o ácido lipóico, a glutathione l-arginine e a coenzima Q10 cuja função é o de restabelecer o equilíbrio, ao sequestrar as moléculas de ROS e RNS. (12)

No entanto, o nosso sistema de defesa não reage de forma adequada, pois as enzimas antioxidantes não conseguem combater o excesso de radicais livres. Quando isto acontece, ocorre um fenómeno designado de *stress* oxidativo caracterizado por um desequilíbrio entre a produção das espécies reativas e a sua neutralização, havendo acumulação excessiva de ROS e de RNS que vão originar reações negativas no organismo como a destruição da membrana

celular, o bloqueio da ação de algumas enzimas e o impedimento de vários processos celulares necessários ao normal funcionamento do nosso organismo. (12, 27)

3.2. Papel do *stress* oxidativo no desenvolvimento de doenças crónicas

O *stress* oxidativo, tal como referido anteriormente, corresponde a um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade do organismo em neutraliza-los havendo, conseqüentemente, um excesso de radicais livres acumulados. O facto de haver este desequilíbrio, faz com que ocorram vários danos nas estruturas celulares, caso a quantidade de produção de ROS e RNS não seja rigorosamente controlada. Torna-se desta forma prejudicial para o nosso organismo, o que contribui para o desenvolvimento de diversas doenças crónicas tanto inflamatórias como degenerativas. (12, 29)

Embora os ROS e RNS sejam moléculas de sinalização, é fundamental que a sua produção esteja devidamente controlada. Para além disso, o *stress* oxidativo também provoca a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) formados a partir de reações não enzimáticas de grupos de amino de proteínas com os grupos carbonilos de açúcares redutores. Posteriormente, estes produtos finais dão origem a modificações na estrutura das proteínas e dos ácidos nucleicos. (29)

De acordo com as várias investigações feitas em matéria de *stress* oxidativo, uma quantidade excessiva de AGEs é encontrado em vários tipos de doenças como as neurodegenerativas, onde estes produtos são localizados nas placas beta-amiloides. É de facto necessário que sejam feitos vários estudos em matéria de desenvolvimento de inibidores de recetores de produtos finais de glicação avançada (RAGEs) de forma a que não haja mais propagação deste tipo de doenças. (29)

Quando o sistema antioxidante endógeno não é o suficiente para evitar o *stress* oxidativo, há que compensar com a ingestão de antioxidantes veiculados pela alimentação sobretudo através de alimentos como frutos e vegetais, por exemplo, que por serem ricos em antioxidantes como algumas vitaminas e compostos fenólicos, vão reforçar os mecanismos antioxidantes e, assim, prevenir o desenvolvimento de algumas doenças já referidas anteriormente, que são potenciadas pela oxidação e também pela inflamação. (31, 32)

O *stress* oxidativo pode originar inflamação e o próprio processo inflamatório provoca a libertação de espécies reativas de oxigénio, sendo que estes dois mecanismos estão interligados.

Por exemplo, a interação de espécies reativas com o ácido araquidônico resulta na produção de substâncias quimiotáticas que perpetuam o processo inflamatório. (33)

Então os antioxidantes são úteis para evitar o *stress* oxidativo e, conseqüentemente, a inflamação. Existem vários antioxidantes presentes nos alimentos, sendo que os mais abundantes são a vitamina C, a Vitamina E e os compostos fenólicos ou polifenóis. (33)

3.3.Papel da inflamação no desenvolvimento de doenças crônicas

A inflamação é considerada um processo biológico essencial para o nosso organismo pois é o mecanismo principal pelo qual o sistema imunológico reconhece e elimina os estímulos nocivos. Serve então como primeira linha de defesa do nosso corpo contra tudo o que seja prejudicial, incluindo células internas danificadas. (34, 35)

A inflamação é dividida em dois tipos: aguda e crônica. A inflamação aguda ocorre quando existe danos nos tecidos devido a traumas, invasão microbiana ou através de compostos nocivos e pode durar cerca de 2 a 6 semanas, sendo crucial para os processos de cura e recuperação do nosso organismo. O processo inflamatório envolve muitos mecanismos sendo que um dos primeiros é produzir espécie reativas para combaterem o “agente invasor” e, por isso, se entende que a própria inflamação também gera oxidação. Mas estão muitos mais mecanismos envolvidos como a produção de citocinas pró-inflamatórias, numa primeira fase, e depois citocinas anti-inflamatórias para parar a inflamação quando o problema está resolvido. (34, 35)

A resposta inflamatória, como mecanismo de defesa, deve ser bem regulada, auto-limitada e autocontrolada de forma a que haja uma resolução rápida para que não se transforme em inflamação crônica. A inflamação crônica é considerada prejudicial para o organismo e contribui para o desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas como a artrite reumatoide e a colite ulcerosa, mas também contribui para o desenvolvimento da diabetes *mellitus*, de algumas doenças cardiovasculares, cancro, distúrbios metabólicos e condições autoimunes, podendo levar vários meses ou anos a desaparecer. (34, 35)

Assim em resumo, a inflamação aguda desempenha um papel fundamental na imunidade inata e é um dos mecanismos fisiológicos mais relevantes do corpo humano. Por outro lado, a inflamação crônica contribui para o desenvolvimento de algumas doenças. (36)

A inflamação é caracterizada numa primeira fase por um aumento do fluxo sanguíneo, seguido de uma dilatação dos capilares, infiltração de glóbulos brancos e produção local de diversos mediadores químicos. Esses elementos têm como objetivo eliminar substâncias tóxicas

e promover a regeneração do tecido afetado. Mas na inflamação estão envolvidos muitos mais mecanismos que são referidos a seguir. (36)

A inflamação compreende duas etapas importantes, a fase de indução seguida da fase de resolução. A fase de indução é caracterizada por uma ativação rápida e intensa da resposta imunológica importante na defesa do hospedeiro. Após ter havido algum tipo de lesão tecidual, a fase de indução é iniciada pela deteção de sinais celulares que indicam que existe algum perigo endógeno ou exógeno no nosso organismo. Posteriormente, ocorre a libertação de medidores inflamatórios, lipídicos e proteicos orientados devido a um conjunto de células efetoras que tem a função de dar resposta ao processo desencadeado. (37, 38)

A seguinte e última etapa, a fase de resolução, ocorre quando o perigo tiver sido eliminado de forma a reduzir a inflamação e restaurar a homeostase do tecido. (37)

A ativação da inflamação é favorecida pela libertação de algumas citocinas como a interleucina-1 β (IL-1 β), a interleucina-6 (IL-6) e pelo fator de transformação do crescimento- β (TGF- β). Quando o processo inflamatório deve terminar, são produzidas citocinas anti-inflamatórias. Contudo, a inflamação crónica ocorre devido ao desequilíbrio entre os fatores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. (39)

Neste processo, existem alguns medidores importantes que ocorrem durante o processo inflamatório como o monóxido de azoto (NO), a molécula de adesão intercelular (ICAM), a molécula de adesão das células vasculares (VCAM), a E-seletina, a prostaglandina E2 (PGE2), a prostaglandina I2 (PGL2), o leucotrieno B4 (LTB4), o leucotrieno C4 (LTC4), a citocina de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a IL-1, a interleucina-6 (IL-6), algumas quimiocinas e outros medidores importantes cujo objetivo principal é de coordenar os mecanismos decorrentes de alterações vasculares e o recrutamento celular envolvido na resposta inflamatória. (40)

A atividade destes medidores inflamatórios vai ser regulada devido a alterações na ativação de fatores de transcrição, nomeadamente o fator de transcrição nuclear k β (NF-k β), o fator nuclear relacionado ao fator eritroide 2 (Nrf2), os recetores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPARs) e a proteína ativadora 1 (AP-1) e a sua capacidade de ligação ao DNA tem de ser ativada e regulada pelas vias de transdução de sinal, onde se inclui a via da fosfatidilinositol 3-quinase/proteína quinase B (PI3K/Akt), a via das proteinases-quinases ativadas pelo mitogénio (MAPKs) e o sistema proteossomal de ubiquitina. (40)

Todo este processo acontece no organismo independentemente da causa associada, sendo considerado um mecanismo único de forma a responder aos diferentes tipos de lesões que ocorrem. Assim, a inflamação apresenta benefícios ao promover a defesa do hospedeiro e a imunovigilância. Contudo, quando o processo de inflamação agudo é persistente, em situações de desequilíbrio, pode dar origem ao *stress* oxidativo exagerado que contribui para a formação de doenças crônicas com impacto negativo na saúde. É de notar que o *stress* oxidativo e a inflamação pertencem a eventos fisiopatológicos diferentes, mas que se interligam entre si, pois por um lado as células inflamatórias podem libertar espécies reativas no local da inflamação levando ao aumento do *stress* oxidativo com o intuito da destruição dos “invasores” e, também, as espécies reativas de oxigénio/nitrogénio têm a capacidade de iniciar uma cascata de sinalização intracelular aumentando a inflamação. (41, 42)

O processo de inflamação está assim dependente de vários mecanismos, onde se inclui o aumento do *stress* oxidativo, o aumento do fluxo sanguíneo, a permeabilidade capilar, a libertação de citocinas, a indução do metabolismo do ácido araquidónico e moléculas de adesão. (36, 43)

O ácido araquidónico é considerado como um ácido gordo poli-insaturado esterificado por glicerolípidos ou glicerofosfolípidos importantes para que a função e a estrutura celular seja preservada. Sendo um precursor de eicosinóides, a enzima cicloxigenase (COX) é fundamental para a formação de eicosanóides como o tromboxano (TX) e a prostaglandina (PG). No entanto, quando existem processos inflamatórios associados, a cicloxigenase é estimulada por citocinas pró-inflamatórias (COX-2) que contribuem para o aumento da inflamação. (44)

Desta forma, a inflamação corresponde a uma resposta eficaz de proteção contra danos causados, sendo que quando ocorre alguma falha neste processo, os processos inflamatórios tornam-se bastante exacerbados contribuindo para o desenvolvimento de doenças crônicas. Por esse motivo a inflamação pode também desempenhar um papel bastante importante no desenvolvimento de algumas doenças. (43, 36)

Uma alimentação rica em alimentos ultraprocessados ricos em gorduras saturadas, gorduras insaturadas e açúcar refinado é, geralmente, relacionada com o aumento da inflamação. Existem evidências científicas da produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias e uma redução de citocinas anti-inflamatórias devido ao consumo de alimentos com elevado teor de glúcidos e lípidos, contribuindo para que haja uma disfunção endotelial que, posteriormente, pode levar a

doenças como a aterosclerose, dislipidemia, hipertensão, entre outras doenças crônicas. (45, 46, 47)

3.4.Compostos fenólicos

Os compostos com características antioxidantes e anti-inflamatórias, como exemplo os compostos fenólicos, têm sido mais explorados ao longo dos anos. Os compostos fenólicos podem ser classificados em fenóis simples ou polifenóis com base no número de unidades de fenol nas moléculas. Estes compostos são metabolitos secundários de plantas e frutos sendo abundantes nestes, mas podendo, no entanto, estar presentes em outros alimentos. A quantidade e variedade destes compostos diferem de alimento para alimento e, por exemplo, na mesma variedade de frutas ou de legumes, pode haver teores diferentes destes compostos dependendo da época do ano, do tipo de terreno em que foi cultivado e do estado de maturação. Os compostos fenólicos fazem parte de um grupo bastante complexo de moléculas presente na maioria das plantas onde exercem várias funções importantes como de fotoproteção, defesa contra microrganismos e insetos, inibição do *stress* oxidativo, sendo também responsáveis pela pigmentação e por algumas características organolépticas. (48, 49, 50)

As plantas estão sujeitas a várias ameaças que contribuem para que haja um desequilíbrio osmótico, desidratação, e alterações no seu metabolismo, pelo que tiveram que desenvolver vários mecanismos de resposta, de forma a conseguirem crescer e sobreviver de forma natural. (51, 52)

Desta forma, as plantas têm a capacidade de sintetizar uma vasta gama de compostos químicos, com diferentes estruturas e classes. Os compostos químicos que são formados podem ser divididos em compostos primários onde se incluem os açúcares, os ácidos gordos, os aminoácidos e os ácidos nucleicos (essenciais para processos como a respiração, a fotossíntese e a divisão celular) e compostos secundários importantes para a sobrevivência das plantas nomeadamente relacionado com os mecanismos de defesa e a interação com o ambiente ao seu redor, desencadeados através de recetores presentes nas plantas. (51, 52)

Os compostos secundários são assim distinguidos com base nas suas vias biossintéticas em três grupos: os compostos fenólicos, os terpenos e esteroides, e os compostos nitrogenados. (52)

De uma forma geral, os compostos fenólicos podem ser divididos em dois grupos: os flavonóides e os não flavonóides. Os compostos fenólicos em geral e os flavonóides em

particular têm sido e continuam a ser muito estudados por serem considerados agentes promissores na prevenção de doenças, especialmente em doenças crónicas. (53)

Os compostos fenólicos apresentam uma estrutura alifática com a presença de anéis aromáticos e átomos de hidrogénio do grupo hidroxilo fenólico, fazendo com que sejam considerados ácidos fracos. Provêm de compostos primários, nomeadamente hidratos de carbono, aminoácidos e lípidos cuja função é defender a planta contra radiações UV e contra infeções de origem bacteriana ou viral. As suas propriedades bioativas permitem assim que haja crescimento e desenvolvimento a nível estrutural das plantas e são, de igual forma, importantes no seu mecanismo de defesa. (54)

Existem outras particularidades benéficas que têm sido associadas a estes compostos, tanto propriedades biológicas como farmacológicas, importantes principalmente para a prevenção e auxílio, mas também como coadjuvantes do tratamento de doenças associadas ao *stress* oxidativo e inflamatório, tal como a inibição de proliferação de células cancerígenas, a estimulação da vasodilatação e o aumento da secreção da insulina. O interesse acrescido acerca destes compostos fenólicos deve-se sobretudo devido às suas propriedades antioxidantes e o seu papel na prevenção e ajuda no tratamento de condições patológicas. (54, 55, 56)

Devido ao seu baixo custo e à facilidade em encontrar estes compostos em vários alimentos que fazem parte da alimentação humana, têm sido desenvolvidos vários estudos *in vivo* e *in vitro*, com o objetivo de clarificar de que forma os compostos fenólicos auxiliam o ser humano na prevenção de doenças, explorando a sua biodisponibilidade, o seu mecanismo de ação, a interação com alvos moleculares específicos, em diferentes padrões de consumo e através do perfil genético do consumidor. (57,58)

3.5. Biossíntese dos compostos fenólicos

Os compostos fenólicos apresentam uma enorme variedade devido a alterações de crescimento e maturidade das plantas sendo que estão conhecidos cerca de mais de 8000 espécies de compostos fenólicos, apesar de apenas uma pequena percentagem ter sido descrita e analisada. Os compostos fenólicos são então provenientes de duas vias metabólicas importantes designadas de via do ácido chiquímico e via fenilpropanóide. (59, 60, 61)

3.5.1. Via do ácido chiquímico

A via do ácido chiquímico tem a sua importância na formação de aminoácidos aromáticos essenciais para as plantas tais como o L-triptofano, L-fenilalanina e a L-tirosina que originam uma variedade de metabólitos secundários aromáticos funcionando como um elo de ligação entre o metabolismo das proteínas e o metabolismo dos carboidratos. Os metabólitos secundários, designados de compostos fenólicos, são importantes para o crescimento das plantas e para a sua adaptação no ecossistema. (62, 63)

É através destes metabólitos secundários que as plantas respondem eficazmente a respostas bióticas e abióticas e a via do ácido chiquímico está diretamente relacionada com a produção dos metabólitos secundários ao converter as moléculas de carboidratos simples em fenilalanina e triptofano, através da quebra de polímeros presentes na parede celular, como a lignina. (54)

Desta forma, a via do ácido chiquímico é representado através de 7 etapas:

Primeiramente, a primeira etapa enzimática da via do ácido chiquímico ocorre através de uma condensação aldólica do 3-desoxi-D-arabino-heptulose-7-fosfato sintase (DAHPS) transformando-se em 3-desoxi-D-arabino-heptulose-7-fosfato (DAHP) através de dois intermediários importantes, nomeadamente o fosfoenolpiruvato (PEP) e o D-eritose 4-fosfato (E4P). (64)

Posteriormente, ocorre a segunda etapa através de uma reação de catalisação realizada pela enzima 3-desidroquinato sintase (DHQS) promovendo desta forma, a ocorrência da troca intermolecular do oxigénio com o objetivo final de transformar a 3-desoxi-D-arabino-heptulose-7-fosfato (DAHP) em ácido 3-desidroquinato (DHQ). (62, 64)

A terceira etapa ocorre sequencialmente pela desidratação do DHQ de forma a produzir o ácido 3-desidrochiquímico (DHS), através do cofator NADPH. Posteriormente, ocorre a redução irreversível do DHS originando o ácido chiquímico. A quinta etapa, é importante na ativação do ácido chiquímico através de uma fosforilação com a ajuda da enzima adenosina trifosfato (ATP) para a produção de ácido chiquímico 3-fosfato (S3P). As duas últimas etapas baseiam-se na adição de PEP para a transformação em 5-enolpiruvilchiquímico-3-fosfato (EPSP). Na etapa final, ocorre a formação do ácido corismato, responsável pela formação dos compostos secundários, como se pode observar na figura 1. (62, 64)

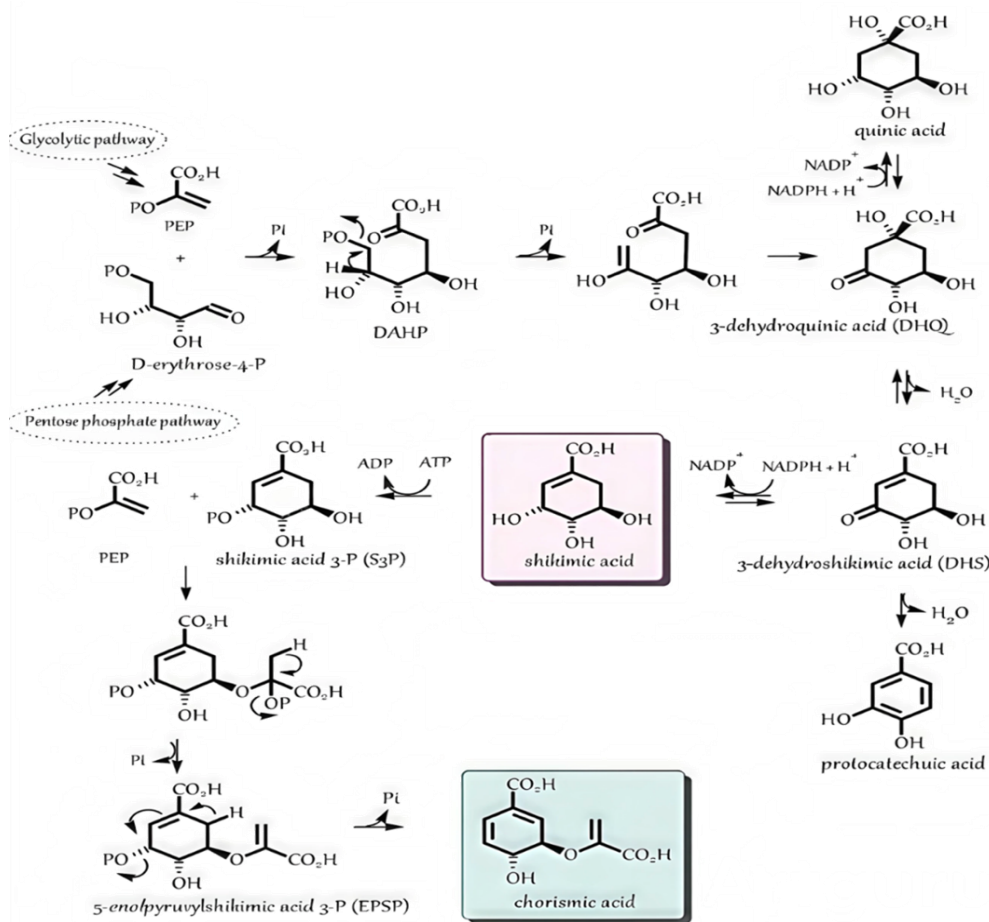


Figura 1: Via do ácido chiquímico. (62)

3.5.2. Via fenilpropanóide

A via fenilpropanóide é uma via bastante importante para o crescimento das plantas, suporte estrutural e resposta aos diversos estímulos ao desempenharem funções essenciais na resposta ao *stress* devido à variação da luz tal como na interação das plantas com outros microrganismos. A via fenilpropanóide é realizada após a via do chiquimato estar completa. (65)

Primeiramente, ocorre a remoção da radical amina pertencente à fenilalanina através da enzima fenilalanina amônia-liase originando o ácido *trans*-cinâmico. Posteriormente, ocorre a hidroxilação do ácido *trans*-cinâmico através da enzima 4-hidroxilase do ácido cinâmico, formando o ácido cinâmico. Por último, ocorre a conversão do 4-cumarato para o 4-cumaroil-CoA através da enzima 4-cumarato CoA ligase, como se pode observar na figura 2. O composto formado, 4-cumaroil-CoA, é um composto essencial para a formação dos vários compostos fenólicos existentes. (65)

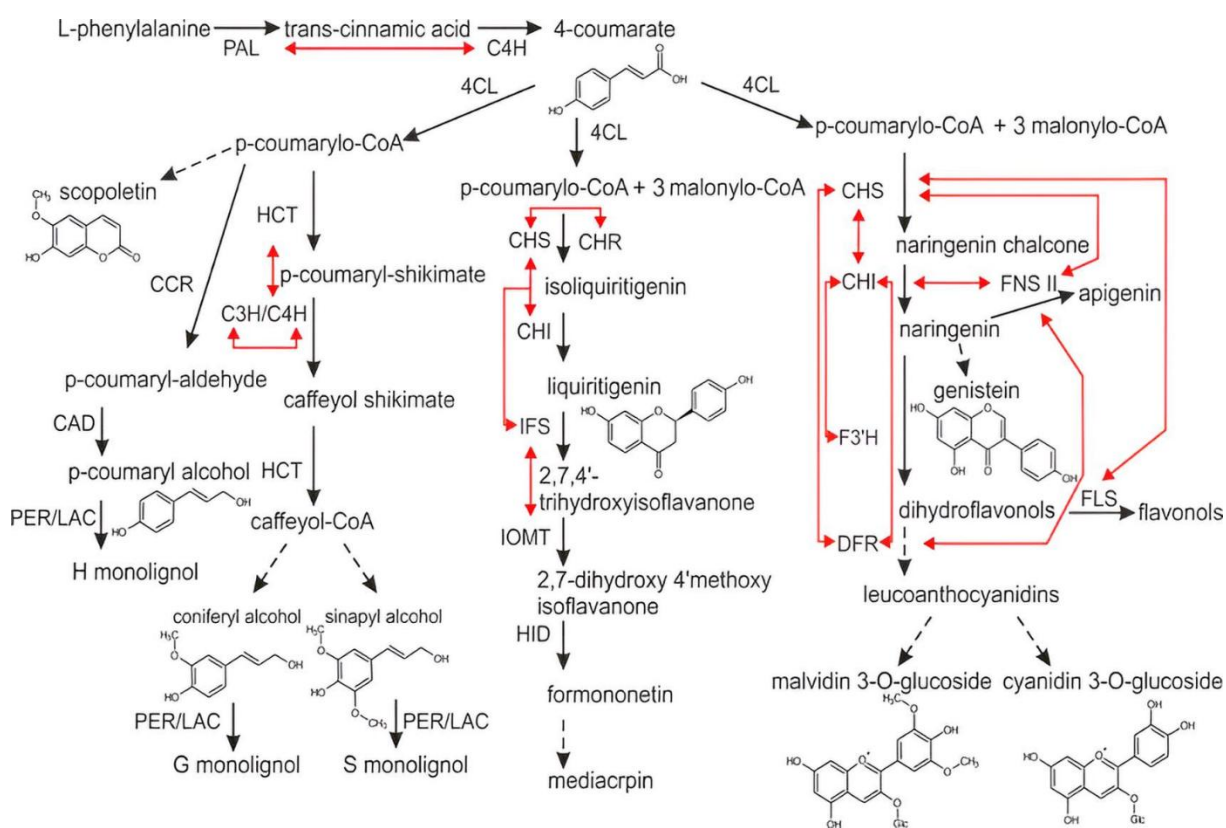


Figura 2: Via fenilpropanóide. (65)

3.6. Classificação dos compostos fenólicos

Os compostos fenólicos são geralmente constituídos por um anel aromático com um ou mais grupos hidroxilo ligados entre si. É de notar que a classificação destes compostos depende do número de anéis fenólicos, da organização dos átomos de carbono e dos elementos que se ligam entre si. Desta forma, os compostos fenólicos são divididos em 2 grupos: flavonóides (flavonas, flavonóis, flavanonas, isoflavonas, flavanóis e antocianinas) e não flavonóides (lignanos, estilbenos e os ácidos fenólicos). (51, 59, 66)

Na figura seguinte, encontram-se esquematizados os 2 grupos de compostos fenólicos e as suas subclasses de acordo com a sua estrutura química.

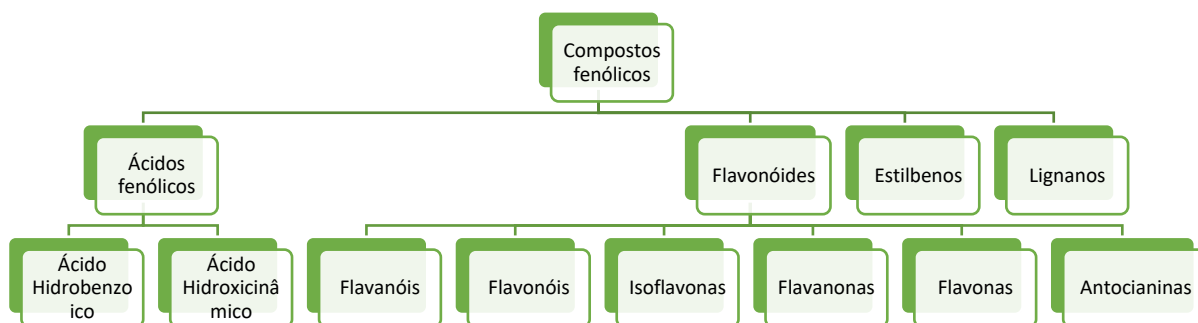


Figura 3: Classificação dos compostos fenólicos. (Adaptado de (67))

3.6.1. Flavonóides

Os flavonóides pertencem a um grupo diversificado de compostos naturais e normalmente estão presentes em vários alimentos como as frutas, os vegetais, o chá, o cacau e o vinho. Estes compostos desempenham uma variedade de atividades biológicas e exercem diversas funções de proteção no nosso organismo, ao atuarem como antioxidantes, fornecendo ao nosso corpo defesas imunológicas contra várias toxinas endógenas e exógenas que diariamente são acumuladas no nosso organismo. Para além disso, a sua capacidade anti-inflamatória, antimutagênica e anticancerígena faz com que estes compostos sejam recomendados na dieta mediterrânea com o intuito de reduzir o risco de doenças crónicas contribuindo assim para a promoção da saúde. (68, 69)

Desta forma, as classes dos flavonóides são divididas em seis grupos: flavonas, flavonóis, flavanonas, isoflavonas, flavanóis e antocianinas. (68)

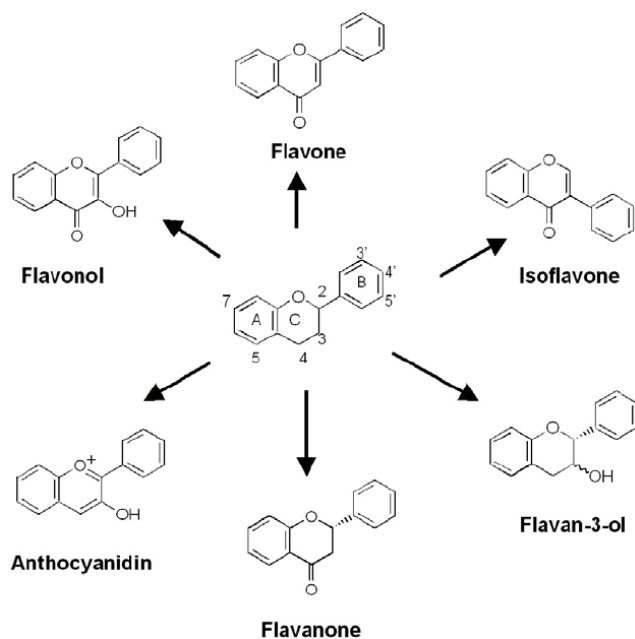


Figura 4: Composição química dos flavonóides. (70)

3.6.2. Estrutura química dos flavonóides

Os flavonóides pertencem a uma subclasse de compostos fenólicos com baixo peso molecular com estrutura básica do tipo $C_3-C_6-C_3$, onde dois ou mais anéis aromáticos tem na sua constituição um hidroxil aromático conectados por uma ponte de três átomos de carbono onde se combinam com um átomo de oxigénio e mais dois carbonos no anel aromático A (Anel A), cujo objetivo é formar um terceiro anel (Anel C). Os compostos fenólicos são constituídos por diversos grupos fenólicos em variadas posições e são categorizados em diferentes classes com base na sua estrutura química, no grau de insaturação e oxidação do anel de carbono. Substituições como a hidrogenação, a hidroxilação, a sulfatação e a glicosilação no anel C, são um dos fatores que mais contribuem para esta variabilidade genética entre os diversos flavonóides. (69, 71,72)

Uma importante característica associada aos flavonóides é o facto de terem uma alta afinidade de ligação a polímeros biológicos e a iões de metais pesados, com o intuito de catalisar o transporte de eletrões e eliminar os ROS. (73)

Assim, os flavonóides podem pertencer a 4 categorias diferentes com base na sua constituição química, podendo ser monoméricos, diméricos, oligoméricos ou poliméricos. (74)

3.6.2.1. Flavonas

As flavonas são um dos exemplos de flavonóides muito presentes em folhas, flores, frutas, cereais, leguminosas, ervas, vinho, chás e algumas especiarias como o pimentão. A sua estrutura é apresentada com uma ligação dupla entre as posições 2 e 3 e uma cetona na posição 4 do anel C (C₄). (68)

Geralmente, as flavonas provenientes dos alimentos são ingeridas sobre a forma de glicosídeos, moléculas orgânicas compostas por uma fração de açúcar (glicona) e uma fração não açucarada (aglicona). As flavonas apresentam vários glicosídeos (flavonas O-glicosídeos) sendo os mais comuns a luteolina, a apigenina e o glicosídeo diosmetina. Estas flavonas permanecem estáveis durante as várias etapas do processo o que faz com que muitos dos seus componentes não se degradem ao longo das várias fases. (75, 76)

Devido à sua diversidade presente em muitos alimentos constituintes da alimentação humana, cada vez existe mais o interesse pela descoberta das propriedades benéficas associadas a estes compostos. (77, 78)

3.6.2.2. Flavanóis

Os flavanóis são muito conhecidos pelas suas propriedades e normalmente estão presentes em alimentos que consumimos diariamente como os cereais, os legumes, os vegetais, as frutas, as cervejas, o vinho tinto, o cacau e em diversas frutas como a maçã e a uva. (68, 79)

A estrutura destes compostos, ao contrário das flavonas difere devido à ausência de uma dupla ligação entre o C₂ e C₃ tal como uma ausência na ligação do carbono C₄. No entanto, a sua estrutura é composta por um ou mais grupos hidroxil, característica que define o composto, sendo que atualmente são conhecidos quatro exemplos de flavanóis: flavan-3-ols, flavan-4-ols, isoflavan-4-ols e flavan-3,4-ols e seus monómeros principais: catequina e epicatequina. (79, 80)

A catequina apresenta uma configuração trans enquanto que a epicatequina apresenta uma configuração cis. Estas duas configurações têm na sua constituição dois estereoisómeros, (+) – catequina, (-) – catequina, (+) – epicatequina e (-) – epicatequina. A polimerização destes dois monómeros resulta na formação de protoancianidinas, ou taninos condensados, que ao serem catalisadas em pH ácido, geram a formação de antocianidinas. (57, 81)

Muitos dos flavanóis encontrados na natureza foram usadas no tratamento de várias doenças caracterizados com edema e inflamação em pacientes que sofrem de síndrome metabólica. Para além disso, também foram associados ao tratamento de resistência a infeções virais, no tratamento de nefrites, diabetes *mellitus* e em tratamento de estase da circulação sanguínea. Desta forma, as propriedades identificadas relacionadas com este composto baseiam-se em propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anticancerígenos, antivirais e propriedades cardiovasculares protetoras. (79)

3.6.2.3. Flavanonas

As flavanonas são outro dos exemplos de flavonóides e diferem das flavonas ao não apresentarem uma ligação dupla entre C₂ e C₃, pelo que não existe uma insaturação no anel C. Este subgrupo costuma ser muito encontrado em plantas diversificadas nomeadamente nos constituintes das plantas como os caules, as sementes e as frutas onde a sua concentração mais elevada está presente nas cascas provenientes das frutas cítricas. (82)

Desta forma, exemplos das flavanonas são a Naringenina e a Hesperetina. (18) A Naringenina, também designada de 5,7,40 – trihidroxiflavanona, apresenta uma elevada concentração em frutas cítricas como a laranja ácida e a toranja, contrastando com a laranja mais doce, o limão e o tomate que apresentam baixa concentração de naringenina. (82)

Por outro lado, a Hesperetina também designada de 40-metoxi-5,7,30-trihidroxiflavanona, é um composto pertencente às flavanonas, e alguns dos exemplos são a Hesperidina e Neohesperidina, onde a primeira está muito presente em frutas cítricas nomeadamente limão, lima, tangerina e laranja mais doce enquanto que a Neohesperidina está muito presente em laranjas mais ácidas. (82, 83)

O efeito protetor das flavanonas nos humanos é revelado através do seu papel de proteção contra algumas doenças como é o caso das doenças neurodegenerativas e da diabetes *mellitus*, devido a serem compostos com bastante atividade antioxidante, anti-inflamatória, anti-metabólica e neuroprotetora. (84)

3.6.2.4. Isoflavonas

As isoflavonas pertencem ao grupo dos flavonóides sendo comumente designadas de fitoestrogénos, com origem em leguminosas (família *Fabaceae*), sendo muito encontradas na soja, no trevo vermelho, no trevo branco e na alfafa apesar destes três últimos compostos serem

apenas ingeridos apenas em forma de suplemento alimentar. Apresentam estrutura química semelhante ao estrogênio 17β -estradiol, em que a posição do anel B está ligado à posição 3, em vez da posição C_2 , do anel C. As isoflavonas apresentam diversas subclasses devido ao número e complexidade dos substituintes no anel C, tal como das ligações existentes de anéis heterocíclicos e dos níveis de oxidação. (31, 32, 72, 85, 86, 87)

Exemplos de isoflavonas são formononetina (7-hidroxi-4'-metoxiisoflavona), biochanina A (5,7-di-hidroxi-4'-metoxiisoflavona), gliciteína (7,4'-di-hidroxi-6-metoxiisoflavona), genisteína (7,4'-di-hidroxi-6-metoxiisoflavona) e daidzeína (7,4'-di-hidroxiisoflavona), sendo estas três últimas as mais comuns. (85, 88)

De acordo com a informação documentada em vários artigos, as isoflavonas são consideradas benéficas para a saúde humana podendo ser usadas como uma terapia alternativa, pelo facto de exercerem atividades quimioprotetoras em vários tipos de cancro nomeadamente no cancro da mama e no cancro da próstata. De acordo com vários estudos documentados, existe de facto uma relação entre a diminuição de doenças cardiovasculares, a diminuição da osteoporose e a diminuição de sintomas de menopausa nas mulheres, com a quantidade ingerida de isoflavonas presentes nos alimentos. Desta forma, as isoflavonas têm sido atribuídas a atividades anti-inflamatória, atividade cardiovasculares protetora e atividade anticancerígenas. (85, 88)

3.6.2.5. Antocianinas

As antocianinas estão presentes em folhas, caules e em frutas nomeadamente em frutas vermelhas como os frutos vermelhos, uvas, maçãs, frutas roxas, ameixas, vinho e repolho. No entanto, estes compostos também estão muito presentes e flores comestíveis como o hibisco vermelho, a sálvia, o trevo vermelho, hortelã roxa, entre outras. Para além disso, os pigmentos provenientes das antocianinas são comumente usados como corantes naturais para a produção de diversos alimentos. É importante referir que os corantes naturais podem sofrer alterações devido a vários fatores influenciadores como o pH, a luz solar e a temperatura que, devido à sua instabilidade, podem ser degradados por processos de oxidação. (89)

As antocianinas apresentam agliconas glicosiladas designadas de antocianidinas tendo como exemplo a malvidina, a delfinidina, a peonidina, a pelargonidina, a cianidina e a petunidina. As antocianinas apresentam uma ligação do anel B com o anel C na posição 2 e

possuem um anel C insaturado com ligações duplas 1-2 e 3-4 com um grupo funcional 3-hidroxil ligado ao anel C. (89, 90, 91, 87)

No entanto, a concentração das antocianinas nos alimentos varia bastante consoantes diversos fatores como as condições ambientais e fatores sazonais, técnicas de processamento e as diferentes espécies. As antocianinas são consideradas flavonóides com propriedades anti-inflamatórias, anticancerígenas, antioxidantes, antimicrobianas e cardioprotetoras. (92)

3.6.2.6. Flavonóis

Os flavonóis são compostos fenólicos que apresentam uma estrutura química $C_6-C_3-C_6$ onde dois anéis de benzeno são unidos por uma cadeia linear composta por três carbonos (C_2 , C_3 e C_4) e uma dupla ligação entre C_2 e C_3 . Esta classe de compostos fenólicos é característica em frutas como maçãs, uvas, tomates, frutas cítricas e está também presente em outros alimentos como azeitonas, brócolos, vinho tinto, chá, cebola e couves. (93)

Os flavonóis têm sido bastante usados na indústria ao conferirem propriedades conservantes naturais aos alimentos. Os flavonóis segundo a literatura apresentam vários benefícios devido às suas atividades antioxidantes, anti-inflamatória, anticancerígenas, anti cardiovasculares protegem contra a diabetes *mellitus* e infecções virais e bacterianas. Kaempferol, quercetina, fistina e miricetina são os quatro flavonóis mais conhecidos. (93)

As propriedades dos flavonóis juntamente com as suas propriedades biológicas e promotoras da saúde atraem cada vez mais investigadores a estudar as propriedades benéficas em torno do seu consumo. Estudos realizados *in vitro* e *in vivo* tem fornecido evidências de que estes compostos fenólicos têm diversas atividades protetoras desde a proteção de doenças crónicas e cardiovasculares ate mesmo na prevenção de distúrbios metabólicos. (94)

3.6.3. Não Flavonóides

Os compostos fenólicos são comumente caracterizados por uma estrutura composta por mais do que um grupo hidroxila em vários anéis aromáticos. Os compostos não flavonóides pertencentes a esta classe são os ácidos fenólicos, os estilbenos e as lignanas. (95, 96)

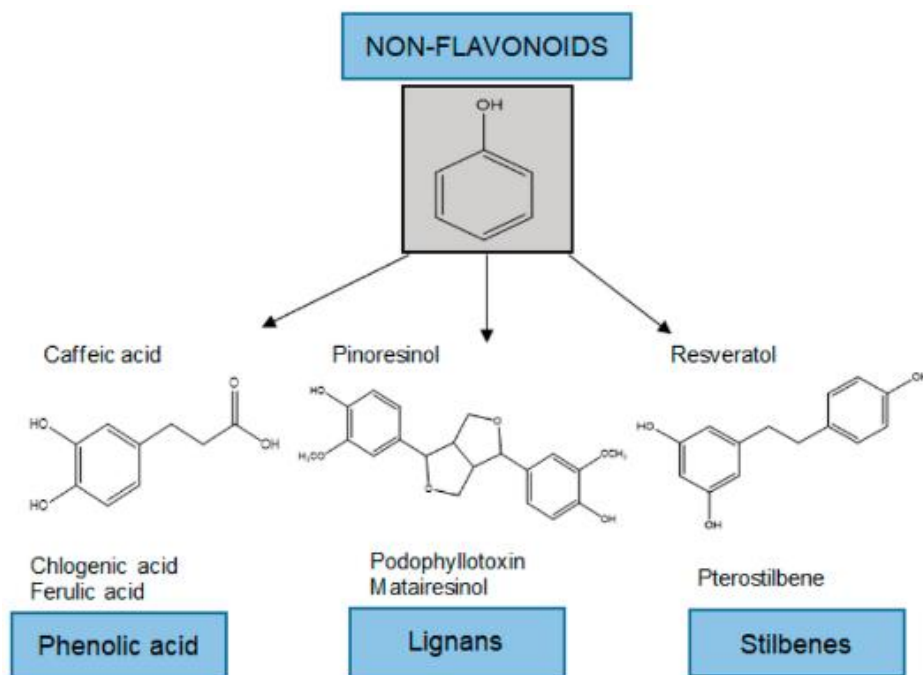


Figura 5: Classificação dos não flavonóides. (97)

3.6.3.1. Estilbenos

Os estilbenos são um grupo pequeno pertencente à classe dos compostos não flavonóides constituídos por um esqueleto de 14 carbonos composto por dois anéis de benzenos ligados por uma ponte de etileno. Os estilbenos podem existir sob duas formas: cis e trans devido à fração central de etileno. (98)

Atualmente existem cerca de 400 compostos de estilbenos presentes em frutas como a uva, frutas vermelhas e amendoins, sendo que o composto mais conhecido desta classe é o resveratrol. As suas propriedades permitem que o estilbeno tenha efeitos benéficos na saúde ao atuar como um composto anti-inflamatório, antioxidante, antiancerígeno, neuroprotetor, cardioprotetor e antidiabético. O interesse por este composto tem crescido ao longo dos últimos anos devido aos benefícios que este composto acrescenta na saúde humana, pelo que vários estudos demonstraram que este composto fenólico é essencial na supressão do cancro. (98)

3.6.3.2. Ácidos fenólicos

Os ácidos fenólicos também conhecidos como fenolcarboxílicos, pertencem a um grupo de compostos que tem na sua constituição um grupo carboxílico, tendo como exemplo os ácidos hidroxibenzoicos com estrutura C₆-C₃ (ácido vanílico, protocatecuico, siríngico e gálico) e

ácidos hidroxicinâmicos com estrutura C₆-C₁ (ácido ferúlico, p-cumárico, cafeico e sináptico). (54, 99, 100)

Geralmente, estes ácidos são encontrados na sua forma solúvel livre ou conjugada com ésteres ou com outro tipo de moléculas como açúcares, ácidos orgânicos ou polímeros vegetais, ligados por frações da parede celular (lignina). Eles são encontrados em diversos alimentos de origem vegetal, contendo uma percentagem mais elevada em sementes, em cascas de frutas e folhas vegetais, contrastando com outros alimentos como as frutas vermelhas, as cebolas e os rabanetes que apresentam uma percentagem mais baixa. (54)

Os ácidos fenólicos representam assim um grupo de compostos naturais com propriedades antioxidantes e devido à sua solubilidade dos lípidos em água, eles podem inibir a oxidação em alimentos quando usados como ingredientes funcionais. (101)

O papel dos ácidos fenólicos na saúde humana tem sido associado a efeitos positivos devido às suas propriedades biológicas, sendo conhecidos como compostos antioxidantes, anti-inflamatórios, antimicrobianos, antidiabéticos e anticancerígenos. (102)

3.6.3.3. Lignanas

As lignanas são dímeros que apresentam uma estrutura C₆-C₃-C₃-C₆ e pertencem a uma categoria primária de metabolitos secundários com origem na dimerização oxidativa de duas moléculas fenilpropanóides. Atualmente, mais de 600 lignanos foram identificados e são geralmente encontrados em cereais, sementes de linhaça, nozes, vegetais, chá, café e vinho, sendo que as concentrações mais elevadas permanecem nas sementes de linhaça. (98, 103)

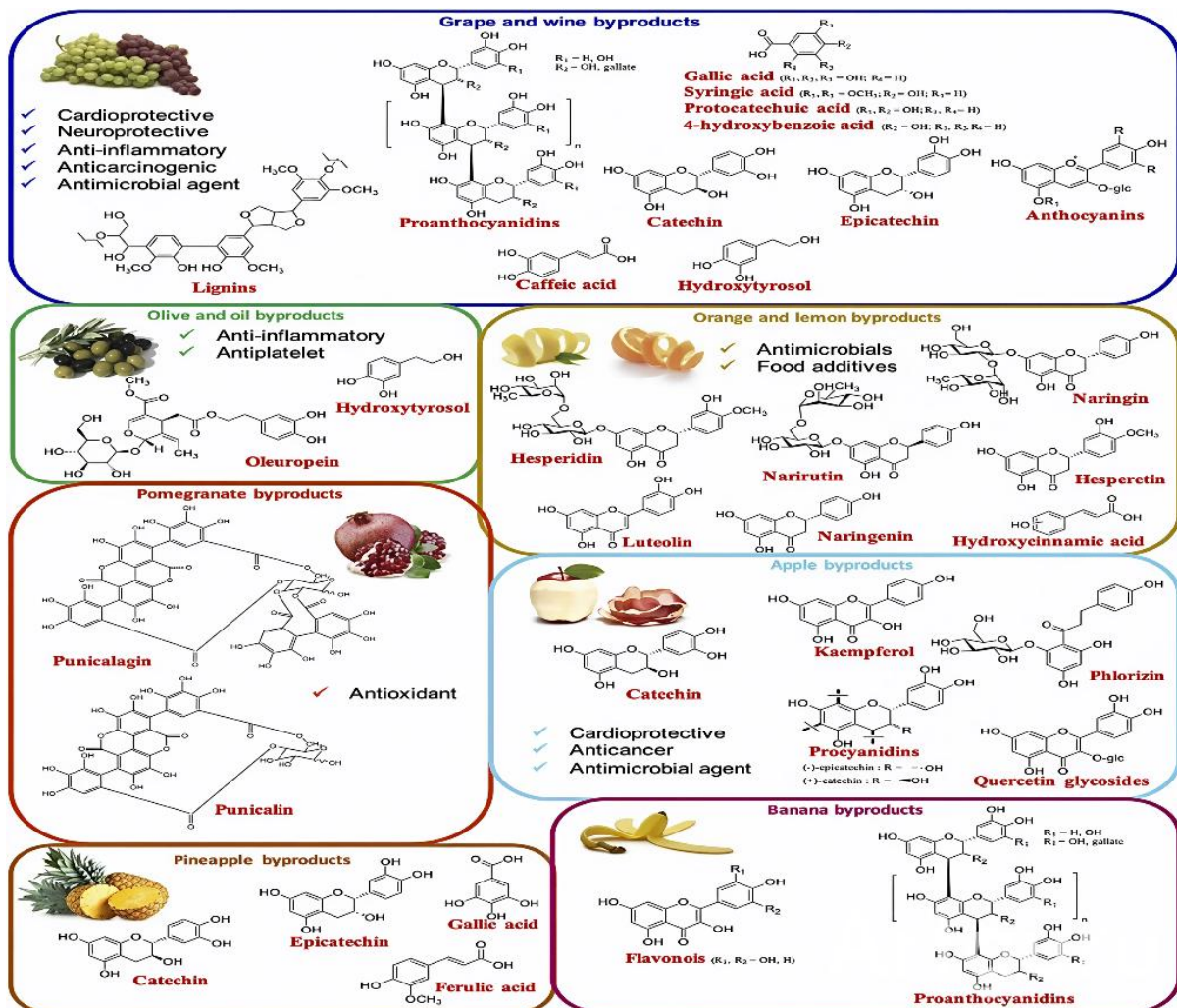
Exemplos de lignanas são dibenzilbutirolactol, dibenzociclooctadieno, dibenzilbutirolactona, dibenzilbutano, arilnaftaleno, ariltetralina, furano e furofurano e a sua classificação é referente ao nível de oxidação da molécula de lignano. (103)

Sendo considerado um composto bioativo, as lignanas exibem propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antivirais e antitumorais e os diversos estudos realizados permitiram descobrir que há uma pequena associação entre o consumo deste tipo de composto e a diminuição do risco de doenças cardiovasculares. Para além disso, investigações realizadas permitiram ter conhecimento que as lignanas tem a capacidade de interagir com os fatores de crescimento, com a angiogénese, com as enzimas, com a diferenciação celular, a proliferação e a síntese de proteínas. (103)

3.7. Principais fontes de compostos fenólicos

Os compostos fenólicos, devido à sua elevada diversidade estrutural, encontram-se amplamente distribuídos em diversos produtos alimentares, como já referido anteriormente, nomeadamente frutas, chá, vegetais, leguminosas, frutos secos, entre outros. (104)

Esta complexa variabilidade contribui para flutuações significativas no teor de compostos fenólicos presentes nos alimentos, mesmo dentro de uma mesma espécie vegetal, dificultando assim a formulação de recomendações nutricionais precisas com vista à obtenção de quantidades eficazes destes compostos com efeitos benéficos comprovados no organismo. Nas Figuras 6 e 7 encontram-se representadas algumas das principais fontes alimentares de compostos fenólicos. (104)



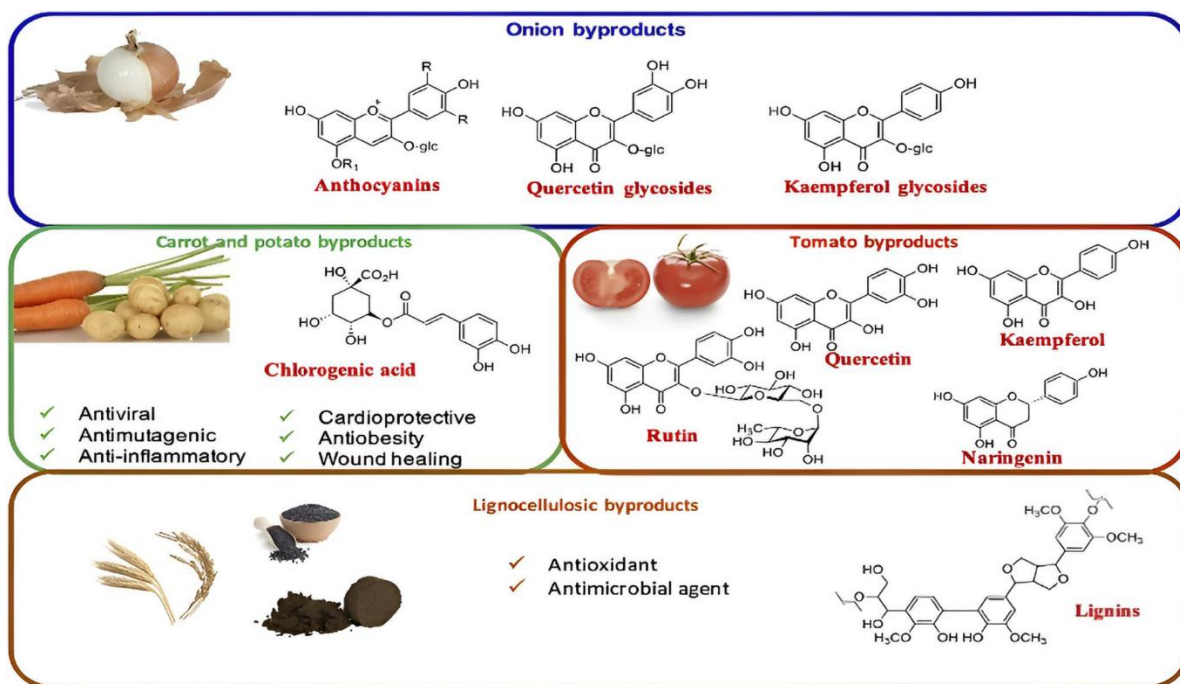


Figura 6: Fonte dos compostos fenólicos em frutas e vegetais. (105)

3.8. Perfil de consumo de compostos fenólicos

Ao longo da evolução humana, os padrões alimentares sofreram alterações significativas. Atualmente, a dieta mediterrânea é amplamente reconhecida como uma das mais benéficas para a promoção de saúde e do bem-estar. Este tipo de dieta é caracterizada pelo consumo regular de ácidos gordos ômega-3, compostos fenólicos presentes em frutas, vegetais, leguminosas e cereais integrais complementados com outros componentes nutricionalmente vantajosos como nutrientes, fibras e minerais. (60)

Foi realizado um estudo de meta-análise de forma a avaliar o consumo de compostos fenólicos em países com alimentação predominantemente mediterrânea e outros onde a dieta mediterrânea não se aplica tanto. As conclusões do estudo, permitiram relatar que o maior consumo de compostos fenólicos foi no Reino Unido (homens: 548,8 mg/d e mulheres: 501,7 mg/d), enquanto que o menor consumo foi registado na Grécia (homens: 250,7 mg/d e mulheres: 203,6 mg/d), para ambos os sexos. (106)

Outra curiosidade detetada, foi que o maior consumo foi registado no sexo masculino em países com uma alimentação predominantemente mediterrânea, enquanto que o sexo feminino predominou em países sem este tipo de dieta. No que toca à idade, os jovens tendem a consumir

menos compostos fenólicos comparativamente a pessoas mais velhas tanto em países com dieta mediterrânea como em países sem dieta mediterrânea. (106)

O nível de escolaridade também foi um fator analisado, tendo sido relatado que as pessoas que apresentavam mais nível de escolaridade, tendem a consumir mais este tipo de compostos, tal como os participantes que são fisicamente ativos. Os alimentos que mais são consumidos em países predominantes com uma dieta mediterrânea são o chá (6,8%), os vegetais (4,5%), o vinho (16,7%) e as frutas (55,1%), como se pode observar na tabela 1. (106)

Tabela 1: Percentagem dos grupos alimentares na ingestão de compostos fenólicos em países com dieta predominantemente mediterrânea (MED) e não mediterrânea (Non-MED). (106)

Food items	MED countries (%)	Non-MED countries (%)
Potatoes and other tubers	0.1	0.2
Vegetables	4.5	2.1
Leafy vegetables	1.8	0.6
Fruiting vegetables	0.8	0.3
Root vegetables	0.1	0.2
Cabbages	0.1	0.2
Grain and pod vegetables	0.4	0.1
Onion, garlic	0.9	0.5
Other vegetables	0.3	0.2
Legumes	1.4	0.5
Fruits	55.1	32.8
Citrus fruit	7.0	3.7
Apples and pears	25.9	17.2
Grapes	5.6	2.6
Stone fruits	11.7	4.0
Berries	2.9	3.5
Kiwi	0.2	0.1
Other fruits	1.9	1.7
Nuts and seeds	0.7	0.4
Dairy products	0.5	1.1
Cereals, cakes, biscuits and sweets	3.7	6.1
Chocolate products	3.6	4.4
Non-alcoholic beverages	9.4	35.3
Tea	6.8	25.7
Fruit and vegetable juices	2.4	7.1
Other non-alcoholic beverages	0.2	2.5
Alcoholic beverages	19.4	13.0
Wines	16.7	9.8
Beer and cider	2.6	2.6
Other alcoholic beverages	0.1	0.5
Condiments and sauces	0.7	0.6
Soups, bouillons	0.7	3.2
Soya products	0.1	0.1
Meat, fish and eggs	0.0	0.0
Fat and oils	0.0	0.0

É curioso que dentro do mesmo país, existem diferenças significativas nas fontes alimentares, tendo sido relatado que no norte de Itália, a fonte de compostos fenólicos deveu-se sobretudo pelos frutos, legumes, sopas e saladas, contrastando com o resto do país, onde a

principal fonte foi o vinho. Segundo alguns artigos, o nível de ingestão de flavonóides é superior à ingestão de vitamina C (70 mg/dia), vitamina E (7-10 mg/dia) e carotenoides (2-3 mg/dia), podendo variar entre 50 a 80 mg/dia dependendo do tipo de alimento rico em compostos fenólicos. (14, 107)

A grande parte dos compostos fenólicos encontrados, residem em frutas e podem ser encontrados até 200-300 mg por 100 g de peso numa variedade de frutas tal como em produtos fabricados através da polpa da fruta. Relativamente ao vinho e ao café, podem ser encontrados até 100 mg de compostos fenólicos. (108, 109)

3.9. Metabolismo e biodisponibilidade dos compostos fenólicos

Os compostos fenólicos são considerados compostos bioativos e apresentam múltiplas aplicações na prevenção e combate a algumas doenças, tendo sido comprovado através de vários estudos a sua eficácia. Contudo, a metabolização e biodisponibilidade destes compostos são fatores cruciais pelo que há a necessidade de haver um estudo mais aprofundado sobre a forma como estes compostos atuam no nosso organismo. (110)

No processo de metabolização, os alimentos após serem ingeridos, passam por várias reações metabólicas na cavidade oral através da ação mecânica (mastigação) de forma a que, em conjunto com as enzimas presentes na saliva, os compostos presentes nos alimentos sejam libertados. Posteriormente, estes compostos chegam ao estômago de forma a serem digeridos pelo suco gástrico pelo que o ácido gástrico presente no estômago é o principal interveniente. Muitos compostos fenólicos permanecem intactos enquanto que outros compostos passam por processos de hidrólise. Posteriormente, estes compostos passam para o trato gastrointestinal onde sofrem algumas modificações estruturais devido a ações de enzimas da microbiota do intestino delgado e das hidrólases da membrana celular intestinal como a lactase e a florizina hidrólase, para serem mais facilmente absorvidos. (110)

Posteriormente, os compostos fenólicos são ligados à albumina e transportados para o fígado pela veia porta, sendo o fígado o principal órgão responsável por esta tarefa. As reações de conjugação que ocorrem como a metilação, a glucorinidação e sulfactação pertencem às vias metabólicas que caracterizam os compostos fenólicos. Por último, após as reações de conjugações ocorrerem no fígado, os compostos fenólicos tornam-se polares pelo que se tornam mais facilmente excretados na urina e na bÍlis. (48, 109, 111)

Relativamente à biodisponibilidade, esta é definida como a concentração de compostos inalterados que atingem a circulação sanguínea após a sua administração. Etapas como a absorção, distribuição, metabolização e eliminação são fundamentais quando se pretende estudar a biodisponibilidade destes compostos. A biodisponibilidade dos flavonóides é bastante variada devido sobretudo às diferenças nas propriedades químicas entre os compostos. As agliconas são mais facilmente absorvidas por difusão passiva, mas a maior parte dos flavonóides encontra-se na forma glicosilada, o que torna bastante difícil a sua absorção. A absorção dos flavonóides depende muito da especificidade, da distribuição da enzima, da fonte de alimento, da composição do alimento e do peso molecular. (48, 111)

Os compostos fenólicos são abundantes em dietas à base de frutas e vegetais podendo ser consumidos de forma isolada ou em combinação com outros alimentos. Os ácidos fenólicos tendem a representar cerca de 1/3 dos compostos fenólicos consumidos, enquanto que os flavonóides representam a maior parte dos compostos consumidos com uma proporção de 2/3. (109)

De acordo com a literatura, a biodisponibilidade de alguns compostos fenólicos pode ser reduzida caso as proteínas se liguem a estes compostos, enquanto que na presença de álcool ou gorduras, a biodisponibilidade tende a melhorar. Por exemplo, as catequinas e as protoancianidinas quando administradas juntamente com complexos fosfolipídicos, tendem a ser melhor absorvidas. (14)

De acordo com os vários estudos realizados até ao momento, pouco se sabe sobre a biodisponibilidade dos compostos fenólicos, devido ao facto de que cada composto apresentar uma biodisponibilidade diferente. Os ácidos fenólicos são facilmente absorvidos pelo intestino, enquanto que alguns compostos fenólicos como as proantocianidinas tem mais dificuldade em serem absorvidas pelo intestino, sobretudo devido ao seu enorme peso molecular. Esta característica limita bastante a sua absorção através da barreira intestinal. Os ácidos hidroxicinâmicos tendem a ser facilmente absorvidos pelo intestino delgado e conjugados em flavonóides. Apesar da maior parte dos compostos fenólicos serem absorvidos no trato gastrointestinal e no intestino, alguns compostos com maior peso molecular, seguem até ao colon, onde as bactérias tendem a hidrolisar os glicosídeos em agliconas, sendo depois convertidos em ácidos aromáticos. Os compostos fenólicos são assim eliminados através da urina e da bile. (109, 112, 113)

Atualmente, ainda não existe uma relação entre o número de compostos fenólicos consumidos e a sua biodisponibilidade. Isto deve-se ao facto dos compostos fenólicos sofrerem diversas transformações ao longo de todo o seu metabolismo e absorção, podendo ser influenciada pela percentagem de fibra, macro e micronutrientes presentes no composto, pelo que não se consegue ainda identificar e quantificar toda a sua atividade biológica. (109, 112, 113)

Para além disso, as várias técnicas de processamento que são usadas para confeccionar os alimentos, podem de facto alterar os níveis de compostos fenólicos presentes nos alimentos ou mesmo impedir que haja a conversão destes compostos durante as várias etapas de metabolização e absorção. (109)

Embora diversos estudos foram sendo realizados de forma a relacionar os efeitos benéficos dos compostos fenólicos, existem poucos estudos relacionados com a via metabólica dos compostos, o que resulta numa menor compreensão de todo o seu mecanismo de ação. É extremamente importante que haja mais estudos de forma a compreender a biodisponibilidade dos compostos fenólicos tal como todo o seu mecanismo de ação. (110)

3.10. Papel dos compostos fenólicos na prevenção do desenvolvimento precoce de doenças crónicas

Atualmente, existe um grande foco relativamente aos vários benefícios que os compostos fenólicos podem exercer na saúde humana. Devido ao facto destes compostos existirem em grandes quantidades numa grande variedade de alimentos, como as frutas e os legumes, vários estudos epidemiológicos, *in vitro* e *in vivo*, vão sendo realizados ao longo do tempo apesar de que os seus mecanismos mais específicos pelos quais exercem os seus efeitos preventivos em diversas doenças, ainda permaneça sem conhecimento. (109)

Os compostos fenólicos devido à sua estrutura composta por um anel aromático interligado com mais um ou mais grupos hidroxilo (aromáticos ou alifáticos), tem a capacidade de exercer vários benefícios relacionados com a prevenção de doenças crónicas. Desta forma, vários cientistas vão obtendo diversas evidências de forma a investigar a um nível mais profundo todos os benefícios que são atribuídos aos compostos fenólicos. (109)

De acordo com as várias evidências epidemiológicas, os compostos fenólicos apresentam vários efeitos promotores de saúde no que diz respeito às doenças crónicas devido sobretudo às

suas propriedades antioxidantes, anticancerígenas, anti-inflamatórias, cardioprotetoras, antimetabólicas, neuroprotetores, antibacterianas e antiviral. (114)

3.10.1. Propriedades antioxidantes dos compostos fenólicos

As células aeróbicas têm a capacidade de produzir ROS que tendem a causar danos oxidativos em macromoléculas. De forma a neutralizar os efeitos negativos provenientes dos radicais livres, existem sistemas de defesa enzimáticos como a glutathione peroxidase, superóxido dismutase e a catalase, que tem a capacidade trabalhar em conjunto cujo seu objetivo é eliminar os ROS. Existem também os sistemas de defesa não enzimáticos, mas tendem a ser menos específicos e são classificados de acordo com a solubilidade em água ou lípidos, dando origem a antioxidantes hidrofílicos (ácido ascórbico) e lipofílicos (carotenoides, retinoides e tocoferóis). (72, 115)

Os compostos fenólicos têm surgido como poderosos antioxidantes, substâncias que protegem as células devido aos danos provocados por radicais livres. Os compostos fenólicos apresentam diversas funções nomeadamente ao atuarem como antioxidantes, ativadores de sistemas enzimáticos, quelantes de íons metálicos, inibidores de oxidases e redutores de radicais α -tocoferil. Estes compostos tendem a realizar atividades antioxidantes devido à sua funcionalidade de proteger as células contra a peroxidação lipídica tal como na interferência da produção entre espécies reativas de oxigénio. (93, 115, 116)

A produção de ROS desempenha várias funções biológicas importantes na defesa como bactericidas e tumoricidas, apesar de apresentar uma dualidade pois tende a provocar danos celulares e aumento da inflamação. Com o objetivo de determinar a capacidade dos compostos fenólicos em inibir a libertação do superóxido devido à inibição de enzimas responsáveis pela sua produção, os compostos foram avaliados por sondas de quimioluminescência. Os resultados desse estudo permitiram concluir que a presença de 3-hidroxil e a presença de uma dupla ligação C₂-C₃ no anel B permitiram que os compostos exercessem as suas atividades antioxidantes. Para além disso, os compostos fenólicos exercem as suas funções ao inibir a expressão de NOS induzível (iNOS), com capacidade de eliminar de forma direta as moléculas de NO, devido às suas estruturas químicas principalmente pela presença de uma dupla ligação C₂-C₃ conjugada com o grupo 4-Oxo e 3-5-4'-tri-hidroxil. Pode-se concluir que de facto a estrutura química dos compostos fenólicos é o fator chave para que consigam exercer a sua atividade antioxidante. (116)

A quercetina, o kampferol e a miricetina tem-se destacado *in vitro* na eliminação de radicais livres como o anião superóxido, o radical hidroxila e o radical peroxila. Para além disso, foi demonstrado que os flavonóis tem a capacidade de prolongar a quantidade de vitamina C no nosso organismo tal como promover a estimulação de produção de enzimas antioxidantes. (93)

Mesmo em baixas concentrações, os compostos fenólicos apresentam atividade antioxidante. O facto de exercerem propriedades redox, faz com que sejam compostos essenciais na promoção da saúde. A auto-oxidação destes compostos depende do pH e da adição de ferro ou iões de cobre, tendo sido comprovado que na presença de iões de ferro, a taxa de auto-oxidação aumentou substancialmente juntamente com uma acumulação de H₂O₂, constituindo uma fonte de radicais fenoxil cuja função é o de combater os radicais livres. (115, 117)

As antocianinas, por exemplo, são consideradas bons antioxidantes apesar de apresentam baixa biodisponibilidade no organismo. Segundo estudos *in vitro* realizados, as antocianinas obtiveram resultados benéficos no que toca à sua capacidade antioxidante. Foi relatado que as antocianinas aumentaram substancialmente os níveis de Nrf 2 que, como consequência, fez diminuir os ROS induzidos pela enzima glutamato em células de neuroblastoma da medula óssea e em células da microglia, pertencentes a ratinhos testados. A conclusão a que os investigadores chegaram foi que as antocianinas podem inibir a oxidação das proteínas, a peroxidação lipídica e modular a expressão de antioxidantes em células nervosas. (118, 119)

De acordo com a literatura, as catequinas têm também a função de inibir várias enzimas produtoras de ROS como a NADPH oxidase, COX-2 e NOS e simultaneamente tem a função de ativar outras enzimas antioxidantes como SOD, CAT, GP_x e glutathione S-transferase (GST). Para além de tudo isso, também foi comprovado que as catequinas induzem a ativação de vias de sinalização e bloqueiam o fator de transcrição NF-kB. (120)

As protoancianidinas apresentam um papel fundamental sobretudo na eliminação de radicais livres como o radical hidroxilo, o radical superóxido e o radical peroxilo. Em 2015, Fushimi *et al.*, tiveram a ideia de investigar os efeitos antioxidantes provenientes dos dióspiros verdes e maduros, ricos em taninos, em ratos macho F344 sendo divididos em 3 grupos: grupo 1 alimentado com dieta padrão, grupo 2 alimentados com dióspiros verdes e grupo 3 alimentados com dióspiros maduros, durante cerca de 4 semanas. O estudo foi realizado através da medição dos níveis de hidroperóxido de fosfatidilcolina devido ao facto de ser um bom biomarcador de peroxidação lipídica. (121)

Os resultados obtidos, puderam comprovar que os dióspiros verdes obtiveram uma diferença significativa de ($36,1 \pm 28,5$ pmol/mL de plasma) em relação ao grupo de controlo (120 ± 66 pmol/mL de plasma), concluindo que os dióspiros mais verdes ricos em antioxidantes obtiveram menos concentração de peroxidação lipídica no plasma. No caso dos dióspiros maduros não houve grande diferença pelo que estes resultados indicam que os dióspiros mais verdes têm efeitos antioxidantes mais pronunciados. Outros estudos foram realizados e mostraram que as protoancianidinas apresentam um aumento nos níveis de várias enzimas antioxidantes como a SOD e a CAT e os danos oxidativos em modelos animais foram diminuídos fazendo com que as protoancianidinas sejam relatadas como bons antioxidantes e inibidores de radicais livres. (121, 122)

No que diz respeito à inibição da peroxidação lipídica e das lipoxigenases, os compostos fenólicos apresentam uma capacidade de inibição da peroxidação lipídica no estado inicial, devido à sua capacidade em neutralizar radicais livres. Já nos estados mais avançados, os compostos fenólicos parecem ser compostos com potencial para interromper a peroxidação lipídica, neutralizando o radical LOO. Esta característica está relacionada com a presença de um grupo catecol (3'-OH e 4'-OH) presente no anel B e um grupo 4-ceto no anel C conjugado com uma dupla ligação C₂-C₃. Para além disso, a presença de 3- e 5-hidroxila nos anéis C e A permite que haja uma eficácia significativa contra a peroxidação lipídica. (50)

As propriedades quelantes dos compostos fenólicos também foram comprovadas num estudo realizado com ratos concluindo que, o sistema de peroxidação lipídica dependente de NADPH foi inibido devido às suas propriedades como quelantes de metais como o ferro e outros metais de transição, devido à presença de sítios de quelação de metais nos grupos 3-hidroxil-4-carbonil no anel C e 4-carbonil-5-hidrozil nos anéis A e C. Como exemplo, a estrutura das catequinas é extremamente determinante na eliminação de radicais livres e na quelação de metais e a sua atividade antioxidante depende da localização dos grupos hidroxilo. Desta forma, atuam como quelantes de íons metais tendo a capacidade de diminuir os distúrbios causados pelo *stress* oxidativo. (115, 120)

Os compostos fenólicos pelas suas propriedades antioxidantes, têm, de facto, um papel eficaz na eliminação de ROS e na reparação de biomoléculas danificadas. O desenvolvimento de antioxidantes derivados de compostos fenólicos continua a despertar grande interesse para aplicações no campo biológico. No entanto, existe uma suplementação indiscriminada de antioxidantes que futuramente pode causar alguns problemas, especialmente pelo facto das espécies reativas de oxigénio e de nitrogénio serem essenciais para algumas funções vitais no

nosso organismo. Em alguns casos, os antioxidantes em excesso, podem apresentar riscos ao exercerem efeitos pró-oxidantes no nosso organismo. Níveis elevados de vitamina C ou E, podem contribuir para que haja um desequilíbrio redox. A remoção destas espécies do nosso organismo pode vir a afetar as vias de sinalização celular e aumentar o risco de doenças crônicas pelo que é essencial que seja feito um balanço positivo entre o consumo de antioxidantes e oxidantes. (117, 123)

Diversos estudos *in vitro* e *in vivo* foram sendo realizados apesar de ainda não terem tido em consideração parâmetros bioquímicos, metabólicos e alguns parâmetros fisiológicos. Apesar disso, várias evidências científicas puderam comprovar que existe de facto um papel benéfico associado ao consumo de compostos fenólicos devido à sua capacidade antioxidante. (30, 93, 124)

Contudo, os estudos que têm vindo a ser realizados relativos às propriedades antioxidantes dos compostos fenólicos mostram que são limitados, sobretudo devido à baixa disponibilidade por parte destes compostos e a uma capacidade absorptiva limitada e também se devem ao facto de serem necessárias doses elevadas para que os compostos fenólicos consigam exercer a sua atividade antioxidante. (117)

3.10.2. Propriedades anti-inflamatórias dos compostos fenólicos

Os alimentos com propriedades anti-inflamatórias, nomeadamente presentes na dieta mediterrânea como as frutas e vegetais, têm tido um impacto positivo na redução de morbilidade e mortalidade associado a diversas doenças. A associação entre os compostos fenólicos e as suas propriedades anti-inflamatórias têm sido alvo de vários estudos concluindo que existe uma relação entre o alto consumo de compostos fenólicos e uma regulação negativa da resposta inflamatória. (43, 125)

Relativamente ao que está documentado sobre a inflamação relacionado com os compostos fenólicos, deve-se à sua atividade anti-inflamatória que lhes está atribuída que resulta da sua capacidade em interagir com a sinalização do *stress* oxidativo e também na supressão da transdução da sinalização pró-inflamatória. Para além disso, vários compostos fenólicos como a quercetina, a catequina, o ácido cafeico, o ácido sinápico, o ácido ferúlico e o ácido clorogénico têm a capacidade de inibir a peroxidação lipídica tal como interferir nos níveis de cicloxigenase, contribuindo para a redução da inflamação. (126)

A literatura refere, de igual modo, que existe benefícios associados aos compostos fenólicos devido à inibição de enzimas pró-inflamatórias, à redução da síntese de várias citocinas e à modulação das vias de sinalização. A atividade das enzimas pró-inflamatórias como a COX e a lipoxigenase (LOX) pode ser diminuída devido à presença de quercetina e do kaempferol, tal como um bloqueio da ativação de macrófagos e da via NF-κB, importante fator de transcrição, contribuindo para a diminuição da inflamação. Os compostos fenólicos têm também a capacidade de inibir a COX-2, 5- e 12-LOX e o óxido nítrico sintase induzível (iNOS) impedindo desta forma a liberação do ácido araquidónico. Os estudos realizados permitiram revelar que a dupla ligação C₂-C₃ e a glicosilação, são extremamente importantes na atividade inibitória exercida sobre a COX/LOX. O composto apigenina demonstrou maior capacidade inibitória contra o 12-LOX enquanto que o kampeferol, a miricetina e a quercetina apresentaram mais efeitos contra a 5-lipoxigenase (5-LOX). (93, 127)

Da mesma forma, os compostos fenólicos também conseguem modular a via de sinalização NF-κB. Existem estudos a relatar o efeito protetor do composto fenólico neohesperidina devido ao facto deste composto ter a capacidade de inibir o fator de transcrição envolvido na resposta inflamatória (NF-κB), permitindo que haja uma redução significativa do *stress* oxidativo formado. Os compostos fenólicos exercem os seus efeitos através das várias vias de sinalização como o NF-κB, MAPK, e PI3K/Akt tal como na inibição de vários reguladores importantes em fenómenos de inflamação como TNF-α, IL1-β e IL-6. (128)

No ano de 2022, foi realizado um estudo com o intuito de se obter um conhecimento mais realista sobre os efeitos anti-inflamatórios das antocianinas. Para esse estudo realizou-se uma digestão gastrointestinal *in vitro* de um extrato purificado de mirtilo e groselha preta com elevada concentração de antocianinas. Este estudo concluiu que as antocianinas conseguiram ter efeitos inibitórios na ativação da via inflamatória NF-κB e, conseqüentemente, conseguiram reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 8 (IL-8) e IL-6 em células Caco-2, células provenientes de linhagens do cancro do colon. (129)

Alguns compostos como as antocianinas podem também exercer a sua atividade anti-inflamatória devido a mecanismos de inibição da COX. Estudos comprovaram que o extrato e amora rico em antocianinas reduziu a produção de NO, PG2 e peroxidação lipídica. (130)

Vários outros estudos foram sendo realizados ao longo dos anos com biomarcadores individuais de forma a avaliar o efeito dos flavonóis na inflamação de doenças crónicas. De forma a avaliar a associação entre diferentes biomarcadores na inflamação, Cassdy *et al.*, em

2015 efetuaram um estudo para elucidar os mecanismos pelos quais os flavonóis ajudam a reduzir doenças crônicas derivadas da inflamação. O método usado baseou-se em usar medições únicas de proteína c reativa (PCR) plasmático enquanto que os biomarcadores biológicos foram medidos em amostras de sangue recolhidos em jejum. Os resultados a que chegaram foi que quanto maior a ingestão de flavonóis, menores eram as concentrações de citocinas e de biomarcadores de inflamação. Estudos futuros de dose-resposta devem ser realizados com base em biomarcadores de inflamação de forma a que consigamos avançar para métodos de diagnóstico mais eficazes no combate a doenças crônicas. (131)

Com estes dados, podemos deduzir que os compostos têm de facto benefícios comprovados no controlo da progressão de diversas doenças crônicas derivadas da inflamação. Existe uma necessidade extrema de haver investigações mais profundas de forma a que se consiga esclarecer melhor todos os efeitos terapêuticos destes compostos. (128)

3.10.3. Propriedades antimetabólicas dos compostos fenólicos

A síndrome metabólica é considerada atualmente como um dos distúrbios mais prevalentes na população humana. A prevalência da síndrome metabólica aumentou de 25,3% para 34,2% ao longo do tempo, com tendência a aumentar. A síndrome metabólica é caracterizada assim por um diagnóstico complexo que abrange diversas condições, como a hiperglicemia e a obesidade. (132)

A disfunção do tecido adiposo, a resistência à insulina e a inflamação crónica têm sido identificadas como os principais fatores de risco responsáveis pelo desenvolvimento da síndrome metabólica. Em condições fisiológicas normais, o aumento da glicose no sangue estimula as células beta do pâncreas a secretarem insulina, cuja função é de facilitar a captação da glicose pelos tecidos através de vários transportadores específicos. No entanto, em indivíduos que tenham adquirido resistência à insulina, os tecidos tendem a tornar-se menos sensíveis a esta hormona o que resulta em elevados níveis séricos de glicose. Esta disfunção pode comprometer o metabolismo da glicose o que pode levar à acumulação de gordura, a uma toxicidade cardíaca e a uma inflamação crónica. (133)

A gordura visceral constitui outro fator agravante frequentemente associado à síndrome metabólica. Nestes casos, verifica-se que existe uma maior libertação de ácidos gordos livres para o tecido adiposo, o que faz com que haja uma maior resistência à insulina. Quando os níveis dos ácidos gordos se encontram elevados, existe um aumento da glicogénese hepática

provocando uma inibição da captação de glicose pelos músculos esqueléticos e uma intensificação da síntese lipídica, mediada por proteínas cinases. (133)

Para além disso, as citocinas inflamatórias desempenham também um papel relevante na resistência à insulina pois inibem a via de sinalização da insulina ao atuarem nos músculos esqueléticos, no fígado e no tecido adiposo. Por exemplo, a citocina TNF- α tem a capacidade de inativar os recetores de insulina, promovendo assim a resistência à mesma. (133)

O desenvolvimento das doenças metabólicas está associado a vários fatores, incluindo o estilo de vida, a predisposição genética, os hábitos alimentares e o estado do microbioma intestinal. Tanto a inflamação como o *stress* oxidativo desempenham um papel determinante no aparecimento e na progressão deste tipo de doenças. Entre as doenças mais comuns associadas à síndrome metabólica destacam-se a hiperglicemia e a obesidade sendo que os compostos fenólicos têm vindo a destacar-se pelas suas propriedades benéficas na prevenção das doenças metabólicas. (132)

3.10.3.1. Hiperglicemia

A diabetes *mellitus* é definida como uma doença metabólica caracterizada por uma deficiência na captação da glicose resultando numa incapacidade do organismo em manter a homeostase da glicose. Segundo a OMS, a prevalência desta doença aumentou nas últimas três décadas e é responsável por cerca de 1,5 milhões de mortes por ano. A diabetes *mellitus* pode originar diversas complicações como a neuropatia diabética, a retinopatia e a doença renal sendo que esta divide-se em dois tipos: a diabetes *mellitus* tipo 1, caracterizada por uma ausência absoluta na secreção de insulina e a diabetes *mellitus* tipo 2, caracterizada por uma secreção insuficiente de insulina e resistência à sua ação. A diabetes *mellitus* tipo 2 é a forma mais prevalente atualmente, representando aproximadamente 96% dos casos diagnosticados. (93,134)

Hoje em dia, a diabetes *mellitus* é reconhecida como uma doença metabólica, devido ao aumento acentuado dos níveis de glicose no sangue podendo originar a hiperglicemia. Este aumento é estimulado pelas células beta pancreáticas que libertam a hormona insulina de uma forma continuada e excessiva. Com a persistência desta resposta, diversos processos patológicos podem ser desencadeados incluindo a glicação de proteínas e a auto-oxidação da glicose o que pode originar a formação de ROS, que a nível vascular e neurológico apresentam efeitos prejudiciais. (135, 136)

Um estudo conduzido por Ashafaq *et al.*, teve como objetivo avaliar a capacidade da hesperidina em inibir os efeitos provocados pelo *stress* oxidativo, um dos principais fatores envolvidos no desenvolvimento da diabetes *mellitus*. Este estudo utilizou cérebros de ratos induzidos à diabetes *mellitus* por administração de estreptozotocina e observou-se que os níveis de atividade das enzimas antioxidantes estavam reduzidos. Após o tratamento com hesperidina, verificou-se que existia uma diminuição da atividade da OX, responsável pela produção de ROS. (137)

Estudos mais recentes realizados por Kim *et al.*, analisaram os efeitos do chá matcha, rico em compostos fenólicos, em doenças metabólicas associadas à inflamação e os resultados indicaram que o consumo prolongado de matcha melhorou a tolerância à glicose. (Kim *et al.*, 2020)

As catequinas, compostos abundantes no chá verde e no chá oolong, demonstraram também a capacidade de aumentar a fosforilação oxidativa mitocondrial e de induzir a apoptose de células β , promovendo assim a secreção de insulina. Num ensaio conduzido por 12 semanas, foram registadas melhorias no peso corporal, perfil lipídico, redução da gordura corporal e na peroxidação lipídica. (138)

A apigenina também demonstrou capacidade de regular as vias da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), contribuindo para a captação da glicose, para a regulação do consumo de hidratos de carbono e para o aumento dos níveis de glicose em células musculares esqueléticas. Este composto mostrou efeitos benéficos na resistência à insulina, no metabolismo lipídico, na vasculopatia diabética e na função endotelial. (134)

Já o ácido cafeico revelou propriedades inibitórias sobre enzimas digestivas como a α -amilase e α -glicosidase e mostrou também que consegue interferir na atividade de GLUT-4 em adipócitos e em células β , assim como na glucoquinase em hepatócitos. (134)

Da mesma forma, o ácido rosmarínico demonstrou eficácia na melhoria da sensibilidade à insulina, através da regulação positiva do transportador GLUT-4 e da regulação negativa da fosfoenolpiruvato carboxiquinase. Verificou-se ainda que existiu uma redução nos níveis de glicose e de hemoglobina glicada. (134)

O composto fenólico que se tem revelado importante na proteção contra o *stress* oxidativo em células β pancreáticas, causado pelo H_2O_2 , é a quercetina. Estudos demonstraram que a administração de 400 mg de quercetina reduziu consideravelmente a hiperglicemia em indivíduos diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2. Já em doses superiores a 500 mg/dia,

estes apresentaram efeitos benéficos na redução da glicemia em doentes com distúrbios metabólicos. A ação antioxidante deste composto parece estar relacionada com a ativação da via Nrf2-ARE, que estimula enzimas como a catalase e a superóxido dismutase, protegendo desta forma contra danos celulares. (93)

Contudo, alguns estudos como o de Dhanya em 2022 não demonstraram alterações significativas nos níveis de hemoglobina glicosilada, na insulina sérica ou no perfil lipídico após a administração de quercetina o que pode indicar que os seus efeitos ainda não estão totalmente esclarecidos. No entanto, a fisetina mostrou resultados positivos em ratos diabéticos após administração de 10 mg/kg durante 30 dias, apresentando melhorias nos níveis de glicose sanguínea e de hemoglobina glicosilada. (139)

Por último, o kaempferol demonstrou efeitos benéficos na regulação do metabolismo da glicose, promovendo a atividade da hexoquinase no músculo esquelético e no fígado o que levou a uma redução da produção hepática de glicose. Além disso, melhorou a sensibilidade à insulina, suprimiu a gliconeogénese hepática e preveniu danos oxidativos nas células β -pancreáticas, promovendo assim a autofagia celular. Mostrou ainda uma capacidade de reduzir a inflamação e o *stress* oxidativo em células cardíacas e em células da retina. Estudos *in vitro* confirmaram que o kaempferol tende a promover a sobrevivência e a função secretora das células β , ajudando a prevenir a sua apoptose. (93, 134)

Contudo, os estudos dos compostos fenólicos no tratamento da diabetes *mellitus* ainda se encontram numa fase inicial. Sendo assim, são ainda necessárias mais investigações para clarificar todos os mecanismos de ação, otimizar as doses que sejam consideradas seguras bem como avaliar a segurança e eficácia destes compostos a longo prazo. (134)

3.10.3.2. Obesidade

Atualmente, mais de um terço da população mundial apresenta obesidade, um distúrbio metabólico caracterizado pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, resultando em peso superior ao que é recomendado. A obesidade está associada a diversos distúrbios metabólicos como a resistência à insulina, hipertrofia dos adipócitos e a doença hepática gordurosa não alcoólica. (132)

As principais causas da obesidade são multifatoriais que incluem elementos como epigenética, sedentarismo, ingestão calórica excessiva, genética, privação de sono, condições

socioeconômicas, *stress* psicossocial, exposição a desreguladores endócrinos e alterações no microbioma intestinal. (140)

A nível genético, a obesidade pode ser classificada em três categorias: monogênica (mutação ou deficiência num único gene), poligênica (presença simultânea de diversas variantes genéticas) e sindrômica (obesidade associada a síndromes de malformações congênitas). Já os outros fatores podem ser controlados pelo indivíduo, com a ajuda de intervenções terapêuticas e preventivas. (140)

A obesidade tem a capacidade de estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para o desenvolvimento de resistência à insulina e, conseqüentemente, da diabetes *mellitus* tipo 2. O tecido adiposo atua como um reservatório de energia e participa na homeostase da glicose. Contudo, quando ocorre uma hipertrofia celular pode levar à libertação excessiva de ácidos gordos livres o que induz à peroxidação lipídica, a uma lipotoxicidade, à inflamação e ao agravamento do quadro de obesidade. (132, 141)

O controle do peso corporal com base em um índice de massa corporal (IMC) adequado é fundamental. Os compostos fenólicos têm vindo a demonstrar-se como intervenientes importantes na prevenção e no tratamento da obesidade, atuando por meio da inibição da adipogénese, diferenciação dos adipócitos, aumento do gasto energético e regulação do metabolismo lipídico. (141)

Entre os compostos fenólicos de destaque estão as catequinas, a epigalato catequina 3-galato (EGCG), o resveratrol e a curcumina que demonstraram eficácia na redução da viabilidade e na diferenciação dos adipócitos. Frutas ricas em antocianidinas também mostraram efeitos favoráveis na inibição de citocinas inflamatórias, além de reduzirem o acúmulo de gordura e o ganho de peso corporal ao dificultarem a digestão de hidratos de carbono e dos lipídios. (141, 142)

Um estudo experimental utilizando ratos alimentados com uma dieta hiperlipídica suplementada com amoras ricas em antocianinas extraídas da amoreira (*Morus australis Poir*), mostrou que doses de 40 a 200 mg/kg durante 12 semanas tiveram efeitos positivos na redução significativa do ganho de peso corporal, num menor tamanho dos adipócitos e numa melhoria da resistência à insulina. (143)

Um dos chás mais amplamente estudado devido aos seus efeitos protetores contra a obesidade é o chá verde rico em catequinas. Uma concentração de 856,8 mg de EGCG por 12 semanas conseguiu reduzir os níveis de grelina, hormona que estimula o apetite, além de reduzir

peso corporal, o colesterol LDL e a circunferência da cintura em mulheres com sobrepeso. Compostos como a curcumina, a quercetina, o resveratrol, as isoflavonas, o ácido gálico e os flavonóides também tendem a estimular a termogênese ajudando na promoção de um maior gasto energético. (141, 143)

Outros compostos fenólicos como a quercetina, o piceatannol e os polifenóis da canela têm sido estudados pela sua capacidade em suprimir a adipogênese e reduzir a inflamação do tecido adiposo. A curcumina, o resveratrol, a EGCG e a genisteína demonstraram de igual modo a capacidade de induzir apoptose em adipócitos maduros e suprimir a proliferação de pré-adipócitos. (141, 143)

Estudos *in vitro* realizados com compostos como o ácido gálico, o ácido elágico e a quercetina indicaram uma atividade inibitória significativa sobre as enzimas digestivas, como a lipase (78%) e a α -amilase (81%), com concentrações de 250 $\mu\text{g/ml}$ reforçando desta maneira o seu papel importante no controle da obesidade. (142)

Apesar destes resultados terem sido descobertos, muitos mais estudos devem ser realizados para determinar qual a dose segura e eficaz desses compostos no contexto da obesidade, bem como para compreender de forma mais aprofundada os seus mecanismos moleculares de ação. (141)

3.10.4. Propriedades cardiovasculares dos compostos fenólicos

De acordo com a OMS, o termo doenças cardiovasculares é designado como um conjunto de distúrbios que afetam o coração e os vasos sanguíneos, sendo atualmente reconhecidas como a principal causa de morte a nível mundial. Entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento destas doenças incluem-se a idade avançada, a hipertensão arterial, o tabagismo, os hábitos alimentares inadequados, o sedentarismo, a ingestão excessiva de álcool e as doenças crónicas como a doença arterial coronária e a doença cerebrovascular o que pode originar eventos cardiovasculares graves, como o acidente vascular cerebral e o enfarte do miocárdio. (144, 145)

Contudo, as evidências científicas indicam que determinados compostos bioativos presentes na alimentação, nomeadamente os compostos fenólicos, podem exercer um efeito protetor sobre a saúde cardiovascular. (145)

3.10.4.1. Doença arterial coronária

A doença arterial coronária é caracterizada pelo acúmulo de placas ateroscleróticas no lúmen arterial levando a um comprometimento do fluxo sanguíneo no músculo cardíaco. Esta doença constitui a principal causa de mortalidade a nível mundial, representando cerca de 2,2% das doenças existentes a nível global e 32,7% de todas as doenças cardiovasculares. A doença arterial coronária tende a ser frequentemente assintomática, mas pode evoluir para manifestações clínicas graves como a isquemia miocárdica silenciosa e a síndrome coronária aguda. O seu principal mecanismo fisiopatológico está relacionado com o fornecimento inadequado de sangue e do oxigénio ao miocárdio em resultado de uma obstrução parcial ou total das artérias coronárias, devido ao acúmulo de placas ateroscleróticas. (146)

A etiologia desta doença é multifatorial e envolve vários fatores de risco como a hipertensão arterial, o tabagismo, a obesidade, a dislipidemia, o sexo, a idade, a predisposição genética e o histórico familiar. Indivíduos do sexo masculino apresentam maior predisposição ao desenvolvimento da doença em comparação com o sexo feminino. Além disso, níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL) estão associados a um maior risco cardiovascular, enquanto que níveis elevados de lipoproteína de alta densidade (HDL) exercem um efeito protetor. A aterosclerose coronária, com a subsequente formação de placas ateroscleróticas, constitui o elemento patológico fundamental desta condição. (146)

A aterosclerose é assim considerada uma doença inflamatória crónica que afeta as artérias, caracterizada pela acumulação de lípidos na parede arterial. Apesar de ser frequentemente assintomática, representa aproximadamente 50% das causas de morte associadas a doenças cardiovasculares. O processo aterosclerótico desenvolve-se de forma gradual iniciando-se com lesões endoteliais provocadas pela deposição lipídica que resultam numa resposta inflamatória persistente. As primeiras manifestações incluem estrias de gordura na camada íntima arterial que podem evoluir para a formação de placas fibrosas, originando ateromas que contribuem para a oclusão de vasos coronários. (34)

A progressão da aterosclerose envolve diversos mecanismos moleculares através de várias fases tais como a lesão endotelial inicial, a inflamação, a formação de células espumosas, o desenvolvimento de placas fibrosas, as lesões avançadas e a trombose. Os fatores de risco para esta doença relacionam-se tanto com o estilo de vida, uma alimentação desequilibrada, o tabagismo e principalmente o sedentarismo, quanto com fatores genéticos como a idade, o sexo e o histórico familiar. A composição corporal, especialmente no que toca à gordura visceral,

está relacionada com o desenvolvimento de obesidade abdominal que tende a agravar o risco aterosclerótico. (147, 148)

A literatura científica tem vindo a destacar o papel das dietas ricas em nutrientes bioativos como a dieta mediterrânica para a prevenção da aterosclerose. Esta dieta rica em compostos fenólicos tem demonstrado vários efeitos benéficos na saúde cardiovascular. A ingestão diária de 455 mg de catequinas, em combinação com quatro chávenas de chá verde, revelou-se assim eficaz na redução de fatores pró-inflamatórios associados à aterosclerose. (148)

Exemplos disso temos o resveratrol que conseguiu inibir a via mTORC1, uma via envolvida em processos fisiológicos fundamentais, contribuindo desta forma para a redução da proliferação de células musculares lisas, da disfunção endotelial e do *stress* oxidativo. Este composto também mostrou efeitos antioxidantes ao inibir a produção de ROS associadas à NADPH oxidase. Estudos realizados em modelos animais revelaram ainda que os compostos fenólicos tendem a promover o aumento do HDL, a redução do colesterol total e a diminuição da peroxidação lipídica. (148, 149)

Num estudo conduzido por Flammer *et al.*, indivíduos foram divididos em dois grupos: um grupo controlo e outro que consumiu 40 g de chocolate negro rico em catequina (0,27 mg/g) e epicatequina (0,9 mg/g). As angiografias realizadas duas horas antes e após a ingestão mostraram um aumento significativo no diâmetro das artérias coronárias. No entanto, este estudo apresentou limitações nomeadamente devido à falta de dados sobre os efeitos a longo prazo. (150)

Vários estudos *in vitro* e *in vivo* têm investigado os efeitos dos compostos fenólicos do cacau concluindo que dietas com 0,5% a 10% de cacau em pó, ou 600 mg/kg/dia de extrato de cacau, reduzem os níveis de LDL e triglicéridos ao mesmo tempo que podem aumentar o HDL. Contudo, alguns estudos demonstram apenas alterações no colesterol total e LDL sem efeitos sobre o HDL, o que pode ser atribuído às diferenças no perfil lipídico basal dos indivíduos, ao tipo de cacau, à concentração de cacau utilizado bem como à duração dos estudos. (151)

No que toca às isoflavonas, estas têm sido alvo de diversas investigações quanto ao seu impacto cardiovascular. Um estudo realizado por Perna *et al.*, com 1307 mulheres na menopausa e pós-menopausa revelou reduções significativas nos níveis plasmáticos de colesterol total, triglicéridos e marcadores de *stress* oxidativo. Um estudo adicional realizado em 2017 indicou que a proteína de soja contribui para a redução dos níveis de colesterol total, LDL e triglicéridos para além de promover o aumento do HDL. No entanto, outros estudos

como o de Laudani *et al.*, realizado com 89 indivíduos hipercolesterolémicos não foi observado diferenças significativas na pressão arterial após 24 semanas de consumo diário de 30 g de proteína de soja. (85, 152)

Apesar das inconsistências demonstradas nos resultados, com base nos dados disponíveis, existe de facto benefícios associados à ingestão de alimentos ricos em compostos fenólicos nomeadamente em isoflavonas, como a soja. Ainda assim, existe uma necessidade de serem realizados mais estudos que explorem diferentes populações e diferentes contextos clínicos para aprofundar e compreender melhor os seus efeitos. (88)

No que diz respeito às antocianinas, estudos em modelos animais deficientes em apolipoproteína E mostraram que as suplementações com extratos de mirtilo ricos nestes compostos resultaram numa redução dos níveis de colesterol total, embora sem impacto significativo nos triglicédeos, HDL, LDL ou na capacidade antioxidante plasmática. Um estudo *in vivo* conduzido por Alvarez-Suarez *et al.*, com consumo diário de 500 g de morangos durante 30 dias revelou melhorias no perfil lipídico, na função plaquetária e nos marcadores antioxidantes. Após a interrupção do consumo deste composto, os valores regressaram aos níveis basais sugerindo assim um efeito benéfico embora este seja dependente do consumo contínuo deste composto. (154, 155)

Outros estudos recentes destacam o papel das polimetoxiflavonas (PMFs) na modulação de processos inflamatórios associados à aterosclerose. A nobiletina, um composto pertencente a esta classe, demonstrou uma capacidade de suprimir a ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B) bem como das vias de sinalização da proteína cinase ativada por mitógenos (MAPK) e da cinase regulada por sinal extracelular (ERK), levando a uma inibição da inflamação vascular induzida pelo n-óxido de trimetilamina (TMAO). Para além disso, outros compostos da mesma família demonstraram uma eficácia na diminuição da inflamação vascular provocada pela L-carnitina através da redução da expressão de moléculas de adesão e de mediadores inflamatórios como a VCAM-1, o TNF- α e a E-selectina. (148)

Por fim, a quercetina demonstrou capacidade de inibir citocinas pró-inflamatórias como IL-6, a interleucina 1 β (IL-1 β), a proteína quimiotática de monócitos -1 (MCP-1) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) através da modulação da via de sinalização AKT/mTOR/SREBP1. Esta ação levou à redução da lipogénese, do *stress* oxidativo e da hipertrofia miocárdica. Outros estudos mostraram que a inclusão de 1,5 g/kg de quercetina na dieta reduziu significativamente a hipertrofia miocárdica. Um ensaio clínico com 41 pacientes

hipertensos demonstrou que a administração de 730 mg/dia de quercetina durante 28 dias resultou na redução significativa da pressão arterial. (44, 155, 156)

No futuro, é essencial identificar novos biomarcadores fiáveis que permitam elucidar com maior precisão as ações biológicas que são relevantes no desenvolvimento e prevenção da doença arterial coronária e da aterosclerose, contribuindo assim para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. (148)

3.10.4.2. Doença Cerebrovascular

A doença cerebrovascular mais prevalente é o acidente vascular cerebral (AVC), que se define como uma interrupção aguda do fornecimento de oxigénio ou da integridade nos vasos sanguíneos cerebrais. Estima-se que cerca de 85% dos AVCs sejam isquémicos, resultantes da oclusão de uma artéria cerebral, enquanto que os restantes 15% correspondem a AVCs hemorrágicos geralmente provocados pela rutura de vasos sanguíneos. Atualmente, o AVC representa a principal causa de incapacidade detetada em adultos a nível mundial. (157)

Entre os principais fatores de risco associados destacam-se a hipertensão arterial, considerada o mais relevante para o AVC isquémico bem como a diabetes *mellitus*, o tabagismo, a obesidade, a fibrilação auricular e o uso de substâncias psicoativas. Do ponto de vista fisiopatológico, a isquemia cerebral compromete a produção de ATP levando à falência da bomba de sódio-potássio ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$) e à consequente disfunção do metabolismo aeróbico. Esta disfunção pode originar uma despolarização nas membranas celulares permitindo o influxo excessivo de cálcio para o interior das células, promovendo desta forma o acúmulo de ácido láctico, de acidose metabólica e a formação de radicais livres. (157)

Como resultado, verifica-se a morte celular neuronal e um aumento da libertação de glutamato o que pode desencadear uma cascata excitotóxica caracterizada pela ativação descontrolada de vias bioquímicas, com tendência a agravar a lesão tecidual. (157)

A ingestão regular de dietas ricas em compostos fenólicos tem demonstrado efeitos benéficos sobre a função endotelial e a redução da pressão arterial, sendo considerada uma abordagem nutricional complementar no tratamento da hipertensão. Estudos indicam que o consumo de compostos fenólicos presentes em alimentos como o chocolate amargo, a maçã vermelha desidratada e o chá verde podem potenciar os efeitos de fármacos anti-hipertensivos, contribuindo para a redução da pressão arterial em indivíduos considerados hipertensos. (158)

A catequina administrada numa dosagem de 245 mg durante três semanas, também demonstrou eficácia na redução da hipertensão em mulheres consideradas hipertensas, devido a uma diminuição da produção de ROS e da supressão da atividade da enzima NADPH oxidase. De forma semelhante, a hesperidina quando administrada em concentrações entre 690 e 1200 mg/L, promoveu uma diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica bem como a melhorias na função endotelial, no *stress* oxidativo e na resposta inflamatória. (158)

Além disso, outros compostos fenólicos como catequinas (12,1 mg/dose), as teaflavinas (5 mg/dose) e o ácido gálico (4,5 mg/dose) presentes no chá preto, demonstraram aumento da dilatação mediada por fluxo (FMD) devido à elevação dos níveis de células angiogénicas circulantes, responsáveis pela manutenção e reparação do endotélio. (158)

Outros compostos, como o ácido clorogénico, o ácido 3,5-di-cafeoilquínico, a apigenina-7-O-glicosídeo, a luteolina-7- β -glicosídeo e o ácido 4,5-di-cafeoilquínico demonstraram capacidade em reduzir a pressão arterial e os níveis séricos de ácidos gordos livres no miocárdio para além de terem a capacidade de modular a expressão de proteínas envolvidas no metabolismo energético. (158)

Desta forma, as propriedades hipotensoras dos ácidos fenólicos têm sido atribuídas a múltiplos mecanismos de ação. Entre os mais importantes destaca-se o efeito vasodilatador mediado pelo óxido nítrico (NO) que promove o relaxamento do músculo liso vascular, facilitando na redução da pressão arterial. Estes compostos tendem a exercer uma ação antioxidante o que contribui para a atenuação do *stress* oxidativo devido ao facto de conseguirem reduzir a produção do superóxido dependente da NADPH oxidase, uma das principais fontes de formação de ROS no sistema vascular. (159)

Outro mecanismo importante envolve a modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), nomeadamente através da inibição da atividade da enzima conversora da angiotensina (ECA), o que resulta numa menor produção de angiotensina II, um potente vasoconstritor, e conseqüentemente, numa redução da resistência vascular periférica. (159)

A baicalina, outro composto fenólico, tem vindo a ser estudada pelo seu potencial anti-inflamatório em modelos animais de hipertensão pulmonar. Quando administrada numa dose única de 100 mg/kg em ratos, conseguiu reduzir a expressão do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6), ICAM-1, da endotelina-1, do fator de transcrição NF- κ B e do TGF- β 1, ao mesmo tempo que conseguiu aumentar a expressão do seu inibidor. Esta modulação inflamatória resultou na redução da espessura ventricular direita,

da pressão sistólica ventricular direita, da estenose luminal das artérias pulmonares e da fibrose pulmonar. Os mecanismos observados envolvem assim a via TNF- α /BMP e uma regulação negativa da transição endotelial-mesenquimal. (158)

Apesar destes resultados serem considerados favoráveis, são necessários mais estudos para elucidar com maior precisão os efeitos dos compostos fenólicos em doenças hipertensivas e na validação dos seus efeitos anti-hipertensivos em humanos. (158)

3.10.5. Propriedades anticancerígenas dos compostos fenólicos

O cancro é considerado uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado de células malignas, as quais proliferam de forma autónoma e que podem originar tumores capazes de invadir tecidos e órgãos adjacentes. Este tipo de processo, designado por metástase, constitui uma das principais causas de mortalidade associada a esta doença. A ativação de oncogenes e/ou a inativação de genes supressores de tumor está na origem da desregulação dos mecanismos de apoptose, permitindo desta forma que haja sobrevivência de células anómalas que, em condições normais, seriam eliminadas. As causas principais associadas ao surgimento de tumores são multifatoriais destacando-se a exposição a agentes nocivos como radiações ionizantes, produtos químicos carcinogénicos, aflatoxinas, vírus oncogénicos, consumo de tabaco e poluição ambiental. (160)

Geralmente, as células cancerígenas apresentam anormalidades nos vários mecanismos de ação que regulam a proliferação, a diferenciação e a sobrevivência celular, sendo que este processo ocorre em três etapas: iniciação, promoção e propagação. A fase de iniciação corresponde à ocorrência de alterações genéticas no DNA, resultantes de eventos espontâneos ou da exposição a agentes mutagénicos. No entanto, quando estas alterações não são eficazmente reparadas, podem dar origem a mutações. Nesta fase, as células iniciadas podem entrar num estado de divisão celular permanente contribuindo para que haja acumulação de mutações incompatíveis com a viabilidade celular ou sofrer uma proliferação de forma desregulada. (161, 162)

A fase de promoção ocorre na presença de agentes promotores, como substâncias ambientais ou hormonas sexuais que tendem a estimular apenas as células previamente iniciadas. É importante salientar que estas substâncias não induzem carcinogénese em células normais, mas apenas potenciam o desenvolvimento e o crescimento das células que já se encontram alteradas geneticamente. (161)

A última etapa, a fase de propagação, representa a etapa irreversível da carcinogénese. Nesta fase, as células tumorais adquirem uma capacidade de invasão tecidual e disseminação sistémica, através do sistema linfático ou da circulação sanguínea podendo dar origem a carcinomas (epiteliais) ou sarcomas (mesenquimatosos), respetivamente. (161)

Atualmente, as evidências científicas que existem sugerem que a alimentação desempenha um papel protetor contra o cancro. Vários estudos apontam para os efeitos benéficos dos compostos fenólicos presentes em alimentos de origem vegetal, com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antiproliferativas. Os compostos fenólicos têm sido associados a uma redução do risco e da mortalidade por doenças crónicas, incluindo o cancro. (163, 164)

3.10.5.1. Cancro da Mama

Atualmente, o cancro da mama representa a segunda principal causa de morte entre mulheres a nível global. No ano de 2022, foram diagnosticados cerca de 2,3 milhões de novos casos. Estima-se que 10 a 15% dos cancros da mama tenham origem hereditária, sendo que os restantes casos estão associados a fatores como a idade, exposição a radiações, terapias hormonais e estilo de vida, onde se incluem os hábitos alimentares. (164, 165)

Nas últimas décadas, vários estudos demonstraram os efeitos benéficos de dietas ricas em compostos fenólicos nomeadamente na redução do crescimento tumoral, na inibição da proliferação celular, na diminuição do potencial metastático e no aumento do período de latência tumoral. As isoflavonas e as lignanas destacam-se entre os compostos fenólicos mais estudados. Cerca de 2/3 dos estudos com soja foram sendo realizados em populações asiáticas cujo consumo diário de alimentos ricos em soja é bastante elevado. Nestas populações, observou-se um efeito protetor contra o cancro da mama principalmente com uma ingestão diária de isoflavonas superior a 15 mg/dia. (143, 164, 165, 166)

Dado que a menopausa é um fator de risco para o desenvolvimento do cancro da mama, os estudos fizeram a distinção entre mulheres em pré-menopausa e pós-menopausa permitindo desta forma obter dados mais precisos. Verificou-se que as mulheres que consumiam menos de 15 mg/dia de isoflavonas, a prevalência de cancro foi semelhante (77,3% e 77,5%, respetivamente), enquanto nas mulheres que consumiam mais de 15 mg/dia, a incidência foi consideravelmente inferior (22,7%). (85, 164)

Contudo, estudos com mulheres com mais de 50 anos apresentaram resultados contraditórios quanto à influência do consumo de soja em tumores com recetores de estrogénio (ER). Foi observada uma associação benéfica em pacientes com tumores ER-negativo, enquanto que em tumores ER-positivo os benefícios não foram tão evidentes. (143, 164)

Dado a esta variabilidade, os investigadores têm explorado outras abordagens alternativas baseadas na combinação de vários compostos fenólicos. Combinações como quercetina-resveratrol-genisteína, curcumina-epigallocatequina-3-galato e curcumina-resveratrol demonstraram uma redução significativa do crescimento do tumor através da indução de apoptose, inibição da angiogénese e da paragem da proliferação celular. (165)

O resveratrol, para além de ser um composto antioxidante, demonstrou também uma capacidade para inibir a peroxidação lipídica, reduzir danos no DNA e inibir algumas enzimas pró-inflamatórias (5-LOX e COX-2). Outros compostos como a naringenina mostraram ser eficazes na modulação da expressão genética e na sinalização de citocinas (ex.: MCP-1, IL-6). (165)

A EGCG também tem sido amplamente estudada pela sua capacidade em induzir apoptose, modular a autofagia celular e interferir nas diferentes fases de iniciação, promoção e progressão tumoral. A EGCG atua promovendo a paragem do ciclo celular, suprimindo a angiogénese e metástase e modulando as vias de transdução de sinal celular. (142, 167)

Os possíveis mecanismos que podem estar associados a esta interação passam por uma possível supressão das etapas finais cancerígenas, como a angiogénese e a metástase tal como a indução da apoptose e a paragem do crescimento celular ao ser alterado a expressão das proteínas que regulam o ciclo celular. Além disso, também foi demonstrado em estudos realizados em células *in vitro* que o epigallocatequina-3-galato apresenta uma ação benéfica em modular as vias de transdução de sinal, bloqueando assim a carcinogénese. (168)

As antocianinas, embora sejam menos estudadas *in vivo* devido a limitações de biodisponibilidade, também revelaram propriedades anticancerígenas *in vitro*. Um estudo realizado com extrato de arroz preto enriquecido em antocianinas demonstrou uma redução do crescimento de células cancerígenas da mama e uma supressão da angiogénese, processo crucial na transição de lesões benignas para lesões malignas. (91)

Outros flavonóis importantes como a miricetina destacaram-se pelos seus efeitos apoptóticos em células MCF-7. Um estudo realizado por Jiao *et al.*, concluiu que doses de 40-80 μM tiveram a capacidade de induzir uma redução significativa da viabilidade celular, de

forma dependente da dose e do tempo de exposição. A esculetina e a miricetina também demonstraram a capacidade de induzir a paragem do ciclo celular na fase G2/M em células de cancro da mama. É essencial promover estudos adicionais com base na caracterização quantitativa e qualitativa dos metabolitos fenólicos que efetivamente conseguem atingir o tecido mamário, para uma melhor compreensão da sua atividade biológica *in vivo*. (91, 142, 169, 170)

3.10.5.2. Cancro Endometrial

O cancro endometrial é atualmente considerado um dos tumores ginecológicos que apresenta mais incidência afetando cerca de 6% do sexo feminino. Em 2020, foram diagnosticados aproximadamente 417.336 humanos sendo que esta doença se desenvolve a partir do revestimento epitelial interno do útero. O cancro endometrial pode ser classificado em dois tipos principais: o tipo I, associado à estimulação estrogénica e com prognóstico mais favorável, e o tipo II, que não apresenta associação hormonal evidente e geralmente possui um prognóstico mais reservado. Entre os principais fatores de risco estão a menarca precoce, a menopausa tardia, a idade avançada, a obesidade, a diabetes *mellitus* e o uso prolongado de fármacos como o tamoxifeno. (171, 172)

Neste contexto, os compostos fenólicos nomeadamente as isoflavonas, têm sido alvo de investigação devido ao seu potencial mecanismo antioxidante, antiproliferativo e anti-angiogénico. As isoflavonas conseguem interagir com recetores de estrogénio (ER), ER- α e ER- β , especialmente com o subtipo ER- β podendo atuar como agonistas ou antagonistas da hormona estrogénio. Estudos epidemiológicos indicam uma redução de até 19% no risco de cancro endometrial associada ao consumo de isoflavonas, particularmente em mulheres asiáticas, embora alguns trabalhos relatem resultados contraditórios quanto à sua eficácia preventiva. (85, 171)

Em mulheres no estado de pré-menopausa, as isoflavonas têm demonstrado um efeito inibitório na presença de níveis elevados de estrogénios, conduzindo à diminuição da hormona luteinizante (LH) e hormona folículo-estimulante (FSH). Por outro lado, em mulheres no estado de pós-menopausa, observou-se um efeito estimulante apenas em ambientes de baixos níveis de estrogénio. Segundo Ollberding *et al.*, o consumo elevado de isoflavonas totais, em particular a daidzeína e a genisteína, está associado a um menor risco de desenvolvimento de cancro endometrial nesta faixa etária. (171, 173)

Entre outros compostos fenólicos de interesse, destaca-se o pterostilbeno, um estilbeno que apresenta propriedades antiproliferativas e pró-apoptóticas. Este composto, demonstrou reduzir a expressão de proteínas antiapoptóticas nas células BCL-2 e nas células Bcl-xL, bem como inibir reguladores do ciclo celular (ciclina D1, ciclina B1 e a quinase 4 dependente de ciclina (CDK4)). Quando combinado com o acetato de megestrol, o pterostilbeno suprimiu a ativação das vias STAT-3 e ERK1/2, vias fundamentais para a sobrevivência celular em tumores de origem endometrial. (174)

A curcumina, por sua vez, apresentou resultados benéficos na indução de apoptose, inibição da proliferação celular e modulação de vias inflamatórias nomeadamente através da inibição de NF-kB, caspase-3 e MMP-9. Também foi observada uma paragem do ciclo celular na fase G0/G1, associada à modulação das citocinas inflamatórias como a TNF- α , IL-6 e IL-10. O consumo deste composto promoveu ainda a fosforilação de STAT-3, resultando numa redução da expressão de IL-6 o que contribuiu para a redução da viabilidade celular tumoral. (175)

O kaempferol revelou efeitos promissores em células de cancro endometrial, ao induzir a apoptose e inibição do crescimento celular. Este efeito ocorreu através de uma regulação negativa do gene BCL-2 e de uma regulação positiva do gene Bax, envolvidas na via de sinalização mTOR/PI3K/AKT. Desta forma, esta interação promoveu a paragem do ciclo celular na fase S e a interrupção no checkpoint G2/M, suprimindo assim a progressão tumoral. (170)

Com base nos estudos realizados até ao momento, tem-se verificado que o consumo de alimentos ricos em compostos fenólicos apresenta efeitos quimiopreventivos relacionados com o cancro endometrial. Futuramente, estes compostos poderão vir a ser benéficos na prevenção e no tratamento. No entanto, a sua aplicação clínica precisa ainda de uma investigação mais aprofundada e rigorosa. (170)

3.10.5.3. Cancro da Próstata

O cancro da próstata é a segunda neoplasia maligna mais prevalente entre o sexo masculino apresentando uma incidência estimada de 1 em cada 6 indivíduos e uma taxa de mortalidade de aproximadamente 33 por cada 1000 homens por ano. Os principais fatores de risco incluem a idade avançada, hábitos tabágicos, dieta desequilibrada, sedentarismo e fatores genéticos. (176, 177)

Embora o antígeno específico da próstata (PSA) seja amplamente utilizado como marcador tumoral, diversos estudos não demonstraram alterações significativas nos seus níveis associadas ao consumo de compostos fenólicos. Um estudo publicado em 2020 com o objetivo de avaliar um grupo de homens com idades entre os 40 e os 59 anos, revelou que o consumo de produtos de soja, como exemplo o tofu e o leite de soja, ricos em isoflavonas (genisteína e daidzeína), esteve associado a um ligeiro aumento da incidência de cancro da próstata, respetivamente de 1,51% e 1,80%. (178, 179)

Por outro lado, uma meta-análise conduzida por Zhang *et al.*, em 2017, relatou que o consumo de isoflavonas poderia estar relacionado com uma diminuição do risco de cancro da próstata, particularmente devido aos compostos como a daidzeína e a genisteína. No entanto, os resultados são inconclusivos e por vezes contraditórios pelo que são necessárias mais investigações para esclarecer o verdadeiro papel benéfico destes compostos. (178)

Outros compostos fenólicos importantes como os metabolitos do elagitanino revelaram atividade antiproliferativa em células prostáticas, inibindo assim a progressão do ciclo celular na fase G2/M e suprimindo o complexo regulador B1/cdc2, fundamental para a mitose. (176)

De acordo com diversos estudos, o consumo regular de chá verde tem sido associado a um menor risco de desenvolvimento de cancro da próstata. Um estudo clínico demonstrou que, após a administração de chá verde a um indivíduo com diagnóstico de cancro da próstata, fez com que houvesse uma redução nos biomarcadores IGF-1, IGFBP-3 e VEGF, associados a mau prognóstico deste tipo de cancro. (167)

A quercetina também tem demonstrado atividade citotóxica e antiproliferativa. Erdogan *et al.*, relatou que uma dose de 40 μM de quercetina, conseguiu induzir paragem do ciclo celular na fase G1 enquanto que em doses de 100 e 150 μM , a quercetina suprimiu a proliferação celular em linhas de adenocarcinoma prostático em 83% e 64,17%, respetivamente. (168)

As catequinas, particularmente a EGCG, demonstraram efeitos semelhantes. Doses de 20, 40 e 80 μM induziram paragem do ciclo celular em G0/G1 e promoveram a apoptose. Estudos em modelo animal confirmaram que a administração oral de EGCG (0,06% na água potável durante 28 semanas) levou a uma redução significativa da proliferação celular tumoral e aumento da apoptose, juntamente com a supressão de citocinas pró-inflamatórias. (167, 181)

A curcumina também demonstrou propriedades anticancerígenas ao promover a apoptose celular, inibição da angiogénese, da migração e invasão celular e também ao regular negativamente fatores como NF-kB, ciclina D1, VEGF, BCL-2 e Bcl-xL. O ácido elágico

demonstrou induzir a apoptose e o resveratrol promoveu a paragem do ciclo celular na fase G1, inibindo assim a CDKs 2 e CDKs 4. (181)

Por fim, as proantocianidinas mostraram efeito inibitório sobre CDKs e ciclinas, além de ativarem os supressores tumorais p21 e p27, resultando numa maior diferenciação celular pela ativação da via MAPK p44/42. No entanto, devido à escassez de estudos, é essencial que exista algum cuidado na atribuição de benefícios definitivos à prevenção e tratamento do cancro da próstata devido ao consumo de compostos fenólicos. (178,181)

3.10.5.4. Cancro Colorretal

O cancro colorretal é atualmente o terceiro tipo de cancro mais prevalente a nível mundial e um dos carcinomas mais comuns nos países ocidentais. Estudos epidemiológicos realizados apontam para uma redução de cerca de 23% no risco de desenvolvimento desta doença, sendo este efeito mais significativo no sexo feminino. Os principais fatores de risco incluem a idade avançada e as mutações genéticas hereditárias. A progressão desta doença ocorre geralmente através de um acúmulo gradual de mutações o que pode transformar um adenoma num adenocarcinoma colorretal. (179, 182)

Segundo a investigação de Samhita *et al.*, a baicaleína demonstrou a capacidade de suprimir tumores colorretais em modelos animais, ao induzir apoptose celular e inibição da proliferação, migração e invasão tumoral. Este composto também provocou uma redução nos níveis de citocinas inflamatórias como a IL-1, a interleucina 2 β (IL-2), a interleucina 6 (IL-6), G-CSF e o fator estimulador de colónias de macrófagos (M-CSF). No que toca à catequina, esta demonstrou uma atividade anti-inflamatória ao reduzir a expressão de iNOS e COX-2, sendo considerados importantes mediadores pró-inflamatórios. (183)

Entre outros compostos fenólicos com ação antitumoral, destaca-se o hidroxitirosol que tende a induzir apoptose em células cancerígenas do cólon através da destabilização do estado redox celular e da modulação da via PI3K/Akt. Este composto também inibe a fosforilação de ERK1/2 levando à redução da ciclina D1 e consequente bloqueio do ciclo celular na fase G1, em linhas celulares como Caco-2 e HT-29. Por sua vez, o tirosol demonstrou efeitos anti-inflamatórios ao reduzir a produção de IL-8 em células de adenocarcinoma do cólon. (184)

Vários outros estudos foram sendo realizados ao longo do tempo com o intuito de avaliar os efeitos destes compostos na saúde humana. Compostos como o ácido cafeico e o ácido

clorogênico revelaram atividade antiproliferativa dependente da dose e do tempo de exposição em linhagens celulares de cancro colorretal. (185)

A luteolina, por exemplo, destaca-se pela sua capacidade de inibir a carcinogênese por meio da ativação da via Nrf2/ARE e da expressão de desmetilases que conseguem interagir com a proteína p53 e bloquear o ciclo celular na fase G2/M, promovendo assim a apoptose celular. (184)

Vários outros compostos fenólicos têm revelado efeitos benéficos nas diferentes etapas da carcinogênese colorretal incluindo o crescimento tumoral, a proliferação, a invasão, a migração, a angiogênese, a apoptose e a morte celular por autofagia. Estes efeitos benéficos estão interligados à regulação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, vias de *stress* oxidativo e mecanismos de sinalização celular. (183)

As antocianidinas são também relevantes, cujo papel interveniente no cancro do cólon deve-se a uma regulação negativa de várias vias de sinalização como NF-kB, MAPK, JNK - STAT. A delfidina e a cianidina apresentaram uma atividade citotóxica em linhagens celulares provenientes do cancro do colon e um aumento da expressão da p53, ao contrário de compostos como a malvidina e a pelargonidina que não apresentaram efeitos antitumorais significativos. (182)

A quercetina exerce a sua ação antitumoral através da inibição de NF-kB, da indução da apoptose, da paragem do ciclo celular e da supressão da COX-2. Este composto também regula diversas vias de sinalização como a NF-kB, PI3K, MAPK e Akt. Já a EGCG apresentou efeitos protetores ao atuar como neutralizador de ROS e inibidor das vias Akt e NF-kB, promovendo assim a redução da COX-2. (182)

Apesar dos resultados promissores, mais estudos são necessários para compreender totalmente o papel dos compostos fenólicos tanto no metabolismo como na prevenção do cancro colorretal, o que poderá no futuro ser bastante interessante na adoção de novas estratégias terapêuticas e preventivas. (182)

3.10.5.5. Cancro Gástrico

De acordo com os dados do GLOBOCAN 2020, o cancro gástrico constitui a quarta principal causa de morte por cancro a nível mundial, sendo responsável por cerca de 7,7% de todas as mortes relacionadas com cancro. Diversos fatores têm contribuído para o desenvolvimento desta neoplasia entre os quais se destacam a predisposição genética, a dieta,

toxinas alimentares, estilo de vida e as infecções bacterianas com especial destaque para a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Este tipo de cancro apresenta maior incidência na população asiática, representando cerca de 75% dos novos casos globais. Trata-se de um dos tumores mais letais, com uma taxa de sobrevivência média de apenas 5%. (186, 187)

Entre os compostos fenólicos estudados com potencial terapêutico, a curcumina tem demonstrado capacidade de induzir apoptose celular e inibir a proliferação de células SGC-7901 (linhagem do cancro gástrico). Estes efeitos devem-se sobretudo à regulação negativa da expressão de proteínas como a BCL-2, a CDK4 e a ciclina D1 bem como à modulação das vias de sinalização PI3K e p53 associadas à proliferação, autofagia e apoptose celular. Outro composto como a pectolina rigenina tem a capacidade de promover a autofagia e a apoptose durante a fase G2/M do ciclo celular através da inibição das vias PI3K, Akt e mTOR. Este mecanismo de ação em processos de morte celular programada e regulação do ciclo celular, torna este composto bastante interessante no tratamento do cancro gástrico. (188)

A catequina, por sua vez, demonstrou ser eficaz na indução de apoptose e na inibição do ciclo celular nas células SGC-7901 e MGC-803. Através de ensaios laboratoriais utilizando diferentes concentrações de catequina (0 a 400 $\mu\text{mol/l}$) durante 24 horas, observou-se um efeito inibitório dependente da dose relativamente ao crescimento celular. Foi ainda possível demonstrar que a via de sinalização PI3K/Akt estava diretamente envolvida neste processo dado que a aplicação de um antagonista específico (1,5-diCQA) reduziu substancialmente o efeito da catequina na apoptose celular. O resveratrol também demonstrou potencial anti-metastático ao inibir a via Raf/MAPK cuja ativação foi induzida pela IL-6, uma citocina envolvida na progressão tumoral gástrica. (188, 189)

Estudos observacionais revelaram que mulheres com idade fértil prolongada ou submetidas as terapias hormonais de substituição podem de facto apresentar um risco reduzido no desenvolvimento de cancro gástrico, embora este benefício ainda não tenha sido observado na população masculina. Em contraste, alimentos de soja fermentada foram associados a um risco aumentado de cancro gástrico, possivelmente devido ao elevado teor de sal, ao contrário dos alimentos de soja não fermentados. (190)

Outros compostos fenólicos como o ácido elágico e o ácido gálico demonstraram alguns efeitos gastroprotetores, particularmente na prevenção de úlceras gástricas devido à redução de mediadores inflamatórios como o TNF- α e as interleucinas. (96)

No entanto, é importante salientar que os resultados dos estudos nem sempre são consistentes. As variações que podem existir na dosagem experimental, muitas vezes superiores às obtidas através de um consumo alimentar habitual podem limitar a extrapolação dos efeitos para a componente clínica. Assim, é crucial que mais estudos se concentrem em modelos pré-clínicos com o objetivo de tentarem aprofundar os mecanismos moleculares subjacentes à ação destes compostos fenólicos de forma a obter benefícios terapêuticos. (188,191)

3.10.5.6. Cancro Hepatocelular

O carcinoma hepatocelular (CHC) é atualmente considerado um dos cinco tipos de cancro com maior taxa de mortalidade, sendo responsável por 8,3% das mortes por cancro a nível mundial. Destaca-se assim como a segunda principal causa de morte por cancro em homens. Fatores de risco como o metabolismo da glicose, o desequilíbrio da microbiota intestinal e o metabolismo lipídico desempenham papéis importantes no desenvolvimento deste tipo de doença. Os principais fatores de risco incluem infeção por hepatite B e C, consumo excessivo de álcool, doença hepática gordurosa não alcoólica, diabetes *mellitus* e exposição a aflatoxinas. (188, 192)

Um estudo com linhagens celulares Hep3B investigou o efeito antitumoral sinérgico entre o EGCG e a doxorubicina (DOX), revelando que esta combinação conseguiu aumentar em 50% a apoptose celular e reduzir o crescimento tumoral em cerca de 25%, evidenciando assim um mecanismo associado à autofagia induzida. (193)

Outros compostos fenólicos que se destacam é o ácido cafeico, o ácido clorogênico e o ácido cinâmico. O ácido cafeico apresenta propriedades interessantes ao interferir no metabolismo da glicose devido a uma neutralização dos produtos finais da glicosilação. Este composto também promove a atividade antioxidante hepática ao induzir a via de sinalização Nrf2, aumentando a expressão de enzimas como heme oxigenase-1 (HO-1) e NADPH-quinona oxirredutase-1 (NQO1). Por sua vez, o ácido clorogênico tende a inibir a ativação das vias NF- κ B e JNK/AP-1, reduzindo as lesões histopatológicas hepáticas e reduzindo os níveis de biomarcadores tumorais como o colesterol total, a fosfatase alcalina, a LDL (lipoproteína de baixa densidade) e a HDL. Por último, foi comprovado que o ácido cinâmico atua no bloqueio da glicosilação proteica, interferindo com os mecanismos metabólicos relacionados com o desenvolvimento tumoral. (188)

O EGCG demonstrou ainda ter a capacidade de conseguir aumentar a expressão da proteína p53 e de reduzir a proliferação de células hepáticas tumorais em modelos animais. Já no que toca à epicatequina, esta mostrou benefícios na atenuação da síndrome de obstrução sinusoidal hepática, reduzindo desta forma a inflamação através da inibição de NF-κB e reduzindo o *stress* oxidativo através da ativação de Nrf2. Estes compostos também podem reduzir a peroxidação lipídica, aumentando os níveis de glutathione e diminuindo os níveis de triglicéridos e de glicose hepática. (188, 192)

Para evitar que exista a hepatotoxicidade associada a altas doses de chá verde, foi desenvolvido um sistema de nanoemulsão de EGCG (nano-EGCG). Um estudo recente demonstrou que, em baixas doses, este composto consegue modular a via AMPK com efeitos inibitórios na proliferação, migração e na invasão de células cancerígenas pulmonares. (195)

O kaempferol também demonstrou capacidade de induzir autofagia celular através das vias AMPK e AKT para além de inibir a proliferação, a metástase e a invasão tumoral em modelos de CHC. (196)

Por sua vez, a quercetina tem sido amplamente estudada devido aos seus efeitos apoptóticos mediados por caspases e pela sua ação inibitória em várias vias de sinalização. Um estudo de 2020 avaliou os efeitos da quercetina em 13 linhagens celulares de CHC, mostrando que a exposição a 100 μM durante 72 horas, reduziu a viabilidade celular em 20% a 70%, sendo que em quatro dessas linhagens os efeitos foram observados após 24 horas. Além disso, a combinação de quercetina com 5-fluorouracilo aumentou a inibição do crescimento celular, em comparação com a quercetina de forma isolada. (197)

Apesar dos resultados relatados nos vários estudos efetuados até ao momento, é necessário reforçar uma investigação mais abrangente, de modo a que se consiga identificar quais as doses terapêuticas consideradas seguras e eficazes que permitam eliminar células tumorais sem comprometer os hepatócitos normais. (192)

3.10.5.7. Cancro do Pulmão

O cancro do pulmão é uma das principais causas de morte por cancro a nível mundial devido ao seu elevado potencial metastático e à sua baixa taxa de sobrevivência em 10 anos. Aproximadamente cerca de 80% a 85% dos casos correspondem ao carcinoma pulmonar de células não pequenas (NSCLC) e geralmente é desencadeado por um acúmulo de mutações genéticas resultantes da exposição crónica a vários carcinogéneos. (195, 198)

Estudos epidemiológicos sugerem que o consumo elevado de frutas e vegetais, ricos em compostos fenólicos, pode de facto reduzir o risco de desenvolvimento de cancro do pulmão em cerca de 18%. Exemplo disso é a EGCG, que tem mostrado efeitos antitumorais bastante favoráveis neste tipo de cancro. Em concentrações entre 10-100 μM , este composto demonstrou uma inibição significativa da metastização celular através da modulação de recetores chave como EGFR (recetor do fator de crescimento epidérmico), recetor do endotélio de crescimento endotelial vascular (VEGFR) e de várias cinases. (167, 198)

Para além disso, este composto fenólico tem a capacidade de conseguir reduzir a atividade da telomerase, induzir a apoptose e a paragem do ciclo celular com apenas uma concentração de 70 μM . Devido ao facto deste composto ser bastante abundante no chá verde e no chá preto, existe evidências científicas que uma dose de 20 μM de EGCG foram suficientes para inibir o crescimento de três linhagens diferentes do cancro do pulmão (A549, H1650 e H460) devido à sua interação com a proteína p53. (198)

De igual forma, a genisteína consegue reduzir a ligação ao DNA, inibir a COX-2 e apresentar um efeito sinérgico quando combinada com outros fármacos como a cisplatina, o docetaxel e a DOX resultando num melhor controlo do crescimento celular do que quando usado de forma isolada. (198)

A quercetina e o kaempferol são outros compostos fenólicos que têm demonstrado efeitos essenciais na inibição do crescimento tumoral e na indução de apoptose, dependentes da dose administrada. A quercetina conseguiu suprimir as enzimas CYP1A1 e CYP1B1 na fase I do metabolismo de xenobióticos e o kaempferol consegue impedir a transformação celular causada por componentes presentes no fumo do cigarro. (198, 199)

A luteolina é outro composto que revelou efeitos antiproliferativo e efeitos apoptóticos em células do cancro do pulmão A549, incluindo uma redução na motilidade celular e migração celular, a ativação da caspase-3 e a supressão de BCL-2, considerada como uma proteína anti-apoptótica. (198)

Outro estudo conduzido por Nasr Bouzaiene *et al.*, examinou os efeitos dos ácidos cafeico, cumárico e ferúlico nas linhagens celulares A549 (pulmão) e HT29-D4 (intestino). Os principais resultados incluíram uma redução de 77% a 92% na produção de ânion superóxido, uma redução de 77,9% na adesão celular em células A549 e 79,8% em células HT29-D4 e uma inibição significativa da migração celular. Por sua vez, o ácido cafeico também mostrou uma inibição na peroxidação lipídica, uma eliminação de ROS e do radical DPPH, uma ativação de

catalase e da proteína cinase e por último, uma proteção contra danos induzidos pelo H₂O₂. (198)

Apesar do seu potencial, os compostos fenólicos apresentam baixa biodisponibilidade, o que dificulta bastante a sua aplicação clínica. As principais barreiras incluem uma má absorção gastrointestinal, um metabolismo rápido, a formação de metabólitos inativos e por último, uma eliminação acelerada do organismo. Desta forma, é importante realizar mais ensaios clínicos, a fim de conseguir estabelecer doses eficazes, seguras e biodisponíveis. (198)

De uma forma geral, os compostos fenólicos têm-se revelado como compostos bioativos importantes na prevenção de diversos tipos de cancro, através de vários mecanismos de ação, tal como se pode observar na tabela 2.

Tabela 2: Resumo do mecanismo de ação anticancerígeno em vários tipos de cancro associado aos compostos fenólicos. (142, 164, 165, 167, 168, 176, 188, 196)

Composto fenólico	Mecanismo de Ação	Tipo(s) de Cancro
Resveratrol	Inibição da peroxidação lipídica, redução de danos no ADN, inibição de enzimas pró-inflamatórias.	Mama
Naringenina	Modulação da expressão génica e sinalização de citocinas.	Mama
EGCG	Paragem do ciclo celular, inibição da angiogénese e da metástase.	Mama, Hepatocelular, Gástrico
Isoflavona	Atuam nos recetores ER- β , reduzindo risco de cancro em 19%.	Mama
Curcumina	Inibição da NF-kB, indução da apoptose e inibição da proliferação, angiogénese, migração e invasão celular.	Mama, Endometrial, Gástrico
Kaempferol	Paragem do ciclo celular (fase S), indução da autofagia (vias AMPK, AKT).	Mama, Hepatocelular
Ácido elágico	Inibição da progressão do ciclo celular (G2/M).	Próstata
Quercetina	Indução da paragem em G1, inibição de NF-kB, COX-2 e indução da apoptose.	Próstata, Hepatocelular
Baicaleína	Indução da apoptose, inibição da proliferação, migração e invasão.	Cólon

3.10.6. Propriedades neuroprotetoras dos compostos fenólicos

As doenças neurodegenerativas continuam atualmente a representar uma preocupação constante no âmbito da saúde pública, principalmente devido à ausência de terapias eficazes para reverter a perda progressiva de neurónios, que vai ocorrendo ao longo da vida. Até ao momento, não existem ainda soluções definitivas capazes de impedir as alterações estruturais e funcionais que afetam os neurónios neste tipo de doenças. Esta doença crónica está associada à acumulação de proteínas intracelulares e de placas β -amiloides extracelulares no cérebro. (200, 201)

Os monómeros de β -amiloide tendem a agrupar-se formando oligómeros que, por sua vez, se vão agregar em fibras β -amiloides. Estas estruturas podem desorganizar-se e originar placas β -amiloides que desempenham um papel fundamental na indução de processos inflamatórios no tecido cerebral. A acumulação prolongada destas estruturas, associada à resposta inflamatória crónica, vai contribuir para que haja a perda progressiva da função cerebral e para o declínio cognitivo. (201)

Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas incluem o envelhecimento, fatores ambientais e predisposições genéticas individuais. Associado a doenças neurodegenerativas, destacam-se a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, sendo ambas com elevada prevalência e com elevado impacto funcional. (201)

3.10.6.1. Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é considerada uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta os neurónios, conduzindo ao declínio das capacidades cognitivas, alterações de personalidade e ao comprometimento da linguagem e da perceção espacial. Estima-se que cerca de 15 milhões de pessoas sejam afetadas por esta doença ao longo da vida com um aumento anual de 0,5% em indivíduos com 65 anos e 8% anual em idades superiores a 85 anos. A sua principal característica é a acumulação de placas β -amiloides no parênquima cerebral e nos vasos sanguíneos do cérebro contribuindo para a morte celular de neurónios colinérgicos devido à perda de sinapses e ao comprometimento das funções neuronais. (200, 202, 203, 204)

O desequilíbrio que ocorre entre oxidantes e antioxidantes, provocado pela acumulação de ROS, é considerado um fator bastante crucial uma vez que o cérebro fica mais vulnerável ao desenvolvimento de doenças neurológicas. Um dos fatores que mais contribui para o

aparecimento deste tipo de doenças é o *stress* oxidativo, frequentemente associado a processos inflamatórios, sendo ambos considerados elementos-chave na progressão de doenças neurodegenerativas. De acordo com os estudos recentes, a inflamação, a formação de placas β -amiloides e a disfunção mitocondrial são os principais mecanismos responsáveis pela formação do *stress* oxidativo em doenças neurológicas. (205)

No que toca à neuroinflamação, a ação das células microgliais que se concentram nas regiões adjacentes às placas β -amiloides são um dos mecanismos principais. Uma vez ativadas, estas células libertam mediadores pró-inflamatórios como o NO, a IL-1 β , a IL-6 e o TNF- α , contribuindo para a ocorrência de degeneração neuronal. (200, 205)

A disfunção mitocondrial constitui outra alteração provocada pela deposição de β -amiloides nas mitocôndrias, o que pode levar à produção excessiva de ROS e, conseqüentemente, à danificação estrutural celular e à intensificação da morte neuronal por apoptose. (200, 206)

Um estudo realizado em 2022 teve como objetivo avaliar o papel da hesperidina na neurogênese, com incidência na proliferação de células-tronco neurais, fundamentais para a formação de novos neurónios. A investigação conduzida em modelo animal, demonstrou que a hesperidina promoveu o aumento da proliferação destas células bem como a diferenciação em neurónios recentes, através da ativação da via AMPK/BDNF/TrkB/CREB, via crucial para a sobrevivência e função neuronal. Como resultado, observou-se uma melhoria significativa das capacidades cognitivas, principalmente no processo de aprendizagem e na memória, evidenciando desta forma o seu potencial efeito preventivo na doença de Alzheimer. (202)

Diversos outros compostos fenólicos como a miricetina, a morina, o ácido tânico, a curcumina, o ácido ferúlico, o ácido nordi-hidroguaiarético e o ácido rosmarínico demonstraram efeitos antiagregativos sobre as proteínas β -amiloides. A curcumina revelou também a capacidade de inibir a formação de oligómeros e de fibrilas de β -amiloides. (203)

Paralelamente, o chá matcha tem sido associado à redução da neuroinflamação devido à sua ação positiva na plasticidade sináptica do hipocampo, mediada por múltiplas vias de sinalização celular. As catequinas que estão presentes no chá matcha, como a (+)-catequina e a (+)-epicatequina, são metabolizadas em compostos secundários que atravessam a barreira hematoencefálica, exercendo assim efeitos neuroprotetores principalmente nos sistemas colinérgicos. (207)

O ácido cafeico é outro composto fenólico que atua como agente neuroprotetor ao modular a neuroinflamação e o *stress* oxidativo. Estudos recentes demonstraram a sua eficácia na redução dos níveis de TNF- α , marcador importante da inflamação, e de malondialdeído (MDA), produto final de peroxidação de ácidos gordos polinsaturados. De igual modo, o ácido clorogénico apresenta a capacidade de reduzir as concentrações intracelulares de cálcio (Ca^{2+}), conferindo proteção contra a neurotoxicidade que é induzida pelo glutamato para além de conseguir diminuir os níveis de MDA e ROS. (208)

Para além disso, o ácido ferúlico revelou-se como um composto com capacidade de reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias, ao restaurar os níveis de glutamato e prevenir a peroxidação lipídica. A sua ação neuroprotetora está associada ao aumento dos níveis de neurotransmissores como a serotonina e a norepinefrina bem como ao reforço da atividade antioxidante das enzimas SOD, catalase (CAT) e GPx, tendo sido observada no córtex cerebral em modelos animais. (208)

Por fim, o resveratrol também se destaca pelos seus benefícios na neuroproteção em doentes com Alzheimer, nomeadamente pela sua capacidade de reduzir a expressão génica de citocinas pró-inflamatórias e de moléculas de adesão como a IL-6, IL-27 e CD54. Para além disso, este composto tende a inibir a ativação do fator de transcrição NF- κ B, resultando na diminuição dos níveis de IL-1 β , iNOS, COX-2 e TNF- α . (209)

Embora os estudos relatem benefícios positivos associados aos compostos fenólicos na doença de Alzheimer, futuramente é imprescindível que haja mais estudos que possam confirmar estes resultados através de fontes alimentares com doses que sejam clinicamente aceites. (203)

3.10.6.2. Doença de Parkinson

Entre as diversas doenças neurodegenerativas, destaca-se a doença de Parkinson, caracterizada pela perda progressiva de neurónios dopaminérgicos. Esta doença é considerada um distúrbio neurológico de progressão lenta e afeta cerca de 1% da população com idades superiores a 60 anos. Os sintomas que surgem nesta doença são o tremor e a instabilidade postural. Com a continuada degeneração dos neurónios dopaminérgicos, podem também surgir outros sintomas como a depressão, alterações de humor, défices cognitivos e distúrbios do sono. (135, 210)

Atualmente, sabe-se que a doença de Parkinson resulta da perda de neurónios dopaminérgicos e do depósito anormal de α -sinucleína na substância negra, uma proteína solúvel de 140 aminoácidos que está presente nos terminais pré-sinápticos. Inicialmente, ocorre o processo de fibrilhação da α -sinucleína (α -sin), com a sua consequente conversão em intermediários que tendem a formar oligómeros, os quais vão acelerar a agregação da α -sin em estruturas altamente tóxicas. Estas estruturas originam os corpos de Lewy, que se vão acumular na substância negra e desencadeiam processos de neuroinflamação. Fatores exógenos como os pesticidas e os metais pesados vão contribuir para a fibrilhação de α -sin. (44)

As mutações genéticas e fatores hereditários parecem exercer um impacto significativo no seu desenvolvimento, apesar da causa exata da doença ainda não estar totalmente esclarecida. Outros fatores de risco como a idade, predisposição genética e exposição ambiental também são fatores muito associados a esta doença. (211)

Desta forma, os compostos fenólicos têm despertado grande interesse científico devido às suas propriedades neuroprotetoras ao inibirem a agregação da α -sin, reduzirem a disfunção mitocondrial e ao promoverem respostas anti-inflamatórias. Além disso, estes compostos são capazes de interferir em vias de sinalização celular e ativar o fator de transcrição Nrf2. (44)

A depressão, considerada um dos sintomas não motores mais debilitantes da doença de Parkinson, pode ser atenuada através do composto hesperidina, composto que tende a exercer uma ação sobre os recetores serotoninérgicos 5-HT_{1A}. Souza et al. demonstraram em modelo animal que a hesperidina consegue ter um efeito antidepressivo comparável aos fármacos convencionais graças às suas propriedades antioxidantes. (212)

O resveratrol também pode atuar ativando a via de sinalização PI3K/Akt e aumentando a razão BCL-2/Bax, inibindo desta forma a apoptose através da redução da ativação da caspase-3. Para além disso, o resveratrol tem a capacidade de proteger as células contra o *stress* mitocondrial ao modificar as vias SIRT-1 e AMPK/ERK, vias bastante associadas a fenómenos de inflamação. (214)

Do mesmo modo, a quercetina também demonstrou efeitos benéficos ao prevenir o dano mitocondrial e a apoptose neuronal por meio do aumento da atividade de enzimas antioxidantes como a CAT e a superóxido dismutase. Foi também relatado que a quercetina reduziu tanto a expressão de α -sin como o *stress* oxidativo. (214)

Diversos compostos fenólicos como a EGCG, baicaleína, curcumina, ácido rosmarínico, ácido ferúlico, fisetina e miricetina mostraram capacidade de inibir a oligomerização da α -

sinucleína e a capacidade de acelerar a sua despolimerização. Para além disso, os compostos como a catequina e EGCG tem a capacidade de promover a viabilidade celular e diminuir a atividade da caspase-3, ao reduzirem citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β e TNF- α . (44, 213)

Outros compostos fenólicos como a tangeritina e a nobiletina demonstraram efeitos neuroprotetores através da modulação da expressão de interleucinas IL-1 β , IL-6 e IL-2 e da supressão da neuroinflamação e neurodegeneração. Contudo, estes compostos também tendem a exercer funções benéficas na diminuição da agregação do peptídeo β -amiloide. A nobiletina melhorou a eficiência na melhoria das funções sinápticas e na perda neuronal provocada pela doença de Parkinson, tal como na inibição de mediadores inflamatórios como a COX-2, IL-1, TNF- α e iNOS. Outro composto como a nobiletina conseguiu reduzir a libertação de citocinas pró-inflamatórias em células microgliais. (213)

O composto luteolina também apresentou resultados satisfatórios ao suprimir a produção de NO e da prostaglandina E2 (PGE2), TNF- α , COX-2 e IL-1. Um estudo evidenciou que a luteolina melhorou a viabilidade celular, reduziu a apoptose e diminuiu a formação de peroxidação lipídica em células tratadas com MPP⁺, neurotoxina bastante comum em modelos experimentais de doença de Parkinson. Vários outros compostos parecem ter um papel fundamental no combate às doenças neurodegenerativas. A curcumina tem a particularidade de conseguir passar a barreira hematocefálica e de bloquear a cascata apoptótica devido a uma regulação positiva de LC3-II, o que contribuiu para uma melhoria no processo de autofagia da α -sin. (213)

Futuramente, devem ser realizados mais estudos de forma a concluir com certeza o efeito dos compostos fenólicos na prevenção e tratamento das doenças neurodegenerativas. (135, 212)

3.10.7. Propriedades antivirais dos compostos fenólicos

Diversas espécies de plantas medicinais têm sido utilizadas ao longo do tempo devido às suas propriedades antivirais. Estudos mais recentes demonstram que os compostos fenólicos presentes em muitas destas plantas possuem atividade antiviral relevante particularmente contra vários vírus como o da dengue, da hepatite, da imunodeficiência humana (HIV) e da gripe. (214)

3.10.7.1. Vírus da Dengue

O vírus da dengue (DENV), é um arbovírus com ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples, pertencente à família *Flaviviridae* e é transmitido principalmente pela picada de mosquitos fêmeas infetados proveniente das espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Este vírus apresenta quatro serotipos distintos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 sendo responsável por cerca de 390 milhões de infecções por ano a nível global. (214)

Compostos fenólicos como as catequinas têm vindo a ser estudados pelo seu potencial efeito preventivo e terapêutico. Um estudo recente demonstrou, através de uma análise realizada por Western blot, que a catequina pode de facto inibir a expressão da proteína do capsídeo do DENV-2 provocando uma interferência na tradução e síntese de proteínas virais. Para além disso, verificou-se também que existia uma inibição da replicação dos quatro serótipos do vírus da DENV embora ainda sejam necessários mais estudos para confirmar estes efeitos, consoante o tipo de alimento rico em catequinas e a dose administrada. (214)

A delphinidina, a quercetina, a catequina e a EGCG também demonstraram eficácia contra o DENV-2. Os estudos realizados indicam que a percentagem de inibição viral foi superior para a quercetina e a EGCG (90%) em comparação com a catequina e a delphinidina (60%). (215)

Num outro estudo, foram analisados os extratos das folhas de *Spondias mombin* e *Spondias tuberosa*, ambas pertencentes à família *Anacardiaceae*, bem como os seus principais compostos fenólicos como a rutina, a quercetina e o ácido elágico, quanto à sua atividade antiviral contra o DENV-2. Entre os compostos avaliados a rutina revelou-se ser o composto mais eficaz contra o DENV-2, com uma concentração inibitória média (IC_{50}) de $362,68 \pm 0,04 \mu\text{g/mL}$, seguida da quercetina com um IC_{50} de $500,00 \pm 0,01 \mu\text{g/mL}$. (216)

Foi também descrito que no vírus da DENV, o sistema ubiquitina-proteassoma contribui para a diminuição da concentração da proteína E estrutural, o que poderá afetar negativamente o processo de infeção pelo vírus. Um outro estudo demonstrou que a curcumina, administrada em diferentes concentrações (10, 15 e 20 μM), provocou uma acumulação intracelular de proteínas virais bem como um aumento de proteínas conjugadas à ubiquitina, o que levou a uma redução significativa da infeção pelo DENV. (215)

Para além disso, foi demonstrado que o resveratrol consegue inibir a infeção por DENV-2 em células Huh7 devido ao facto de induzir o acúmulo da proteína HMGB1, proteína importante na ativação do sistema imune. O resveratrol promoveu o aumento da concentração nuclear de HMGB1 e estimulou a expressão de genes estimulados por interferão (ISG),

contribuindo assim para uma resposta imune inata mais eficiente ao nível intracelular, sendo um mecanismo essencial para restringir a replicação e a propagação do vírus. (215)

Os estudos realizados até ao momento apresentam algumas limitações significativas uma vez que avaliam a atividade antiviral contra o vírus da DENV utilizando apenas um único serotipo do DENV, geralmente o DENV-2 ou, em alguns casos, o DENV-1. Desta forma, é fundamental que os estudos futuros incluam todos os serotipos do vírus de forma a validar e aprofundar todos os resultados obtidos. (216)

3.10.7.2. Vírus da Hepatite

O vírus da hepatite pertence à família *Hepadnaviridae*, sendo reconhecidos cinco tipos principais: A, B, C, D e em. Os vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV) são os principais responsáveis pelas doenças hepáticas crónicas como a cirrose e o carcinoma hepatocelular. Devido aos seus efeitos adversos em terapias antivirais atuais e à variação da eficácia consoante o genótipo viral, têm vindo a ser exploradas alternativas mais eficazes e com uma menor toxicidade. (217)

Entre os compostos fenólicos estudados destaca-se a EGCG. Este composto tem demonstrado uma capacidade para inibir a replicação do HBV, nomeadamente ao interferir em processos de autofagia essenciais na replicação viral. Num estudo conduzido por Zhong *et al.*, células de hepatoma (HepG2.2.15) tratadas com concentrações de 25 μ M e 50 μ M de EGCG revelaram uma redução significativa nos níveis de DNA genómico do HBV, sem apresentar efeitos tóxicos evidentes. O composto kaempferol também revelou propriedades antivirais importantes ao inibir a síntese dos antígenos do vírus da hepatite B (HBsAg e HBeAg). (217, 218)

No caso do HCV, associado à inflamação hepática crónica, as catequinas também demonstraram atividade antiviral. Um estudo realizado em 2011 utilizou uma mistura chinesa rica em catequinas (SHXT-frC) e demonstrou por meio de análises cromatográficas e de RT-PCR, um efeito inibitório na replicação do HCV, especialmente em concentrações elevadas, aproximadamente 59,2 μ g/ml. Para além disso, esta mistura também demonstrou uma atividade sinérgica com antivirais como o Telaprevir (inibidor da protease NS3/4A) e a 2'-C-metilcitidina (inibidor da polimerase NS5B). (219)

O composto delfinidina, de acordo com um estudo realizado por Calland *et al.*, demonstrou uma capacidade de inibir a entrada do HCV, não tendo apresentado um efeito significativo

quando adicionada às células antes da inoculação viral, o que sugere que a sua ação ocorre diretamente sobre a partícula viral. Ao atuar dessa forma, a delphinidina pode interferir na ligação do virão à superfície celular. De facto, foi observado que a delphinidina conseguiu reduzir a quantidade de RNA viral do HCV ligado à membrana celular, numa proporção semelhante à observada com a EGCG, o que indica um efeito inibitório sobre a fase de ligação do vírus às células hospedeiras. (220)

Enzimas pró-inflamatórias e citocinas como a interleucina IL-1 β , o iNOS e a ciclooxigenase-2 (COX-2) são induzidas pela expressão do gene do HCV após a infeção. Contudo, os compostos fenólicos presentes no chá verde demonstraram uma capacidade de suprimir essas moléculas inflamatórias. Ma *et al.*, também estudaram o efeito protetor da quercetina contra a inflamação provocada por CCl₄, tendo sido observado uma redução significativa na produção de IL-1 β , iNOS e COX-2. Este efeito anti-inflamatório da quercetina foi mediado pela inibição dos recetores toll-like (TLR), TLR2 e TLR4, e da via de sinalização NF- κ B. Como o TLR2 e o TLR4 são expressos durante a infeção por HCV, o efeito inibitório da quercetina nestes recetores sugere que o seu uso continuado pode ajudar a diminuir a resposta inflamatória. (221)

O composto silimarina tende a inibir a infeção pelo HCV em pelo menos dois níveis distintos: por um lado, inibe a replicação do HCV em culturas celulares, por outro, apresenta ações anti-inflamatórias e imunomoduladoras que podem contribuir para os seus efeitos hepatoprotetores. No que toca ao composto EGCG, este consegue inibir especificamente a ligação do vírus à superfície celular, não tendo sido relatado algum efeito quando administrado após essa etapa. Estudos indicam que o EGCG interage com as glicoproteínas virais E1 e E2 impedindo assim que haja a ligação do virão à célula-alvo. Para além da sua ação sobre as partículas virais livres, o EGCG também demonstrou a capacidade de inibir a transmissão célula a célula, um mecanismo considerado uma das principais vias de disseminação do HCV no fígado de indivíduos infetados. (220)

Por fim, a naringenina conseguiu demonstrar a sua capacidade benéfica ao bloquear a replicação de partículas virais infecciosas no interior das células sem afetar os níveis intracelulares de RNA ou de proteínas virais. (220)

Em conclusão, embora ainda não seja esperado que os compostos fenólicos substituam a terapêutica atual contra o vírus da hepatite é muito provável que estes possam atuar como

suplementos, contribuindo para a sua eficácia de forma a atenuar os efeitos adversos, especialmente quando integradas numa dieta equilibrada. (220)

3.10.7.3. Vírus Influenza

Os compostos fenólicos também demonstram atividade protetora contra o vírus da gripe (vírus *Influenza*). Este vírus é classificado em quatro tipos principais: A, B, C e D e pode infectar diversas espécies animais, incluindo o ser humano. Por esse motivo, o distanciamento físico e as medidas de higiene continuam a ser fundamentais para que haja uma redução na transmissão viral. O método mais eficaz atualmente considerado é a vacinação, embora não seja totalmente eficaz, o que torna a prevenção um fator crucial na contenção da propagação do vírus. (222, 223).

O vírus *Influenza* possui duas glicoproteínas de superfície essenciais: hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA). A HA é responsável pela ligação inicial do vírus aos recetores celulares, através do ácido siálico presente nas glicoproteínas da superfície das células hospedeiras, iniciando desta forma o processo infeccioso. Já a NA tende a clivar os ácidos siálicos terminais para permitir a libertação dos virões e a infeção de novas células, promovendo assim a replicação viral. (224).

Após a entrada do vírus na célula hospedeira, o conteúdo ribonucleico (RNP) é libertado no citoplasma. O vírus consegue inibir a formação do complexo autofagossomo-lisossomo essencial para a apoptose celular, contribuindo para a sobrevivência da célula infetada e a progressão da replicação viral. As proteínas M2 e NP desempenham de igual modo papéis fundamentais. A M2 forma canais de protões que facilitam a libertação do RNA viral e a NP acelera a replicação viral estando envolvida na regulação da autofagia. (225).

A catequina demonstrou ser capaz de se ligar tanto à HA como à NA, inibindo assim a replicação viral. Vários estudos indicam que a catequina pode reduzir a expressão da proteína M2, interferindo com a replicação do vírus. Para além disso, a catequina demonstrou capacidade de diminuir a acumulação de autofagossomas, ao inibir o bloqueio induzido pelo vírus no complexo autofagossomo-lisossomo, permitindo a apoptose celular. (225).

Embora existam poucos estudos sobre o efeito dos compostos fenólicos do chá verde na prevenção do vírus, os dados disponíveis sugerem que o consumo de 137 a 685 mg de catequinas por dia (equivalente a 1 a 5 chávenas de chá verde) podem ser benéficos na prevenção da infeção pelo vírus *Influenza A*. A catequina e o ácido gálico também apresentaram

efeitos antivirais protetores contra a infecção pelo vírus *Influenza A* com concentrações eficazes de 100 µg/mL e 10 µg/mL, respetivamente. Estes compostos conseguem inibir a etapa de libertação do vírus *Influenza A* através da inativação da NA, proteína importante na libertação de partículas virais. (191, 223)

A infecção pelo vírus *Influenza A* pode induzir ao acúmulo de LC3B-II na célula hospedeira, decorrente da inibição da fusão do autofagossomo com o lisossomo. Foi observado um aumento significativo na conversão para LC3B-II o que levou ao acumular desta proteína após o aumento da infecção viral. De forma a reduzir o acúmulo de LC3B-II, o ácido gálico surge como um composto eficiente devido à sua capacidade de diminuir o acúmulo dos autofagossomas induzidos pela infecção viral. Além disso, o ácido gálico tendo a promover a restauração do processo de autofagia ao suprimir a expressão da proteína M2 do vírus, que é responsável por bloquear a fusão dos autofagossomos com os lisossomos, permitindo desta forma a progressão da via autofágica. (225)

Estudos recentes indicam que o ácido clorogénico, o ácido cafeico e os seus derivados apresentaram efeitos antivirais eficazes contra as NA do vírus *Influenza A*. A presença do grupo catecol no ácido cafeico parece desempenhar um papel fundamental quanto à sua atividade inibitória. Além disso, o éster fenético do ácido cafeico demonstrou capacidade antiviral *in vitro* contra o vírus *Influenza A*. (226)

Os compostos fenólicos são de facto importantes para a descoberta de novos agentes antivirais devido à sua elevada atividade biológica e aos seus mecanismos de ação antivirais distintos, pelo que a sua exploração deve ser aprofundada. (226)

3.10.7.4. Vírus da Imunodeficiência Humano

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) pertence à família *Retroviridae*, sendo que o seu principal alvo é as células T auxiliares CD4⁺ o que pode levar a uma imunossupressão progressiva devido à destruição contínua destas células. Na ausência de tratamento, a infecção por HIV pode evoluir para a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), estágio em que o sistema imunitário se encontra severamente comprometido e torna-se incapaz de combater infeções oportunistas, frequentemente resultando em óbito. Em 2022, estimavam-se que cerca de 39 milhões de pessoas foram infetadas pelo HIV e registaram-se aproximadamente 630 mil de mortes. (227)

Existem dois tipos de HIV: HIV-1 e HIV-2 e ambos apresentam uma estrutura viral composta por uma bicamada lipídica que envolve um capsídeo proteico. Este contém um núcleo formado por duas cópias idênticas de RNA, bem como pelas enzimas transcriptase reversa, integrase e protease. A sua estrutura viral inclui glicoproteínas específicas (GP120 e GP41) localizadas na superfície do envelope lipídico que são fundamentais para o reconhecimento e entrada na célula hospedeira. Durante o ciclo replicativo, uma poliproteína vai ser clivada pela protease viral permitindo assim que haja a ativação funcional destas enzimas. O genoma viral de RNA de cadeia simples é então convertido em DNA e integrado no genoma da célula hospedeira com o auxílio da transcriptase reversa e da integrase. Com a maturação das glicoproteínas GP120 e GP41, a partícula viral tende a adquirir uma maior capacidade de infeção. (221, 227)

Geralmente, a transmissão do HIV ocorre através de fluidos corporais como sangue, sémen, fluidos vaginais, leite materno, líquido amniótico e secreções retais e pré-ejaculatórias. A infeção pode ser adquirida por via sexual, vertical (durante a gestação ou parto) ou através de objetos contaminados como seringas e equipamentos médicos reutilizáveis. (221, 227)

O principal recetor celular para o HIV-1 e HIV-2 é o CD4⁺, presente maioritariamente em linfócitos T e em macrófagos. A glicoproteína viral GP120 medeia a ligação inicial ao CD4⁺, sendo facilitada pelos coreceptores CCR5 ou CXCR4, que induzem alterações conformacionais na glicoproteína GP41, promovendo assim a fusão das membranas viral e celular. Esta fusão permite a entrada do capsídeo viral no citoplasma da célula hospedeira. (227)

Desta forma, a replicação viral inicia-se com a ação da transcriptase reversa ao utilizar o RNA viral como molde para a síntese de DNA complementar de cadeia simples (cDNA) e utilizando RNA de transferência celular como primer. O cDNA é então convertido em DNA de cadeia dupla, o qual é integrado no genoma da célula hospedeira pela enzima integrase viral. Uma vez integrado, este genoma pode ser transcrito e traduzido, originando novas partículas virais que contribuem para o aumento da infeção. (227)

Nos últimos anos, têm sido estudados compostos fenólicos devido ao seu potencial efeito antiviral contra o HIV. Bailly *et al.*, demonstraram que o ácido cafeico interage com a glicoproteína GP120, inibindo a sua capacidade de ligação às regiões variáveis V2, V3 e V4, essenciais para a entrada do vírus nas células T. Contudo, o ácido cafeico demonstrou uma redução significativa da função destas regiões, bem como na inibição de mutações específicas como a substituição de glicina por serina. (221)

A quercetina revelou uma correlação positiva devido a ativação do HIV-1, atuando sobre a via de sinalização do NF- κ B. Outro composto fenólico como a miricetina também demonstrou um efeito inibitório acentuado sobre a transcriptase reversa, competindo com o primer do molde de RNA. Por sua vez, o composto apigenina demonstrou uma capacidade em inibir a transcrição do HIV-1 em células T da linha H9, devido a uma interação com o fator NF- κ B, mantendo assim uma baixa toxicidade celular. (221)

Outro composto como a curcumina demonstrou de igual modo uma eficácia antiviral em doses baixas de 3 mg/kg. A sua formulação encapsulada em nanopartículas de apotransferrina facilitou a captação pelas células T, inibindo a replicação viral e a expressão de enzimas pró-inflamatórias como a topoisomerase II, IL-1 β e COX-2. A curcumina também demonstrou uma capacidade de inibição da proteína Tat, proteína essencial para a transcrição do genoma viral. Em células HeLa, a curcumina conseguiu inibir em 80% a ativação das regiões LTR induzidas por Tat, bem como a acetilação da Tat mediada pela enzima p300. (228, 229)

Outros compostos fenólicos como o ácido gálico e o ácido elágico evidenciaram uma atividade antiviral significativa, ao atuarem respectivamente sobre a transcriptase reversa e a protease do HIV-1. A eficácia antiviral foi destacada para o ácido gálico, seguido do ácido elágico, miricetina-3-O- α -ramnosídeo, miricetina-3-O- β -glicuronídeo, metilgalato, quercetina e os seus derivados como a hiperina e a avicularina. Compostos como a floridzina e a epicatequina também demonstraram propriedades antivirais. Extratos de etanol e acetona provenientes do bagaço de maçã apresentaram uma capacidade de inibição na replicação do HIV em concentrações bastante inferiores às concentrações citotóxicas. (230)

Apesar dos estudos revelarem ações favoráveis dos compostos fenólicos como agentes antivirais, os mecanismos moleculares subjacentes à sua ação permanecem incompreendidos. A elucidação das interações entre estes compostos e os respectivos alvos virais poderá permitir o desenvolvimento de novos inibidores da replicação do HIV. (230)

3.10.8. Propriedades antibacterianas dos compostos fenólicos

Doenças causadas por bactérias têm tido impactos negativos na saúde humana devido a altas taxas de mortalidade. Desta forma, os compostos naturais com modos de ação distintos sobre as bactérias patogênicas, como é o caso dos compostos fenólicos, têm sido investigados e usados como alternativas naturais para minimizar os efeitos causados por bactérias patogênicas, nomeadamente em infecções gastrointestinais e urinárias. (231)

3.10.8.1. Infecções Gastrointestinais

As infecções gastrointestinais de etiologia bacteriana constituem de facto um problema de saúde pública a nível mundial, afetando predominantemente o estômago e os intestinos. Embora, na maioria dos casos estas infecções possam sejam autolimitadas ao fim de alguns dias, situações mais graves ou persistentes podem requerer uma intervenção terapêutica mais adequada. A gastroenterite bacteriana é bastante prevalente e ocorre frequentemente associada ao consumo de alimentos contaminados. (232)

As principais bactérias responsáveis por gastroenterite bacteriana incluem *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* e *Escherichia coli (E. coli)*. Para além da gastroenterite bacteriana, destaca-se a infeção por *H. pylori*, uma bactéria gram-negativa, flagelada, com forte tropismo pela mucosa gástrica, sendo reconhecida como o principal agente etiológico de úlceras gástricas e duodenais. A infeção por *H. pylori* tende a tornar-se crónica, manifestando-se frequentemente como uma gastrite crónica que pode evoluir para doenças mais graves nomeadamente, o adenocarcinoma gástrico ou o linfoma do tecido linfoide associado à mucosa gástrica (MALT). (232)

Vários compostos fenólicos incluindo a apigenina, o kaempferol, a quercetina, a nobiletina, a baicalina, a galangina e a genisteína demonstraram propriedades gastroprotetoras, particularmente em infeções provocadas por *H. pylori*, devido ao facto de promoverem a redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias e ao diminuírem a resposta inflamatória da mucosa gástrica. (233)

Diversos estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram os efeitos benéficos dos compostos fenólicos na prevenção e tratamento de doenças gastrointestinais destacando-se a sua ação na erradicação de *H. pylori*. Em modelos animais, observou-se que a curcumina consegue exercer um efeito anti-inflamatório significativo sobre a mucosa gástrica infetada com *H. pylori*. Paralelamente, foi reportado que a ingestão de sumo de arando-vermelho resultou na erradicação da bactéria em 14,4% dos indivíduos. (234)

No que respeita à atividade antimicrobiana de flavonóides contra *H. pylori*, o kaempferol demonstrou capacidade inibitória sobre duas estirpes da bactéria com uma concentração mínima inibitória (MIC) de 1000 µg/mL. Estudos de estrutura-atividade indicam que os grupos 3-hidroxi, 5-hidroxi ou 3',4'-di-hidroxi da quercetina tendem a estabelecer ligações de hidrogénio com resíduos da enzima urease de *H. pylori*, sendo estes considerados essenciais para a sua atividade inibitória. De modo semelhante, a apigenina revelou capacidade anti-

inflamatória ao suprimir a ativação do fator de transcrição NF- κ B, reduzindo os níveis de IL-8. (93, 233)

A quercetina também tem demonstrado propriedades antibacterianas relevantes contra diversas bactérias patogênicas, nomeadamente *H. pylori*, *E. coli* e *Staphylococcus aureus* (*Staph. Aureus*). Os seus mecanismos de ação envolvem a destruição da parede celular bacteriana, a inibição da biossíntese de nucleótidos e a limitação da atividade do ATP, o que resulta numa inibição do crescimento bacteriano, em lise celular e conseqüentemente em morte celular. (235)

Estes efeitos foram associados a um aumento da atividade das enzimas fosfatase alcalina e β -galactosidase, tendo sido proporcional às concentrações crescentes de quercetina administradas. Notavelmente, os resultados do estudo indicaram que a atividade enzimática induzida pela quercetina foi superior à obtida com antibióticos convencionais. Em modelos murinos infetados com *H. pylori*, a quercetina demonstrou uma redução significativa da inflamação gástrica ao atuar na modulação negativa da secreção de IL-8 e da via de sinalização p38 MAPK. (233, 235)

Contudo, existem poucos estudos realizados até ao momento sobre os benefícios dos compostos contra a *H. pylori*, pelo que existe a necessidade de haver mais ensaios clínicos de larga escala e de alta qualidade devendo ser realizados de forma a fornecer uma base mais sólida e baseada em evidências comprovadas. (234)

3.10.8.2. Infecções Urinárias

As infecções do trato urinário (ITUs) constituem uma das infecções bacterianas mais comuns e afetam predominantemente o trato urinário inferior onde se insere a bexiga e os rins. Embora alguns casos possam resolver-se espontaneamente, os doentes podem recorrer a tratamentos com o objetivo de aliviar os sintomas e prevenir eventuais complicações. As manifestações clínicas típicas incluem micção, disúria e desconforto na região suprapúbica. (236)

O principal mecanismo de infecção envolve a ascensão de bactérias patogênicas a partir da região perineal e retal até à área periuretral, sendo mais prevalente em mulheres. Esta maior suscetibilidade deve-se à menor extensão da uretra feminina em comparação com a masculina. A *E.coli* é responsável pela maioria dos casos de ITUs com 85% das cistites registadas a nível mundial, seguindo-se da *Klebsiella spp.* Outras bactérias frequentemente envolvidas incluem

Proteus spp., *Enterobacter spp.* e *Enterococcus spp.* Estima-se que anualmente cerca de 120 a 150 milhões de pessoas sejam diagnosticadas com esta doença. (236, 237)

A maioria dos agentes etiológicos são coliformes entéricos que colonizam de forma habitual a região periuretral e o introito vaginal. Quando estas bactérias ascendem pela uretra até à bexiga, podem invadir a mucosa vesical e desencadear uma resposta inflamatória designada de cistite. A atividade sexual é um fator de risco bastante comum pois facilita a migração e a introdução de microrganismos patogénicos na bexiga. (236)

A parede da bexiga é então revestida por uma camada de muco que atua como barreira física à penetração bacteriana. As alterações ou lesões que possam ocorrer nesta camada mucosa constituem fatores de risco para o aparecimento de infeções urinárias. As células uroteliais têm igualmente um papel essencial na defesa contra agentes infecciosos, através da produção de péptidos antimicrobianos e citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8. (236)

No entanto, as bactérias uropatogénicas expressam adesinas na sua superfície, facilitando a adesão à mucosa urotelial. Além disso, estes microrganismos podem desenvolver estratégias para sobreviver em ambientes com elevada osmolaridade, incluindo a capacidade de hidrolisar ureia em amónia fazendo com que haja alcalinização da urina e favorecendo a sua sobrevivência e proliferação. (236)

Diversos estudos têm evidenciado a associação de compostos fenólicos na prevenção e tratamento das ITUs, sobretudo devido às suas propriedades antimicrobianas. As proantocianidinas destacam-se pela sua capacidade de interferir com a patogenicidade bacteriana através de múltiplos mecanismos, incluindo a inibição da adesão de microrganismos às células uroteliais, a redução da inflamação, a diminuição da motilidade bacteriana e a inibição da formação de biofilmes. Fernández *et al.*, verificou que a atividade antiaderente do arando-vermelho se revelou mais eficaz quando a concentração de proantocianidinas ultrapassava os 18 mg. (237, 238)

Outros compostos fenólicos como as catequinas demonstraram de igual modo efeitos antimicrobianos ao aumentar a produção de citocinas (nomeadamente IL-12 e IL-10), a redução da expressão génica do TNF- α , redução da lesão da membrana celular bacteriana o que levou a uma melhoria de sintomas inflamatórios associados às ITUs. Num estudo com 80 estirpes de *E. coli* isoladas de uroculturas, a maioria apresentou MICs inferiores ou iguais a 4,0 mg/mL de extrato de chá verde, sendo que 40% apresentaram MICs \leq 2,5 mg/mL. Kheirabadi *et al.*,

demonstraram ainda que o tratamento complementar com cápsulas de chá verde (4 cápsulas de 500 mg/dia), aliado à terapêutica antibiótica convencional, levou a uma redução estatisticamente significativa dos sintomas de cistite aguda não complicada resultando em melhorias a nível clínico após três dias de tratamento. (237)

O resveratrol também evidenciou a capacidade de inibição da invasão de células uroteliais humanas por *Proteus mirabilis*. Estudos adicionais confirmaram que o resveratrol pode melhorar a função urinária através da inibição de mastócitos e da via TGF- β /Wnt/ β -catenina, para além de reduzir biomarcadores de *stress* oxidativo. Em modelos animais de cistite, este composto demonstrou efeitos benéficos na função vesical, devido à sua capacidade antioxidante. Concentrações de 10 e 100 μ M de resveratrol, foram eficazes na atenuação da contratilidade do músculo detrusor induzida por bradicinina, possivelmente através da redução da COX-2, da síntese de prostaglandina E2, da inibição da entrada de Ca²⁺ e do bloqueio de canais de cálcio tipo L, fundamentais para que haja a contratilidade do detrusor. (237)

A quercetina também se destacou pelas suas propriedades antimicrobianas, nomeadamente como inibidor da DNA-girase, enzima essencial na replicação do DNA bacteriano. Este composto demonstrou reduzir o crescimento bacteriano, em estirpes de *Pseudomonas aeruginosa*, em que a sua associação com antibióticos resultou numa redução de até 80% das MICs dos fármacos testados. Por sua vez, a quercetina-3-glicosídeo demonstrou propriedades anti-adesivas impedindo a formação de biofilmes polimicrobianos em dispositivos médicos como cateteres urinários, comprometendo assim a integridade da parede e da membrana celular bacteriana. (237)

Outros compostos fenólicos obtiveram uma ação antibacteriana eficaz como o ácido hidroxibenzóico e hidroxicinâmico com atividade contra *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staph. Aureus* e *Listeria monocytogenes*. Segundo Fernández *et al.*, extratos de *Vaccinium myrtillus* com alto teor em compostos fenólicos potenciaram a atividade antibiótica da vancomicina e da linezolida contra a bactéria *Staph. Aureus*. (238)

Futuramente, são necessárias mais investigações adicionais para clarificar os mecanismos moleculares envolvidos na ação destes compostos fenólicos e definir parâmetros de dose mais eficazes sem efeitos colaterais, sendo fundamental para a sua aplicação clínica no tratamento das ITUs. (237)

4 Conclusão

Ao longo dos últimos anos, tem-se verificado um crescente interesse por parte dos consumidores em alimentos mais naturais e saudáveis devido sobretudo às suas propriedades bioativas. A exposição prolongada a agentes pró-oxidantes desencadeia, no organismo humano, uma série de reações em cascata que provocam danos estruturais e funcionais tanto ao nível do DNA mitocondrial como a nível celular.

Estes agentes pró-oxidantes originam a formação de ROS que, em concentrações excessivas, levam a estados de stress oxidativo que, por sua vez, quando estes não são controlados, podem desencadear stress inflamatório. Desta forma, quer o stress oxidativo como a inflamação desempenham um papel central na progressão de doenças crónicas.

Assim, os compostos fenólicos assumem-se como agentes eficazes na neutralização do stress oxidativo e do stress inflamatório contribuindo para que haja mitigação dos seus efeitos deletérios na saúde humana. A sua eficácia tem sido comprovada ao longo de vários estudos na prevenção e na coadjuvância terapêutica de várias doenças.

As investigações atuais incidem essencialmente sobre a identificação, extração e aplicação dos compostos fenólicos sugerindo que estes compostos possuem múltiplas atividades biológicas nomeadamente propriedades antivirais, antibacterianas, anti-inflamatórias, cardioprotetoras, anticancerígenas, antimetabólicas, antioxidantes e neuroprotetoras.

No entanto, para que todos estes benefícios atribuídos aos compostos fenólicos se concretizem em contexto clínico, é fundamental que a sua absorção seja assegurada, pelo que a metabolização e a biodisponibilidade destes compostos devem ser consideradas como áreas de investigação prioritárias. As principais limitações ao seu uso prendem-se com a reduzida solubilidade, a baixa taxa de absorção e o metabolismo acelerado, sobretudo no caso de compostos de elevado peso molecular, como as proantocianidinas. Outros fatores como as técnicas de processamento alimentar e a matriz alimentar também tem um papel importante na absorção dos compostos fenólicos.

Atualmente, a digestão simulada *in vitro* constitui a principal metodologia para avaliação da biodisponibilidade. Contudo, a escassez de dados relativos à biodisponibilidade dos compostos fenólicos e à medição dos danos oxidativos *in vivo* constitui uma limitação. Torna-se, assim, imperativo o desenvolvimento de técnicas analíticas mais robustas capazes de fornecer dados mais precisos sobre a absorção e excreção destes compostos ao longo do tempo.

Desta forma, é crucial o desenvolvimento de estudos que avaliem a segurança e eficácia destas substâncias, de modo a determinar quais as doses mais adequadas para consumo, evitando assim riscos de sobredosagem. De igual forma, é fundamental promover a realização de mais estudos in vitro e principalmente in vivo, com diferentes abordagens metodológicas em ensaios clínicos, de forma a clarificar os efeitos reais do consumo de compostos fenólicos na saúde humana.

5 Referências Bibliográficas

- (1) World Health Organization. Noncommunicable Diseases. World Health Organization. 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
- (2) Karanikolos M. State of Health in the EU. Finland.. European Journal of Public Health. 2021;28(suppl_4). Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-12/2021_chp_pt_english.pdf
- (3) Witek K, Wydra K, Filip M. A High-Sugar Diet Consumption, Metabolism and Health Impacts with a Focus on the Development of Substance Use Disorder: A Narrative Review. 2022; 14(14): 2940. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu14142940>.
- (4) Wali JA, Jarzebska N, Raubenheimer D, Simpson SJ, Rodionov RN, O’Sullivan JF. Cardio-Metabolic Effects of High-Fat Diets and Their Underlying Mechanisms-A Narrative Review. 2022; 12(5): 1505. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12051505>.
- (5) Finicelli M, Di Salle A, Galderisi U, Peluso G. The Mediterranean Diet: An Update of the Clinical Trials. 2022; 14(14): 2956. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu14142956>.
- (6) Rodrigues SSP, Franchini BM, Pinho ISM, Graça APSR. The Portuguese mediterranean diet wheel: development considerations. British Journal of Nutrition. 2021; 1–7. Available from: <https://doi.org/10.1017/s0007114521003743>.
- (7) Stacherl B, Odile S. Chronic disease onset and wellbeing development: longitudinal analysis and the role of healthcare access. European Journal of Public Health. 2023; 34(1). Available from: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckad167>.
- (8) Lukens JR, Gross JM, Kanneganti TD. IL-1 family cytokines trigger sterile inflammatory disease. Front Immunol. 2012; 9(3):1-12. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3466588/>
- (9) Ellis C, Edirisinghe I, Kappagoda T, Burton-Freeman B. Attenuation of meal-induced inflammatory and thrombotic responses in overweight men and women after 6-week daily strawberry (*Fragaria*) intake. A randomized placebo-controlled trial. J Atheroscler Thromb. 2011; 18(4): 318-327. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21242652/>

- (10) Miglio C, Peluso I, Raguzzini A, Villaño DV, Cesqui E, Catasta G, Toti E, Serafini M. Antioxidant and inflammatory response following high-fat meal consumption in overweight subjects. *Eur J Nutr.* 2013; 52(3): 1107-1114. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22810465/>
- (11) Rudrapal M, Khairnar SJ, Khan J, Dukhyil AB, Ansari MA, Alomary MN, Alshabrmi FM, Palai S, Deb PK, Devi R. Dietary Polyphenols and Their Role in Oxidative Stress-Induced Human Diseases: Insights Into Protective Effects, Antioxidant Potentials and Mechanism(s) of Action [Internet]. *Frontiers.* 2022. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.806470/full>.
- (12) Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 27]; 2017(8416763):1–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5551541/>.
- (13) Juan CA, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 1];22(9):4642. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8125527/>.
- (14) Pietta, P. G. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod.* 2000; 63(7): 1035-1042.
- (15) Hong SY, Qin B. The Protective Role of Dietary Polyphenols in Urolithiasis: Insights into Antioxidant Effects and Mechanisms of Action. 2023; 15(17): 3753–3753. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu15173753>.
- (16) Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2024; 20(7): 1126–1167. Available from: <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>.
- (17) Bardaweel SK, Gul M, Alzweiri M, Ishaqat A, ALSalamat HA, Bashatwah RM. Reactive Oxygen Species: the Dual Role in Physiological and Pathological Conditions of the Human Body. *The Eurasian Journal of Medicine.* 2028; 50(3): 193–201. Available from: <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.17397>.
- (18) Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MCB, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine and Cellular*

- Longevity. 2016; 2016(7432797): 1–9. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>.
- (19) Bertelli A, Biagi M, Corsini M, Bainsi G, Cappellucci G, Miraldi E. Polyphenols: From Theory to Practice. *Foods*. 2021; 10(11): 2595. Available from: <https://doi.org/10.3390/foods10112595>.
- (20) Rathod NB, Elabed N, Punia S, Ozogul F, Kim SK, Rocha JM. Recent Developments in Polyphenol Applications on Human Health: A Review with Current Knowledge. *Plants*. 2023; 12(6): 1217. Available from: <https://doi.org/10.3390/plants12061217>.
- (21) Bardón R, Franco E, Pérez P, Doménech R, López A. Alimentos funcionales (1.a parte): ingredientes bioactivos. *Práctica Farmacéutica* 2009; (15): 7-12. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/ft113_alimentos_funcionais_3247581835b042c730da3f.pdf
- (22) Pinto J. *Nutraceuticos e Alimentos Funcionais*, Edição Lidel. Portugal. 2010.
- (23) OMS/FAO. Report of a WHO/FAO Expert Consultation. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series. 2003; (TRS 916): 1-160. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42665/WHO_TRS_916.pdf?sequence=1
- (24) Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at highrisk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 62(5): 651-659.
- (25) Arts ICW, Hollman PCH. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005; 81(1 Suppl): 317S-325S.
- (26) Giglio RV, Patti AM, Cicero AFG, Lippi G, Rizzo M, Tith PP, Banach M. Polyphenols: potential use in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des*. 2018; 24(2): 239-258.
- (27) Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, Rajkovic J, Fokou APM, Azzini E, Peluso I, Mishra AP, Nigam M, Rayess YE, Beyrouthy ME, Polito L, Iriti M, Martins N, Martorell M, Docea AO, Setzert WN, Calina D, Cho WC, Sharifi-Rad J. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in Physiology*. 2020 [cited 2020 Jul 2];11(694). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32714204/>

- (28) Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, Antioxidants and Functional foods: Impact on Human Health. *Pharmacognosy Reviews*. 2010 [cited 2010 Jul];4(8):118–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22228951/>
- (29) Reddy VP. Oxidative Stress in Health and Disease. *Biomedicines* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct] 29; 11(11): 2925–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10669448/>.
- (30) San Miguel-Chávez R. Phenolic Antioxidant Capacity: A Review of the State of the Art. *Phenolic Compounds - Biological Activity*. 2017 Mar 8. Available from: [Phenolic Antioxidant Capacity: A Review of the State of the Art | IntechOpen](#).
- (31) Seifried, H. E., D. E. Anderson, E. I. Fisher and J. A. Milner. "A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species." *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2007; 18(9): 567-579.
- (32) Dartsch PC, Kler A, Kriesl, E. Antioxidative and anti-inflammatory potential of different functional drink concepts in vitro. *Phytother Res* 2009; 23: 165-71.
- (33) Furst DE, Ulrich RW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout. In: Katzung BG, editor. *Basic and clinical pharmacology*. 10th ed. Singapore: McGraw-Hill; 2007; 573-75.
- (34) Pahwa R, Jialal I, Goyal A. Chronic inflammation [Internet]. NIH.gov. StatPearls Publishing. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>.
- (35) Chavda VP, Feehan J, Apostolopoulos V. Inflammation: The Cause of All Diseases. *Cells* [Internet]. 2024;13(22):1906. Available from: https://mdpi-res.com/bookfiles/topic/7916/Inflammation_The_Cause_of_All_Diseases.pdf?v=1732586799.
- (36) Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, Holgate ST, Jönsson LS, Latulippe ME, Marcos A, Moreines J, M'Rini C, Müller M, Pawelec G, van Neerven RJ, Watzl B, Zhao J. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr*. 2013; 109 Suppl 1:S1-34
- (37) Schett GB, Neurath MF. Resolution of chronic inflammatory disease: universal and tissue-specific concepts. *Nat commun*. 2018; 9(1):3261.
- (38) Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ, Golenbock D, Gresnigt MS, Heneka MT, Hoffman HM, Hotchkiss R,

Joosten LAB, Kastner DL, Korte M, Latz E, Libby P, Mandrup-Poulsen T, Mantovani A, Mills KGS, Nowak KL, O'neil LA, Pickkers P, Poll TVD, Ridker PM, Schalkwijk J, Schwartz DA, Siegmund B, Steer CJ, Tilg H, Van der Meer JWM, Van de Veerdonk FL, Dinarello CA. A guiding map for inflammation. *Nature immunology* [Internet]. 2017 Jul 19;18(8):826–831. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5939996/>.

- (39) Chen L, Deng H, Cui H. Inflammatory Responses and inflammation-associated Diseases in Organs. *Oncotarget* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 14];9(6):7204–18. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5805548/>.
- (40) Costa G, Francisco V, Lopes MC, Cruz MT, Batista MT. Intracellular signaling pathways modulated by phenolic compounds: application for new anti-inflammatory drugs discovery. *Curr Med Chem*. 2012; 19(18): 2876-900
- (41) Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, Teeling JL, Blaak EE, Fenech M, Vauzour D, McArdle HJ, Kremer BH, Sterkman L, Vafeiadou K, Benedetti MM, Williams CM, Calder PC. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015;114(7): 999-1012.
- (42) Biswas SK. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]. 2016;1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4736408/>
- (43) Ambriz-Perez DL, Leyva-Lopez N, Gutierrez-Grijalva EP, Heredia JB. Phenolic compounds: Natural alternative in inflammation treatment. A Review. Yildiz F, editor. *Cogent Food & Agriculture*. 2016 [cited 2016 Jan 11];2(1). Available from: https://www.researchgate.net/publication/290221274_Phenolic_compounds_Natural_a_lternative_in_inflammation_treatment_A_Review.
- (44) Zhang W, Zheng Y, Yan F, Dong M, Ren Y. Research progress of quercetin in cardiovascular disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023 [cited 2023 Nov 16];10:1203713. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10694509/#:~:text=Quercetin%20has%20prominent%20medicinal%20value>.
- (45) Wagenaar CA, Van de Put M, Bisschops M, Walrabenstein W, de Jonge CS, Herrema H, Schaardenburg DV. The Effect of Dietary Interventions on Chronic Inflammatory Diseases in Relation to the Microbiome: A Systematic Review. *Nutrients*

- [Internet]. 2021. [cited 2021 Sep 15];13(9):3208. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464906/>.
- (46) Esposito K, Giugliano D. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *European Heart Journal*. 2005; 15-20.
- (47) Benedetti MM, Williams CM, Calder PC. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015; 114(7): 999- 1012.
- (48) Scalbert A, Morand C, Manach C, Rémésy C. Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. *Biomed. Pharmacother*. 2002; 56(6): 276-82.
- (49) Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr*. 2004; 79(5): 727-47.
- (50) Fraga CG, Galleano M, Verstraeten S V, Oteiza PI. Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Mol. Aspects Med*. 2010; 31(6): 435-45.
- (51) Vincenzo L. Phenolic Compounds: Introduction. ResearchGate. 2013. https://www.researchgate.net/publication/249970213_Phenolic_Compounds_Introduction.
- (52) Reshi ZA, Ahmad W, Lukatkin AS, Javed S. From Nature to Lab: A Review of Secondary Metabolite Biosynthetic Pathways, Environmental Influences, and In Vitro Approaches. *Metabolites* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 28];13(8):895–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10456650/>.
- (53) Hooper, LE; Cassidy, A. A review of the health care potential of bioactive compounds. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2006 86, 1805-1813.
- (54) Kumar N, Goel N. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnology Reports*. 2019 [cited 2019 Dec 1]. Available from: Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications - ScienceDirect.
- (55) Bouymajane A, Filali FR, Moujane S, Majdoub YOE, Otzen P, Channaoui S, Ed-Dra A, Bouddine T, Sellam K, Boughrouss AA, Miceli N, Altemimi AB, Cacciola F. Phenolic Compound, Antioxidant, Antibacterial, and In Silico Studies of Extracts from the Aerial Parts of *Lactuca saligna* L. *Molecules*. 2024 Jan 25;29(3):596–6.

- (56) Del Rio, D; Costa, LG; Lean, MEJ; Crozier, A. Polyphenols and health: what compounds are involved? *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 2010 20, 1 – 6.
- (57) Crozier, A; Jaganath, IB; Clifford, MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Natural Product Reports*, 2009 26, 1001 – 1043.
- (58) Stoclet, J-C; Chataigneau, T; Ndiaye, M; Oak, M-H; Bedoui, JE; Chataigneau, M; Schini-Kerth, VB. Vascular protection by dietary polyphenols. *European Journal of Pharmacology*, 2004 500, 299 – 313.
- (59) Nurzyńska-Wierdak R. Phenolic Compounds from New Natural Sources—Plant Genotype and Ontogenetic Variation. *Molecules*. 2023 [cited 2023 Feb 11];28(4):1731. Available from: Phenolic Compounds from New Natural Sources—Plant Genotype and Ontogenetic Variation.
- (60) Dasha Mihaylova, Dimitrova-Dimova M, Popova A. Dietary Phenolic Compounds—Wellbeing and Perspective Applications. *International journal of molecular sciences* [Internet]. 2024 Apr 27;25(9):4769–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11084633/>.
- (61) Mandal SM, Chakraborty D, Dey S. Phenolic acids act as signaling molecules in plant-microbe symbioses. *Plant Signaling & Behavior*. 2010 Apr;5(4):359–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400851/>.
- (62) Santos-Sánchez NF, Salas-Coronado R, Hernández-Carlos B, Villanueva-Canongo C. *Plant Physiological Aspects of Phenolic Compounds*. Google Books. 2019. Available from: https://books.google.pt/books?hl=pt-PT&lr=&id=LEP8DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA35&dq=metabolic+views+of+shikimic+%C3%A1cid+phenolic+compounds&ots=JJnqXaDSYd&sig=KRXn8pXFD-Kcp8Kh_Bh9ZO2TnIU&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false.
- (63) Yuan J, Zhong S, Long Y, Guo J, Yu Y, Liu J. Shikimate Kinase Plays Important Roles in Anthocyanin Synthesis in *Petunia*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 [cited 2024 Jun 25];23(24):15964. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36555606>.
- (64) Tohge T, Watanabe M, Hoefgen R, Fernie AR. Shikimate and Phenylalanine Biosynthesis in the Green Lineage. *Frontiers in Plant Science*. 2013;4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3608921/>.

- (65) Biała W, Jasiński M. The Phenylpropanoid Case – It Is Transport That Matters. *Frontiers in Plant Science*. 2018. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/414799>.
- (66) Tang S, Wang B, Liu X, Xi W, Yue Y, Tan X, Bai J, Huang L. Structural insights and biological activities of flavonoids: Implications for novel applications. *Food Frontiers*. 2024 Oct 16;6(1):218–47. Available from: <https://iadns.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/fft2.494>.
- (67) Ebrahimi P & Lante A. Polyphenols: A Comprehensive Review of their Nutritional Properties. *The Open Biotechnology Journal*. 2021, 15. 164-172. 10.2174/1874070702115010164.
- (68) Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*. 2016 [cited 2016 Dec 29];5(47). Available from <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5465813/>.
- (69) Ullah A, Munir S, Badshah SL, Khan N, Ghani L, Poulson BG, et al. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules*. 2020 [cited 2020 Nov 11];25(22):5243. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7697716/>.
- (70) Basic structure of flavonoids. [Internet]. ResearchGate. 2024. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Basic-structure-of-flavonoids_fig1_51174448.
- (71) Liga S, Paul C, Francisc Péter. Flavonoids: Overview of Biosynthesis, Biological Activity, and Current Extraction Techniques. *Plants*. 2023 [cited 2023 Jul 23];12(14):2732–2. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10384615/>.
- (72) Grotewold, E. *The science of flavonoids*. 9th Edition. United States of America: Springer; 2006.
- (73) Yao, LH; Jiang, YM; Shi, J; Tomás-Barberán, FA; Datta, N; Singanusong, R; Chen, SS. Flavonoids in food and their health benefits. *Plant Foods for Human Nutrition*, 2004; 59: 113 – 122.
- (74) Cosme F, Aires A, Pinto T, Oliveira I, Vilela A, Gonçalves B. A Comprehensive Review of Bioactive Tannins in Foods and Beverages: Functional Properties, Health Benefits, and Sensory Qualities. *Molecules*. 2025;30(4):800. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/30/4/800>.
- (75) Hostetler GL, Ralston RA, Schwartz SJ. Flavones: Food Sources, Bioavailability, Metabolism, and Bioactivity¹². *Advances in Nutrition*. 2017 [cited

- 2017 May 5];8(3):423–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5421117/>.
- (76) Khan H, Pervaiz A, Intagliata S, Das N, Nagulapalli Venkata KC, Atanasov AG, et al. The analgesic potential of glycosides derived from medicinal plants. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020 [cited 2020 Feb 14];28(1):387–401. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7214601/>.
- (77) Jiang N, Doseff A, Grotewold E. Flavones: From Biosynthesis to Health Benefits. *Pubmed Central*. 2016 [cited 2016 Jun 21];5(2):27. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4931407/>.
- (78) Denisa Leonte, Ungureanu D, Zaharia V. Flavones and Related Compounds: Synthesis and Biological Activity. *Molecules*. *Pubmed Central*. 2023 [cited 2023 Sep 8];28(18):6528–8. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/18/6528>.
- (79) Luo Y, Jian Y, Liu Y, Jiang S, Muhammad Daniyal, Wang W. Flavanols from Nature: A Phytochemistry and Biological Activity Review. *Pubmed Central*. 2022 [cited 2022 Jan 22];27(3):719–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8838462/#:~:text=Flavanols%2C%20a%20common%20class%20of>.
- (80) Margalef M, Pons Z, Iglesias-Carres L, Bravo FI, Muguerza B, Arola-Arnal A. Flavonol plasma bioavailability is affected by metabolic syndrome in rats. *Elsevier*. 2017; 231:287-294. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814617305356>.
- (81) Watanabe Y, Idenoue K, Nagai M, Adachi S. Stability of catechin in aqueous solution with coexistent ascorbic acid or octanoyl ascorbate and organic acid. *Food Sci. Technol*. 2010;16(2): 111 – 114.
- (82) Khan MK, Zill-E-Huma, Dangles O. A comprehensive review on flavanones, the major citrus polyphenols. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2014 [cited 2014 Feb];33(1):85–104. Available from: https://hal.inrae.fr/hal-02640844/file/2014%20-%20Dangles%20O%20-%201_1.pdf.
- (83) Wdowiak K, Walkowiak J, Pietrzak R, Bazan-Woźniak A, Cielecka-Piontek J. Bioavailability of Hesperidin and Its Aglycone Hesperetin-Compounds Found in Citrus Fruits as a Parameter Conditioning the Pro-Health Potential (Neuroprotective and Antidiabetic Activity)—Mini-Review. *Pubmed Central*. 2022 [cited 2022 Jun 26];14(13):2647. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9268531/>.

- (84) Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug–Drug Interaction Studies. *Pubmed Central*. 2020 [cited 2020 Feb 13];59(6):699–714. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7292822/>.
- (85) Gómez-Zorita S, González-Arceo M, Fernández-Quintela A, Eseberri I, Trepiana J, Portillo MP. Scientific Evidence Supporting the Beneficial Effects of Isoflavones on Human Health. *Nutrients*. 2020 [cited 2020 Dec 17];12(12):3853. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33348600/>.
- (86) Sohn SI, Pandian S, Oh YJ, Kang HJ, Cho WS, Cho YS. Metabolic Engineering of Isoflavones: An Updated Overview. *Frontiers in Plant Science*. 2021 [cited 2021 Jun 7];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/plant-science/articles/10.3389/fpls.2021.670103/full>
- (87) Beecher GR. Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. *The Journal of Nutrition*, 2003, 3248S – 3254S.
- (88) Křížová L, Dadáková K, Kašparovská J, Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules* [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 19];24(6):1076. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470817/>.
- (89) Mattioli R, Francioso A, Mosca L, Silva P. Anthocyanins: A Comprehensive Review of Their Chemical Properties and Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2020 [cited 2020 Aug 21];25(17):3809. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7504512/>.
- (90) Khoo HE, Azlan A, Tang ST, Lim SM. Anthocyanidins and anthocyanins: Colored Pigments as food, Pharmaceutical ingredients, and the Potential Health Benefits. *Food & Nutrition Research*. 2017 [cited 2017 Aug 13];61(1):1361779. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5613902/>.
- (91) Ayvaz H, Cabaroglu T, Akyildiz A, Pala CU, Temizkan R, Ağçam E, et al. Anthocyanins: Metabolic Digestion, Bioavailability, Therapeutic Effects, Current Pharmaceutical/Industrial Use, and Innovation Potential. *Antioxidants*. 2022 [cited 2022 Dec 26];12(1):48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9855055/#:~:text=%CE%B2%2Dglucosidase%20directly%2C%20and%20polyphenoloxidase>.
- (92) Ravish Kumkum, Aston-Mourney K, McNeill BA, Damián Hernández, Rivera LR. Bioavailability of Anthocyanins: Whole Foods versus Extracts. *Nutrients*. 2024

[cited 2024 May 7];16(10):1403–3. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/10/1403>.

- (93) Mahmud A MR, Tanzila IE, Siddiquee MRF, Shahriar A, Ahmed H, Md Mosfeq-Ul-Hasan MD, Rahman N, Islam R, Uddin MR, Mizan MFR. Natural flavonols: actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for various diseases. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 2023 May 15;12(1). Available from: <https://bjbas.springeropen.com/articles/10.1186/s43088-023-00387-4>.
- (94) Gervasi T, Calderaro A, Barreca D, Tellone E, Trombetta D, Ficarra S, Smeriglio A, Mandalari G, Gattuso G. Biotechnological Applications and Health-Promoting Properties of Flavonols: An Updated View. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 Feb 1;23(3):1710. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8835978/>.
- (95) Singala RV, Dubey AK, Garg A., Sharma RK., Fiorino M., Ameen SM., Haddad MA., Al-Hiary M. Natural Polyphenols: Chemical classification, definition of classes, subcategories and structures. (2019). 102(5).
- (96) Oluwole O, Fernando WB, Lumanlan J, Ademuyiwa O, Jayasena V. Role of phenolic acid, tannins, stilbenes, lignans and flavonoids in human health – a review. *International Journal of Food Science & Technology*. 2022 [cited 2022 Jul 18];57(10):6326–35. Available from: https://www.researchgate.net/publication/361519542_Role_of_phenolic_acid_tannins_stilbenes_lignans_and_flavonoids_in_human_health_-_a_review.
- (97) Beslo, Drago & Došlić, Gloria & Agić, Dejan & Rastija, Vesna & Šperanda, Marcela & Gantner, Vesna & Lučić, Bono. Polyphenols in Ruminant Nutrition and Their Effects on Reproduction. *Antioxidants*. 2022; 11: 970. 10.3390/antiox11050970.
- (98) Alaya IB, Alves G, Lopes J, Silva LR. Use of Encapsulated Polyphenolic Compounds in Health Promotion and Disease Prevention: Challenges and Opportunities. *Macromol—A Journal of Macromolecular Research* [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 10];4(4):805–42. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-6209/4/4/48>.
- (99) Nazia Nazam, Jabir NR, Ahmad I, Alharthy SA, Mohd Shahnawaz Khan, Ayub R, Tabrez S. Phenolic Acids-Mediated Regulation of Molecular Targets in Ovarian Cancer: Current Understanding and Future Perspectives. *Pharmaceuticals*. 2023 [cited 2023 Feb 11];16(2):274–4. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9962268/>.

- (100) Abotaleb M, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Therapeutic Potential of Plant Phenolic Acids in the Treatment of Cancer. *Biomolecules*. 2020 [cited 2020 Feb 3];10(2):221. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7072661/>.
- (101) Kiokias S, Proestos C, Oreopoulou V. Phenolic Acids of Plant Origin—A Review on Their Antioxidant Activity In Vitro (O/W Emulsion Systems) Along with Their in Vivo Health Biochemical Properties. *Foods*. 2020 [cited 2020 Apr 24];9(4):534. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7231038/>
- (102) Celestino Santos-Buelga, González-Paramás AM, González-Manzano S. Phenolic Acids and Derivatives: Description, Sources, Properties, and Applications. Springer eBooks. 2023 [cited 2023 Jan 1];37–72. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-18587-8_3.
- (103) Rodríguez-García C, Sánchez-Quesada C, Toledo E, Delgado-Rodríguez M, Gaforio J. Naturally Lignan-Rich Foods: A Dietary Tool for Health Promotion? *Molecules*. 2019 [cited 2019 Mar 6];24(5):917. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/5/917>.
- (104) Eseberri I, Trepiana J, Léniz A, Gómez-García I, Carr-Ugarte H, González M, Portillo MP,. Variability in the Beneficial Effects of Phenolic Compounds: A Review. *Nutrients*. 2022 May 4;14(9):1925–5. Available from: https://www.researchgate.net/publication/360378120_Variability_in_the_Beneficial_Effects_of_Phenolic_Compounds_A_Review.
- (105) Panzella L, Moccia F, Nasti R, Marzorati S, Verotta L, Napolitano A. Bioactive Phenolic Compounds From Agri-Food Wastes: An Update on Green and Sustainable Extraction Methodologies. *Frontiers in Nutrition*. 2020 [cited 2020 May 7];7. Available from: Bioactive Phenolic Compounds From Agri-Food Wastes: An Update on Green and Sustainable Extraction Methodologies - PubMed
- (106) Zamora-Ros R, Knaze V, Luján-Barroso L, Romieu I, Scalbert A, Slimani N, et al. Differences in dietary intakes, food sources and determinants of total flavonoids between Mediterranean and non-Mediterranean countries participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *British Journal of Nutrition*. 2012 Sep 14;109(8):1498–507. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/differences-in-dietary-intakes-food-sources-and-determinants-of-total-flavonoids-between-mediterranean-and-nonmediterranean-countries-participating-in->

the-european-prospective-investigation-into-cancer-and-nutrition-epic-study/5D0D8942E910D229F12838177CEA3447.

- (107) Aherne, SA; O'Brien, NM. Dietary flavonols: chemistry, food content and metabolism. *Nutrition*, 2002, 18, 75 – 81.
- (108) Lima MC, Paiva de Sousa C, Fernandez-Prada C, Harel J, Dubreuil JD, de Souza EL. A review of the current evidence of fruit phenolic compounds as potential antimicrobials against pathogenic bacteria. *Microbial Pathogenesis*. Elsevier. 2019 [cited 2019 May]; 130:259–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401018321144?via%3Dihub>.
- (109) Rahman MdM, Rahaman MdS, Islam MdR, Rahman F, Mithi FM, Alqahtani T, et al. Role of Phenolic Compounds in Human Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *Molecules*. 2021 [cited 2021 Dec 30];27(1):233. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8746501/>
- (110) Hussain MB, Hassan S, Waheed M, Javed A, Farooq MA, Tahir A. Bioavailability and Metabolic Pathway of Phenolic Compounds. *IntechOpen eBooks [Internet]*. 2019. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/65900>.
- (111) Ross JA, Kasum CM. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects and safety. *Annu. Rev. Nutr.* 2002, 22, 19 – 34.
- (112) Horst, MA, Cruz, AC; Lajolo FMBioavailability of bioactive compounds from foods. In: *Nutrient Bioavailability*. 2016.
- (113) Corcoran MP, McKay DL, Blumberg JB. Flavonoid basics: chemistry, sources, mechanisms of action, and safety. *J. Nutr. Gerontol. Geriatr.* 2012; 31(3): 176-89.
- (114) Shahidi F, Yeo J. Bioactivities of Phenolics by Focusing on Suppression of Chronic Diseases: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018 [cited 2018 May 25];19(6):1573. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6032343/>.
- (115) Middleton, E; Kandaswami, C; Theoharides, TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews*, 2000, 52, 673 – 751.
- (116) Procházková, D; Bousová, I; Wilhelmová, N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia* 2011, 82, 513 – 523.
- (117) Nagarajan S, Nagarajan R, Kumar J, Salemme A, Togna AR, Saso L, et al. Antioxidant Activity of Synthetic Polymers of Phenolic Compounds. *MDPI*. 2020 [cited

- 2020 Jul 24];12(8):1646. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4360/12/8/1646>.
- (118) Li P, Feng D, Yang D, Li X, Sun J, Wang G, et al. Protective effects of anthocyanins on neurodegenerative diseases. *Trends in Food Science & Technology*. 2021 [cited 2021 May]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9922026/>.
- (119) Sadowska-Bartosz I, Bartosz G. Antioxidant Activity of Anthocyanins and Anthocyanidins: A Critical Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 [cited 2024 Nov 8];25(22):12001. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/22/12001>.
- (120) Sheng Y, Sun Y, Tang Y, Yu Y, Wang J, Zheng F, et al. Catechins: Protective mechanism of antioxidant stress in atherosclerosis. 2023 [cited 2023 Mar 24];14. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10080012/>.
- (121) Smeriglio A, Barreca D, Bellocco E, Trombetta D. Proanthocyanidins and hydrolysable tannins: occurrence, dietary intake and pharmacological effects. *British Journal of Pharmacology*. 2016 [cited 2016 Oct 21];174(11):1244–62. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5429339/>.
- (122) Fushimi S, Miyazawa T, Kimura F, Nakagawa K, Burdeos GC, Miyazawa T. Young Persimmon Ingestion Suppresses Lipid Oxidation in Rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2015;61(1):90–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25994144/>.
- (123) Chandimali N, Bak SG, Park EH, Lim HJ, Won YS, Kim EK, et al. Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: a review. *Cell Death Discovery* [Internet]. 2025 Jan 24;11(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41420-024-02278-8>.
- (124) Martins N, Barros L, Ferreira ICFR. In vivo antioxidant activity of phenolic compounds: Facts and gaps. *Trends in Food Science & Technology*. 2016 [cited 2016 Feb];48:1–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924224415300911>.
- (125) Scheiber A, Mank V. Anti-Inflammatory Diets [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597377/>
- (126) Lopez-Corona AV, Valencia-Espinosa I, González-Sánchez FA, Sánchez-López AL, Garcia-Amezquita LE, Garcia-Varela R. Antioxidant, Anti-Inflammatory and

Cytotoxic Activity of Phenolic Compound Family Extracted from Raspberries (*Rubus idaeus*): A General Review. *Antioxidants* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 1];11(6):1192. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/6/1192/html>.

- (127) Kim, HP; Son, KH; Chang, HW; Kang, SS. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *Journal of Pharmacological Sciences* 2004, 96, 229 – 245.
- (128) Ortiz A de C, Fideles SOM, Reis CHB, Bellini MZ, Pereira E de SBM, Pilon JPG, Marchi MA, Detregiachi CRP, Flato UAP, Trazzi BFS, Pagani BT, Ponce JB, Gardizani TP, Veronez FS, Buchaim DV, Buchaim RL. Therapeutic Effects of Citrus Flavonoids Neohesperidin, Hesperidin and Its Aglycone, Hesperetin on Bone Health. *Biomolecules*. 2022 [cited 2022 Apr 23];12(5):626. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9138288/>.
- (129) Speciale A, Romina Bashllari, Muscarà C, Maria Sofia Molonia, Antonella Saija, Saha S, Wilde PJ, Cimino F. Anti-Inflammatory Activity of an In Vitro Digested Anthocyanin-Rich Extract on Intestinal Epithelial Cells Exposed to TNF- α . *Molecules*. 2022 [cited 2022 Aug 23];27(17):5368–8. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/17/5368>.
- (130) Gross, M. Flavonoids and cardiovascular disease. *Pharmaceutical Biology* 2004, 42, 21 – 35.
- (131) Cassidy A, Rogers G, Peterson JJ, Dwyer JT, Lin H, Jacques PF. Higher dietary anthocyanin and flavonol intakes are associated with anti-inflammatory effects in a population of US adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015 [cited 2015 Jul 1];102(1):172–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26016863/>.
- (132) Gasmi A, Mujawdiya PK, Noor S, Lysiuk R, Darmohray R, Piscopo S, Lenchyk L, Antonyak H, Dehtiarova K, Shanaida M, Polishchuck A, Shanaida V, Peana M, Bjorklund G. Polyphenols in Metabolic Diseases. *Molecules*. 2022 Sep 23;27(19):6280.
- (133) Swarup S, Zeltser R. Síndrome Metabólica [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248/>
- (134) Aryal D, Joshi S, Nabin Kumar Thapa, Chaudhary P, Sirjana Basaula, Joshi U, Bhandari D, Rogers MH, Bhattarai S, Sharma KR, Regmi BP, Parajuli N. Dietary phenolic compounds as promising therapeutic agents for diabetes and its complications: A comprehensive review. *Food science & nutrition*. 2024 Jan 30;

- (135) Hajjalyani M, Hosein Farzaei M, Echeverría J, Nabavi SM, Uriarte E, Sobarzo-Sánchez E. Hesperidin as a Neuroprotective Agent: A Review of Animal and Clinical Evidence. *Molecules*. 2019 [cited 2019 Feb 12];24(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6384806/>.
- (136) Sapra A, Bhandari P. Diabetes. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
- (137) Ashafaq M, Varshney L, Khan MHA, Salman Mohd, Naseem M, Wajid S, Nasseem M, Wajid S, Parvez S. Neuromodulatory Effects of Hesperidin in Mitigating Oxidative Stress in Streptozotocin Induced Diabetes. *BioMed Research International*. 2014;2014:1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25050332/>.
- (138) Kim JM, Lee U, Kang JY, Park SK, Kim JC, Heo HJ. Matcha Improves Metabolic Imbalance-Induced Cognitive Dysfunction. Peluso I, editor. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020 [cited 2020 Nov 28]:1–19. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7719512/>.
- (139) Leo CH, Woodman OL. Flavonols in the Prevention of Diabetes-induced Vascular Dysfunction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2024 [cited 2014 Nov 11];65(6):532–44. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4461385/>.
- (140) Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clinical Medicine [Internet]*. 2023 Jul 1;23(4):284–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147021182404572X>.
- (141) Yen GC, Cheng HL, Lin LY, Hsu CL. The potential role of phenolic compounds on modulating gut microbiota in obesity. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2020 [cited 2020 Jun 15];28(2):195–205. Available form: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9261860/>.
- (142) Singh A, Singh K, Kaur K, Singh A, Sharma A, Kaur K, Kaur J, Kaur G, Kaur U, Kaur H, Singh P, Bedi PMS. Coumarin as an Elite Scaffold in Anti-Breast Cancer Drug Development: Design Strategies, Mechanistic Insights, and Structure–Activity Relationships. *Biomedicines*. 2024 [cited 2024 May 27];12(6):1192. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11200728/>.
- (143) Wu AH, Lee E, Vigen C. Soy Isoflavones and Breast Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2013 [cited 2013 May];(33):102–6. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.14694/EdBook_AM.2013.33.102?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.

- (144) WHO. Cardiovascular diseases [Internet]. World Health Organisation. 2025. Available from: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1.
- (145) Godos J, Romano GL, Laudani S, Gozzo L, Guerrera I, Azpíroz ID, Diaz RM, Quiles JL, Battino M, Drago F, Giampieri F, Galvano F, Grosso G. Flavan-3-ols and Vascular Health: Clinical Evidence and Mechanisms of Action. *Mdpi*. 2024 [cited 2024 Jul 30]; 16(15):2471–1. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/15/2471>.
- (146) Shahjehan RD, Bhutta BS, Sharma S. Coronary artery disease [Internet]. National Library of Medicine. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564304/>
- (147) Lusis, AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000, 407(6801), 233 – 241.
- (148) Ziółkiewicz A, Kasprzak K, Rusinek R, Markut-Miotła E, Oniszczuk A. The Influence of Polyphenols on Atherosclerosis Development. 2023 Apr 12;24(8):7146–6.
- (149) Feldman F, Koudoufio M, Desjardins Y, Spahis S, Delvin E, Levy E. Efficacy of Polyphenols in the Management of Dyslipidemia: A Focus on Clinical Studies. *Nutrients* [Internet]. 2021 Feb 1;13(2):672. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/672/html>.
- (150) Mangels DR, Mohler ER. Catechins as Potential Mediators of Cardiovascular Health. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017 [cited 2017 May];37(5):757–63. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.117.309048?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.
- (151) Aprotosoai A, Miron A, Trifan A, Luca V, Costache II. The Cardiovascular Effects of Cocoa Polyphenols—An Overview. *Diseases*. 2016 [cited 2016 Dec 17];4(4):39. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5456324/>.
- (152) Laudani S, Justyna Godos, Romano G, Gozzo L, Domenico FD, Azpíroz ID, Diaz RM, Giampieri F, Quiles JL, Battino M, Drago F, Galvano F, Grosso G. Isoflavones Effects on Vascular and Endothelial Outcomes: How Is the Gut Microbiota Involved? *Pharmaceuticals*. 2024 Feb 11;17(2):236–6. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10891971/>.
- (153) Reis JF, Monteiro VVS, de Souza Gomes R, do Carmo MM, da Costa GV, Ribera PC, Monteiro MC. Action mechanism and cardiovascular effect of anthocyanins: a systematic review of animal and human studies. *Journal of Translational Medicine*.

- 2016 [cited 2016 Nov 15];14(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5111351/>.
- (154) Alvarez-Suarez JM, Giampieri F, Tulipani S, Casoli T, Di Stefano G, González-Paramás AM, Buelga CS, Busco F, Quiles JL, Cordero MD, Bompadre S, Mezzetti B, Battino M. One-month strawberry-rich anthocyanin supplementation ameliorates cardiovascular risk, oxidative stress markers and platelet activation in humans. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2014 [cited 2014 Mar];25(3):289–94. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955-2863\(13\)00249-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955-2863(13)00249-0).
- (155) Yusof Kamisah, Jalil J, Nurhanan Murni Yunos, Satirah Zainalabidin. Cardioprotective Properties of Kaempferol: A Review. *Plants*. 2023 [cited 2023 May 24];12(11):2096–6. Available from: <https://www.mdpi.com/2223-7747/12/11/2096>.
- (156) Chen T, Wang T, Shi Y, Deng J, Yan X, Zhang C, et al. Integrated network pharmacology, metabolomics and molecular docking analysis to reveal the mechanisms of quercetin in the treatment of hyperlipidemia. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2025 [cited 2025 Jan];252:116507. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731-7085\(24\)00549-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731-7085(24)00549-1).
- (157) Khaku A, Tadi P. Cerebrovascular disease [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430927/>
- (158) Alves JLB, Alves Brasil JM, Maia LA, Lima M da C, Sampaio KB, de Souza EL. Phenolic compounds in hypertension: targeting gut-brain interactions and endothelial dysfunction. *Journal of Functional Foods* [Internet]. 2023 May 1; 104:105531. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464623001317#s0010>
- (159) Godos J, Sinatra D, Blanco I, Mulè S, Verde ML, Marranzano M. Association between Dietary Phenolic Acids and Hypertension in a Mediterranean Cohort. *Nutrients*. 2017 september 27; 9(10):1069.
- (160) Cooper GM. *The Development and Causes of Cancer* [Internet]. Nih.gov. Sinauer Associates. 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>.
- (161) Robert Peter Gale. *Development and spread of cancer* [Internet]. Manual MSD. 2022. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/c%C3%A2ncer/considera%C3%A7%C3%B5es>

-gerais-sobre-o-c%C3%A2ncer/desenvolvimento-e-propaga%C3%A7%C3%A3o-do-c%C3%A2ncer.

- (162) Escott-Stump, S. *Nutrition and Diagnosis-Related Care*. 6th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. Available from: https://www.researchgate.net/publication/269932289_Nutrition_and_Diagnosis-Related_Care.
- (163) World Health Organization. Breast cancer [Internet]. World Health Organization. 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
- (164) Boutas I, Kontogeorgi A, Dimitrakakis C, Kalantaridou SN. Soy Isoflavones and Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *In Vivo* [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 1];36(2):556–62. Available from: <https://iv.iiarjournals.org/content/36/2/556.abstract>.
- (165) Ávila-Gálvez MÁ, Giménez-Bastida JA, Espín JC, González-Sarriás A. Dietary Phenolics against Breast Cancer. A Critical Evidence-Based Review and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Aug 10;21(16):5718.
- (166) Yang J, Shen H, Mi M, Qin Y. Isoflavone Consumption and Risk of Breast Cancer: An Updated Systematic Review with Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients* [Internet]. 2023 [cited 2023 May 21];15(10):2402. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10224089/>.
- (167) Cheng Z., Zhang Z., Han Y., Wang J., Wang Y., Chen X., Shao Y., Cheng Y., Zhou W., Lu X. & Wu Z. A review on anti-cancer effect of green tea catechins. *Journal of Functional Foods*. 2020 [cited 2020 Nov 1]; 74:104172. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464620303960>.
- (168) Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): Mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochemical Pharmacology* [Internet]. 2011 Dec;82(12):1807–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295211005697>.
- (169) Jiao D, Zhang XD. Myricetin suppresses p21-activated kinase 1 in human breast cancer MCF-7 cells through downstream signaling of the β -catenin pathway. *Oncology Reports*. 2016 [cited 2016 Apr 28];36(1):342–8. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/or/36/1/342>.
- (170) Dominika Wendlocha, Kamil Krzykowski, Aleksandra Mielczarek-Palacz, Kubina R. Selected Flavonols in Breast and Gynecological Cancer: A Systematic

- Review. *Nutrients* [Internet]. 2023 Jun 28 [cited 2023 Oct 2];15(13):2938–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10346890/>
- (171) Zhong X, Ge J, Chen S, Xiong Y, Ma S, Chen Q. Association between Dietary Isoflavones in Soy and Legumes and Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2018 [cited 2018 Apr];118(4):637–51. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212-2672\(16\)31203-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212-2672(16)31203-5).
- (172) Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, Oaknin A. Endometrial cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021 [cited 2021 Dec 9];7(1). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9421940/>.
- (173) Ollberding NJ, Lim U, Wilkens LR, Setiawan VW, Shvetsov YB, Henderson BE, Kolonel LN, Goodman MT. Legume, Soy, Tofu, and Isoflavone Intake and Endometrial Cancer Risk in Postmenopausal Women in the Multiethnic Cohort Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2011 [cited 2011 Dec 12]; 104(1):67–76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3250383/>.
- (174) Wen W, Lowe G, Roberts CM, Finlay J, Han ES, Glackin CA, Dellinger TH. Pterostilbene, a natural phenolic compound, synergizes the antineoplastic effects of megestrol acetate in endometrial cancer. *Scientific Reports* [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 2]; 7(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-12922-2>.
- (175) Jahanbakhshi F, Maleki Dana P, Badehnoosh B, Yousefi B, Mansournia MA, Jahanshahi M, et al. Curcumin anti-tumor effects on endometrial cancer with focus on its molecular targets. *Cancer Cell International*. 2021 Feb 18;21(1).
- (176) Costea T, Nagy P, Ganea C, Szöllősi J, Mocanu MM. Molecular Mechanisms and Bioavailability of Polyphenols in Prostate Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 [cited 2019 Mar 1];20(5):1062. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6429226/>.
- (177) Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, Bray F, Brawley O, Luckenbaugh AN, Mucci L, Morgan TM, Carlsson SV. Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk FactorsA Systematic Review. *European Urology*. 2023 May 1;84(2). Available from: 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review - PubM <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37202314/>
- (178) Zhang D, Park D, Zhong Y, Lu Y, Rycaj K, Gong S, Chen X, Liu X, Chao H-P, Whitney P, Calhoun-Davis T, Takata Y, Shen J, Iyer VR, Tang DG. Stem cell and

neurogenic gene-expression profiles link prostate basal cells to aggressive prostate cancer. *Nature Communications*. 2016 Feb 29;7(1). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4773505/>.

- (179) Sawada N, Iwasaki M, Taiki Yamaji, Shimazu T, Inoue M, Shoichiro Tsugane. Soy and isoflavone consumption and subsequent risk of prostate cancer mortality: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *International Journal of Epidemiology*. 2020 [cited 2020 Aug 21] 49(5):1553–61. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article/49/5/1553/5910712?login=false>.
- (180) Bakrim S, El Omari N, El Hachlafi N, Bakri Y, Lee LH, Bouyahya A. Dietary Phenolic Compounds as Anticancer Natural Drugs: Recent Update on Molecular Mechanisms and Clinical Trials. *Foods*. 2022 [cited 2022 Oct 23];11(21):3323. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9657352/>.
- (181) Fernandes R, Costa C, Fernandes R, Barros AN. Inflammation in Prostate Cancer: Exploring the Promising Role of Phenolic Compounds as an Innovative Therapeutic Approach. *Biomedicines* [Internet]. 2023 Nov 24;11(12):3140. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10740737/>
- (182) Li Y, Zhang T, Chen G. Flavonoids and Colorectal Cancer Prevention. *Antioxidants* [Internet]. 2018 Dec 10;7(12):187. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/7/12/187/html>.
- (183) De S, Paul S, Manna A, Majumder C, Pal K, Casarcia N, et al. Phenolic Phytochemicals for Prevention and Treatment of Colorectal Cancer: A Critical Evaluation of In Vivo Studies. *Cancers*. 2023 [cited 2023 Feb 3];15(3):993. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9913554/>.
- (184) Sain A, Sahu S, Naskar D. Potential of olive oil and its phenolic compounds as therapeutic intervention against colorectal cancer: a comprehensive review. *British Journal of Nutrition*. 2021 Aug 2;1–17. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/potential-of-olive-oil-and-its-phenolic-compounds-as-therapeutic-intervention-against-colorectal-cancer-a-comprehensive-review/1319063BEA1DBB9D158006C7DF73B8F3>.
- (185) Villota H, Moreno-Ceballos M, Santa-González GA, Uribe D, Cristina I, Preciado LM, et al. Biological Impact of Phenolic Compounds from Coffee on Colorectal Cancer. *Pharmaceuticals*. 2021 [cited 2021 Aug 3];14(8):761–1. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8401378/>.

- (186) Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 28];28(12):1187–203. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8968487/>.
- (187) Niu C, Zhang J, Okolo PI, Daglilar E. Plant polyphenols in gastric cancer: Nature's healing touch. *Seminars in Oncology*. 2025 Apr;52(2):152333. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40073717/>.
- (188) Li S, Yin S, Ding H, Shao Y, Zhou S, Pu W, et al. Polyphenols as potential metabolism mechanisms regulators in liver protection and liver cancer prevention. *Cell Proliferation*. 2022 Oct 13;56(1).
- (189) Ding Y, Li H, Cao S, Yu Y. Effects of catechin on the malignant biological behavior of gastric cancer cells through the PI3K/Akt signaling pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2024 [cited 2024 Jul 14]; 490:117036. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X24002345>.
- (190) Lu D, Pan C, Ye C, Duan H, Xu F, Yin L, Tian W, Zhang S. Meta-analysis of Soy Consumption and Gastrointestinal Cancer Risk. *Scientific Reports*. 2017 [cited 2017 Jun 22];7(1). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5481399/>.
- (191) You J, Sun Y, Bo Y, Zhu Y, Duan D, Cui H, Lu Q. The association between dietary isoflavones intake and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Public Health*. 2018 [cited 2018 Apr 17];18(1). Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-018-5424-7>.
- (192) Li D, Cao D, Cui Y, Sun Y, Jiang J, Cao X. The potential of epigallocatechin gallate in the chemoprevention and therapy of hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Pharmacology*. 2023 May 24;14. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1201085/full>.
- (193)
- (194) Chen L, Ye HL, Zhang G, Yao W, Chen XZ, Zhang FC, Liang G. Autophagy Inhibition Contributes to the Synergistic Interaction between EGCG and Doxorubicin to Kill the Hepatoma Hep3B Cells. *Pubmed Central*. 2014 [cited 2014 Jan 21];9(1):e85771–1. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3897495/>.
- (195) Chen BH, Hsieh CH, Tsai SY, Wang CY, Wang CC. Anticancer effects of epigallocatechin-3-gallate nanoemulsion on lung cancer cells through the activation of

- AMP-activated protein kinase signaling pathway. *Scientific Reports*. 2020 [cited 2020 Mar 20];10(1):5163. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-62136-2>.
- (196) Cho HJ, Park JHY. Kaempferol Induces Cell Cycle Arrest in HT-29 Human Colon Cancer Cells. *Journal of Cancer Prevention*. 2013 [cited 2013 Sep 30];18(3):257–63. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4189462/>.
- (197) Toru Hisaka, Sakai H, Sato T, Goto Y, Nomura Y, Fukutomi S, et al. Quercetin Suppresses Proliferation of Liver Cancer Cell Lines In Vitro. *Anticancer Research*. 2020 [cited 2020 Jul 29];40(8):4695–700. Available from: <https://ar.iiarjournals.org/content/40/8/4695.long>.
- (198) Muller AG, Sarker SD, Saleem IY, Hutcheon GA. Delivery of natural phenolic compounds for the potential treatment of lung cancer. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences [Internet]*. 2019 [cited 2019 May 21];27(1):433–49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593021/>.
- (199) Amararathna M, Johnston M, Rupasinghe H. Plant Polyphenols as Chemopreventive Agents for Lung Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016 Aug 19;17(8):1352. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/8/1352>.
- (200) Wdowiak K, Walkowiak J, Pietrzak R, Bazan-Woźniak A, Cielecka-Piontek J. Bioavailability of Hesperidin and Its Aglycone Hesperetin—Compounds Found in Citrus Fruits as a Parameter Conditioning the Pro-Health Potential (Neuroprotective and Antidiabetic Activity)-Mini-Review. *Nutrients*. 2022 [cited 2022 Jun 26];14(13):2647. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9268531/>.
- (201) Lamptey R, Chaulagain B, Trivedi R, Gothwal A, Layek B, Singh J. A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches and the Potential Role of Nanotherapeutics. *ProQuest*. 2022;23(3):1851. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8837071/>.
- (202) Lee D, Kim N, Seung Ho Jeon, Min Sung Gee, Ju YJ, Jung MJ, Cho JS, Lee Y, Lee S, Lee JK. Hesperidin Improves Memory Function by Enhancing Neurogenesis in a Mouse Model of Alzheimer’s Disease. *Nutrients*. 2022 [cited 2022 Jul 29];14(15):3125–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9370591/>.

- (203) Hamaguchi T, Ono K, Murase A, Yamada M. Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid- β aggregation pathway. *The American Journal of Pathology*. Dez. 2009;175(6):2557–65.
- (204) Colizzi C. The protective effects of polyphenols in Alzheimer's disease: a systematic review. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Intervention*. Nov. 2018; Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6551378/>.
- (205) Yilmazer UT, Pehlivan B, Guney S, Yar-Saglam AS, Balabanli B, Kaltalioglu K, Coskun-Cevher S. The combined effect of morin and hesperidin on memory ability and oxidative/nitrosative stress in a streptozotocin-induced rat model of Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*. 2024 [cited 2024 Jun 26];471:115131. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432824002870>.
- (206) Sidiropoulou AG, Metaxas A, Kourti M. Natural antioxidants that act against Alzheimer's disease through modulation of the NRF2 pathway: a focus on their molecular mechanisms of action. *Frontiers in Endocrinology*. 2023 [cited 2023 Jul 3];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37465125/>.
- (207) Kim JM, Heo HJ. The roles of catechins in regulation of systemic inflammation. *Food Science and Biotechnology*. 2022 [cited 2022 Mar 24];1–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8943496/>.
- (208) Caruso G, Godos J, Privitera A, Lanza G, Castellano S, Chillemi A, Bruni O, Ferri R, Craci F, Grosso G. Phenolic Acids and Prevention of Cognitive Decline: Polyphenols with a Neuroprotective Role in Cognitive Disorders and Alzheimer's Disease. *Nutrients* [Internet]. 2022 January 1;14(4):819. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/4/819>
- (209) Hornedo-Ortega R, Cerezo AB, de Pablos RM, Krisa S, Richard T, García-Parrilla MC, et al. Phenolic Compounds Characteristic of the Mediterranean Diet in Mitigating Microglia-Mediated Neuroinflammation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018 October 23;12. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6206263/>.
- (210) Zafar S, Yaddanapudi SS. Parkinson Disease [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470193/>
- (211) National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Parkinson's disease [Internet]. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. National Institute of

- Neurological Disorders and Stroke; 2025. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/parkinsons-disease>.
- (212) Souza LC, de Gomes MG, Goes ATR, Del Fabbro L, Filho CB, Boeira SP, Jesse CR Evidence for the involvement of the serotonergic 5-HT_{1A} receptors in the antidepressant-like effect caused by hesperidin in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013 [cited 2013 Jan];40:103–9. Available from: https://www.researchgate.net/publication/230894557_Evidence_for_the_involvement_of_the_serotonergic_5-HT-1A_receptors_in_the_antidepressant-like_effect_caused_by_hesperidin_in_mice.
- (213) Gahtani RM, Shoaib S, Hani U, R Jayachithra, Alomary MN, Chauhan W, et al. Combating Parkinson's Disease with Plant-Derived Polyphenols: Targeting Oxidative Stress and Neuroinflammation. *Neurochemistry international*. 2024 Sep 1;178:105798–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197018624001256?via%3Dihub>.
- (214) Yi B, Xuan B, Chen H, Ching R, Yuhui Deborah Fong, Wei Xin Chin, Mok CK, Chu JJH. Antiviral Activity of Catechin against Dengue Virus Infection. *Viruses*. 2023 [cited 2023 Jun 15];15(6):1377–7. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10305075/>.
- (215) Loaiza-Cano V, Monsalve-Escudero LM, Filho C da SMB, Martinez-Gutierrez M, Sousa DP de. Antiviral Role of Phenolic Compounds against Dengue Virus: A Review. *Biomoléculas*. 2020 December 24;11(1):11. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/1/11>.
- (216) Golding MAJ, Khouri NK, Anderson KB, Wood TD, Sandiford SL. The use of natural products in Latin America and the Caribbean for blocking dengue infection in mosquito cells. *Frontiers in Virology*. 2023 April 28;3.
- (217) Zhong L, Hu J, Shu W, Gao B, Xiong S. Epigallocatechin-3-gallate opposes HBV-induced incomplete autophagy by enhancing lysosomal acidification, which is unfavorable for HBV replication. *Cell Death and Disease*. 2015 [cited 2015 May 21];6(5):1770–0. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4669713/>.
- (218) Periferakis A, Periferakis A, Troumpata L, Periferakis K, Scheau A, Savulescu-Fiedler I, Carunti A, Badarau IA, Caruntu C, Scheau C. Kaempferol: A Review of Current Evidence of Its Antiviral Potential. *International journal of molecular sciences*.

- 2023 [cited 2023 Nov 14];24(22):16299–9. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10671393/>.
- (219) Lee J -C, Tseng C -k, Wu S -F, Chang F -R, Chiu C -C, Wu Y -C. San-Huang-Xie-Xin-Tang extract suppresses hepatitis C virus replication and virus-induced cyclooxygenase-2 expression. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011 [cited 2011 Jan 20]; 18(7). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7185454/>.
- (220) Calland N, Sahuc ME, Belouzard S, Pène V, Bonnafous P, Mesalam AA, et al. Polyphenols Inhibit Hepatitis C Virus Entry by a New Mechanism of Action. *Journal of Virology* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Jan 24];89(19):10053–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26202241/>
- (221) Fredsgaard M, Kabemba E, Antonopoulou I, Chaturvedi T, Thomsen MH. Phenolic Compounds in *Salicornia* spp. and Their Potential Therapeutic Effects on H1N1, HBV, HCV, and HIV: A Review. *Molecules* [Internet]. 2023 Jul 10;28(14):5312–2. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/14/5312>
- (222) Xu J, Zheng ZXW. A Review of the Antiviral Role of Green Tea Catechins. *Molecules*. 2017 [cited 2017 Aug 12];22(8):1337. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6152177/>.
- (223) Rawangkan A, Kengkla K, Kanchanasurakit S, Duangjai A, Saokaew S. Anti-Influenza with Green Tea Catechins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecules*. 2021 [cited 2021 Jun 30];26(13):4014. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8272076/>.
- (224) Kosik I, Yewdell JW. Influenza Hemagglutinin and Neuraminidase: Yin–Yang Proteins Coevolving to Thwart Immunity. *Viruses* [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 16];11(4):346. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6520700/>.
- (225) Chang CC, You HL, Huang ST. Catechin inhibiting the H1N1 influenza virus associated with the regulation of autophagy. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2020 [cited 2020 Apr];83(4):386–93. Available from: https://journals.lww.com/jcma/fulltext/2020/04000/catechin_inhibiting_the_h1n1_influenza_virus.14.aspx.
- (226) Wu YH, Chen Y, Zhuang AQ, Chen SM. Natural Phenolic Acids and Their Derivatives against Human Viral Infections. *Infectious diseases* [Internet]. 2023 Dec 6 [cited 2025 Jun 3]; Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/87609>

- (227) Justiz AA, Gulick PG. HIV and AIDS Syndrome [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534860/>
- (228) Montenegro-Landívar MF, Tapia-Quirós P, Vecino X, Reig M, Valderrama C, Granados M, et al. Polyphenols and their potential role to fight viral diseases: An overview. *Science of The Total Environment*. 2021 Dec; 801:149719. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8373592/>.
- (229) Butnariu M, Quispe C, Niranjana Koirala, Sujana Khadka, Carla Marina Salgado-Castillo, Akram M, et al. Bioactive Effects of Curcumin in Human Immunodeficiency Virus Infection Along with the Most Effective Isolation Techniques and Type of Nanoformulations. *International Journal of Nanomedicine*. 2022 Aug 1; Volume 17:3619–32. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9391931/>.
- (230) Kowalczyk M, Golonko A, Świsłocka R, Kalinowska M, Parcheta M, Swiergiel A, et al. Drug Design Strategies for the Treatment of Viral Disease. *Plant Phenolic Compounds and Their Derivatives. Frontiers in Pharmacology*. 2021 Jul 30;12. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8363300/>.
- (231) Lima MC, Paiva de Sousa C, Fernandez-Prada C, Harel J, Dubreuil JD, de Souza EL. Uma revisão das evidências atuais de compostos fenólicos de frutas como potenciais antimicrobianos contra bactérias patogênicas. *Patogênese Microbiana*. Maio de 2019; 130:259–70. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0882-4010\(18\)32114-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0882-4010(18)32114-4).
- (232) Burd EM, Hinrichs BH. Gastrointestinal Infections. *Molecular Pathology*. 2016;707–34. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Gastrointestinal-Infections-Burd-Hinrichs/071949465983301a2eef6d68e0d86311faaf3007>.
- (233) González A, Casado J, Lanás Á. Combating the Antibiotic Crisis: Flavonoids as Promising Antibacterial Drugs Against *Helicobacter pylori* Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021 July 20;11.
- (234) Wang Q, Yao C, Li Y, Luo L, Xie F, Xiong Q, et al. Effect of polyphenolic compounds on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review with meta-analysis. *BMJ open* [Internet]. 2023 January 5;13(1):e062932. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36604137/>
- (235) Wang S, Yao J, Zhou B, Yang J, Chaudry MT, Wang M, Xiao F, Li Y, Yin W. Bacteriostatic Effect of Quercetin as an Antibiotic Alternative In Vivo and Its Antibacterial Mechanism In Vitro. *Journal of Food Protection*. 2018 [cited 2018 Jan

1];81(1):68–78.

Available

from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0362028X22083843?via%3Dihub>.

- (236) Bono MJ, Reygaert WC, Leslie SW. Uncomplicated Urinary tract infections [Internet]. National Library of Medicine. StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470195>.
- (237) Maisto M, Iannuzzo F, Novellino E, Schiano E, Piccolo V, Tenore GC. Natural Polyphenols for Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2023 Feb 7;24(4):3277. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9966151/>.
- (238) Fernández JU, Rodríguez-Belmonte R, Rodríguez-Pérez C, Molina-Oya M, Blanca-Jover E, Narbona-López E. Phenolic acid content and antiadhesion activity in urine of patients treated with cranberry syrup (*Vaccinium macrocarpon*) vs. trimethoprim for recurrent urinary tract infection. *Journal of Functional Foods*. 2015 October 1; 18:608–16.