

## Metabolismo e biodisponibilidade de compostos fenólicos no organismo humano

Rafaela Corrêa Pereira<sup>1</sup> , Michel Cardoso de Angelis-Pereira<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup>Departamento de Ciências Agrárias, Instituto Federal de Minas Gerais – Campus Bambuí, Fazenda Varginha, Rod. Bambuí/Medeiros, Km 05, s/n, Bambuí-MG, CEP 38900-000; Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Lavras, Campus Universitário, Caixa Postal 3037, CEP 37.200-000, Lavras – MG, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Lavras, Campus Universitário, Caixa Postal 3037, CEP 37.200-000, Lavras – MG, Brasil, \*Autor para correspondência: deangelis@ufla.br

**RESUMO:** Tendo em vista a importância dos compostos fenólicos como substâncias funcionais, esta revisão visa esclarecer alguns aspectos conceituais relacionados ao metabolismo e à biodisponibilidade desta classe de substâncias no organismo humano. A revisão de literatura proposta foi elaborada com base em artigos científicos coletados por meio de buscas em base de dados utilizando palavras-chave relacionadas ao tema de interesse. Pode-se constatar que os compostos fenólicos presentes nos alimentos são potentes antioxidantes e desempenham papel relevante na prevenção de doenças crônicas não transmissíveis. A biodisponibilidade dessas substâncias é bastante variável, o implica compreender que as substâncias mais abundantes na dieta ou alimento não sejam, necessariamente, as mais biodisponíveis. Isso porque o metabolismo e a absorção destes compostos são afetados por diversos fatores como peso molecular, estrutura básica, grau de polimerização, glicosilação, solubilidade bem como conversão metabólica e interação com a microbiota intestinal além de fatores como absorção intestinal, metabolismo intestinal e hepático, excreção de formas conjugadas ao longo do lúmen intestinal, cinética plasmática, ligação com a albumina, absorção celular, metabolismo intracelular, acumulação nos tecidos e excreção biliar e urinária.

**Palavras-chave:** Substâncias funcionais, alimentos, mecanismos de absorção, biodisponibilidade.

**ABSTRACT: Metabolism and bioavailability of phenolic compounds in the human body.**

Considering the importance of phenolic compounds as functional substances, this review aims to clarify some conceptual aspects related to metabolism and bioavailability of this class of substances in the human body. The proposed paper was drawn up based on scientific articles collected through searches of the database using keywords related to the topic of interest. Phenolic compounds present in food are powerful antioxidants and play an important role in preventing chronic diseases. The bioavailability of these substances is quite variable, thus, the most abundant substances in the diet or food are not necessarily the most bioavailable. This is because metabolism and absorption of these compounds are affected by various factors such as molecular weight, primary structure, degree of polymerization, glycosylation, solubility and metabolic conversion and interaction with the intestinal microflora as well as factors such as intestinal absorption, intestinal metabolism and hepatic, excretion of conjugated forms along the intestinal lumen, plasma kinetics, binding to albumin, cellular uptake, intracellular metabolism, tissue accumulation and biliary and urinary excretion.

**Keywords:** Functional substances, food, absorption mechanisms, bioavailability.

### INTRODUÇÃO

Nos estudos sobre alimentos funcionais ou nutracêuticos, a identificação de um nutriente ou de uma substância não nutritiva com ações fisiológicas/metabólicas no organismo se torna menos importante que o conhecimento da concentração delas no alimento ou ingrediente, uma vez que se espera, dentro de cada limite, um efeito proporcional

à concentração. Entretanto, a utilização pelo organismo envolve muitos outros fatores, podendo eles ser interferentes sinérgicos ou antagônicos que se encontram no próprio alimento ou ingrediente, além das interações no processo metabólico do organismo, onde essas substâncias podem ser bem utilizadas, mesmo em baixas concentrações, ou de forma contrária, em altas concentrações não

Recebido para publicação em 01/05/2016

Aceito para publicação em 24/06/2021

Data de publicação em 14/10/2021

ISSN 1983-084X

<https://doi.org/10.70151/4t2a9v10>

© 2021 Revista Brasileira de Plantas Mediciniais/Brazilian Journal of Medicinal Plants.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

apresentar grandes influências dos seus efeitos esperados no(s) tecido(s) alvo(s).

Contudo, o número de estudos da biodisponibilidade e metabolismo de substâncias com atividade funcional ainda são muito limitados e pouco conhecidos, principalmente quando se depara com a abundância dessas substâncias nos vegetais, em especial, os compostos fenólicos.

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

Na natureza, são mais de 8.000 compostos fenólicos já identificados, sendo os principais encontrados em alimentos pertencentes à classe dos flavonoides, ácidos fenólicos, estilbenos e taninos (Cheyner 2012). Nos últimos anos, muita atenção tem sido dada a este grupo de substâncias devido ao grande número de pesquisas que afirmam que o consumo regular e em quantidades adequadas de vegetais, frutas e bebidas ricas em compostos fenólicos está associado à prevenção de diversas doenças crônicas não transmissíveis (Cosme et al. 2020; Kiokias et al. 2020; Singh et al. 2020).

Porém, considerando-se os principais alimentos fontes dos vários compostos fenólicos existentes, dois fatores precisam ser levados em consideração ao avaliar a ação fisiológica e/ou bioquímica dos alimentos ricos nestas substâncias: o conteúdo intrínseco dos compostos fenólicos em determinados gêneros alimentícios e o nível de consumo destes alimentos. Devido aos diferentes padrões de consumo pelos indivíduos, não só em termo dos alimentos consumidos, mas também pela forma em que estes são preparados, é difícil avaliar precisamente o papel dessas substâncias em particular (Parr e Bolwell 2000). Além disso, as substâncias diferem significativamente entre si no que diz respeito a sua atividade intrínseca, absorção pelo intestino, metabolismo e excreção, sendo o entendimento destes aspectos, essencial para se determinar os efeitos sobre a saúde dos indivíduos (Manach et al. 2004).

Tendo em vista a importância dos compostos

fenólicos como substâncias funcionais, esta revisão visa esclarecer alguns aspectos conceituais relacionados ao metabolismo e à biodisponibilidade desta classe de substâncias no organismo humano, bem como discutir o papel de variáveis intrínsecas e extrínsecas interferentes, por meio da consideração de estudos predominantemente *in vivo*.

## METODOLOGIA

A revisão de literatura proposta foi elaborada com base em artigos científicos coletados por meio de buscas em base de dados utilizando palavras-chave relacionadas aos compostos de interesse, a sua biodisponibilidade e mecanismos de ação. A pesquisa foi realizada em diferentes bases de dados disponíveis: ISI Web of Science ([www.apps. webofknowledge.com](http://www.apps. webofknowledge.com)), MEDLINE / PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), ACS Publications ([www.pubs.acs.org](http://www.pubs.acs.org)), Scielo ([www.scielo.org](http://www.scielo.org)) e Food Science and Technology Abstracts – Ovid ([www.ovidsp.tx.ovid.com](http://www.ovidsp.tx.ovid.com)), buscando-se pelos termos em inglês, português e espanhol.

Considerando a adequação ao tema em estudo, a busca resultou em 120 artigos que foram posteriormente analisados considerando os seguintes critérios: presença de informações de interesse sobre o metabolismo e biodisponibilidade de ação dos fenólicos; publicado nos últimos 15 anos; contendo resultados de ensaios *in vivo* ou *in vitro*; além de revisões que investigaram a biodisponibilidade de substâncias. Após a consideração destes critérios, 36 artigos foram considerados aptos para inclusão na revisão proposta.

## METABOLISMO DOS COMPOSTOS FENÓLICOS NO ORGANISMO HUMANO

Existem diferentes mecanismos de absorção de compostos fenólicos no trato digestivo, em que microrganismos, enzimas e transportadores podem estar envolvidos, conforme representado na Figura 1 (Acosta-Estrada et al. 2014). Além destes mecanismos, no entanto, características dos compostos como propriedades físico-químicas, peso molecular, configuração, lipofilicidade, solubilidade e pKa também influenciam na absorção de fenólicos pelo organismo (Day et al. 2000).

### Hidrólise e absorção intestinal

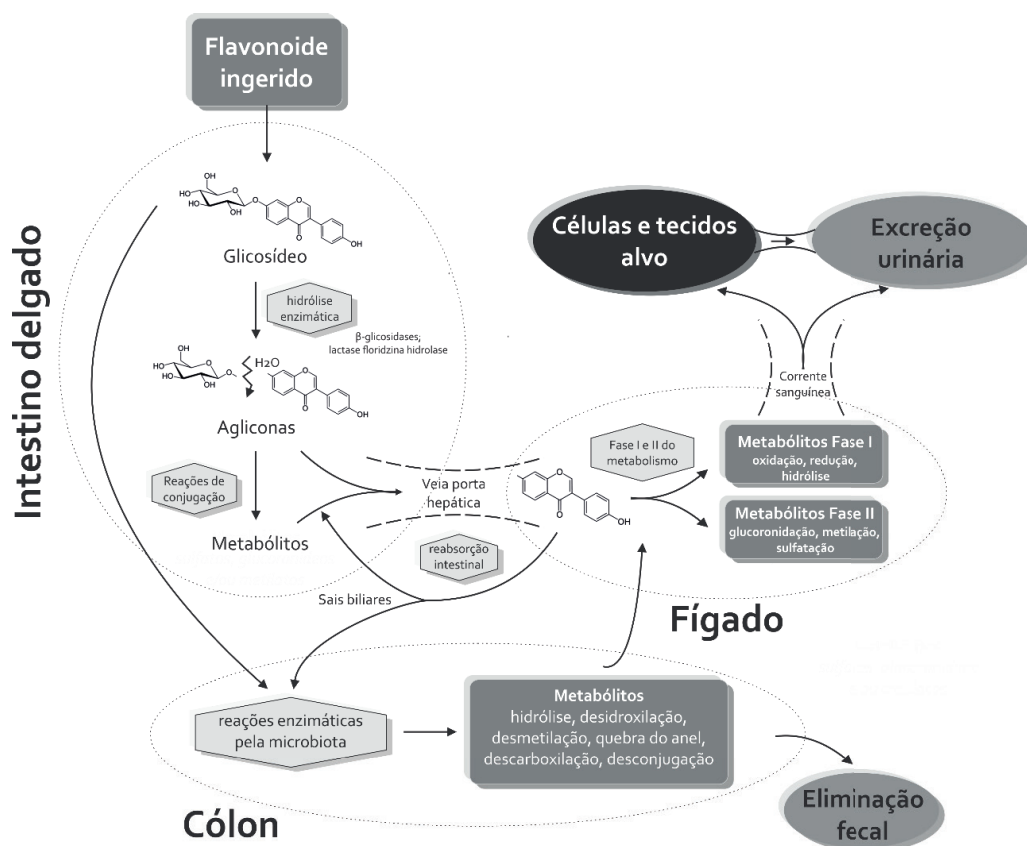
De forma geral, pode-se dizer que os fenólicos nas formas aglicona podem ser prontamente absorvidos no intestino delgado. Estima-se, neste caso, que do total de fenólicos ingeridos, apenas 5-10% são absorvidos no intestino delgado (Balasundram et al. 2006). Como a maioria

dos compostos está presente nos alimentos na forma de ésteres, glicosídeos e polímeros, eles podem não ser absorvidos na forma nativa e necessitam ser hidrolisados por enzimas intestinais ou pela microbiota antes de serem absorvidos. Quando a microbiota está envolvida, a eficiência da absorção é sempre reduzida já que os microrganismos degradam as agliconas liberadas produzindo vários compostos aromáticos simples (Scalbert et al. 2002).

O mecanismo enzimático sugere que as formas glicosiladas, cujas ligações  $\beta$  do açúcar são resistentes à hidrólise pelas enzimas pancreáticas, são hidrolisadas pelas enzimas  $\beta$ -glicosidase lactase floridzina hidrolase (LPH) e  $\beta$ -glicosidase citosólica na porção externa do intestino delgado. As agliconas liberadas são, em sequência, absorvidas (Day et al. 2000). A especificidade desta enzima pelo substrato é bastante variável e inclui uma ampla gama de glicosídeos (glicosídeos, galactosídeos, arabinosídeos, xilosídeos e ramnosídeos). Alguns fenólicos podem ser absorvidos também por meio de transportadores de glicose SGLT1 dependentes do sódio no intestino delgado (Acosta-Estrada et al. 2014). Isso acontece com glicosídeos hidrofílicos como a quercetina (Wolffram et al. 2002). Outros

transportadores também podem estar envolvidos na absorção de fenólicos, como é o caso do transportador de ácido monocarboxílico (MCT) que pode estar envolvido na absorção de ácidos fenólicos (Konishi et al. 2006).

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



**FIGURA 1.** Representação esquemática do metabolismo humano dos flavonoides. Os flavonoides ingeridos passam pela hidrólise e conjugação. Os metabólitos formados são transportados para o fígado via veia porta hepática e sofrem modificações. Os metabólitos hepáticos podem ser transportados para as células e tecidos alvos, excretados via biliar para reabsorção entero-hepática ou eliminado via urina ou fezes.

### **Metabolismo e incorporação nos tecidos**

Uma vez absorvidos, os fenólicos passam pelo processo de conjugação que ocorre tanto na mucosa intestinal, nos rins e principalmente, no fígado. Este processo inclui reações de metilação (catalisado pela catecol-O-metil transferase, COMT), sulfatação (catalisada pela sulfotransferase, SULT), glucoronidação (catalisada pela UDP glucuronosil transferase, UGT), ou uma combinação destas reações (Yang et al. 2001). Este é um processo metabólico de desintoxicação comum a muitos xenobióticos, o que restringe seus potenciais efeitos tóxicos e facilita a excreção biliar e urinária devido ao aumento da hidrofobicidade destes metabólitos (Crozier et al. 2010). Os mecanismos de conjugação são altamente eficientes, o que faz com que as agliconas sejam praticamente ausentes no sangue ou presentes em baixas concentrações logo após o consumo, exceto para as catequinas (Hollman 2004).

A penetração nos tecidos ocorre particularmente onde as substâncias são metabolizadas, mas a habilidade de se acumularem em locais específicos ainda não é conhecida por completo, apesar de alguns estudos sugerirem mecanismos de incorporação específicos pelas quais as células são acumulam estes compostos (Manach et al. 2004).

Embora estes processos de conjugação produzam, por um lado, metabólitos ativos a partir de fenólicos da dieta, por outro lado, eles reduzem a quantidade total de fenólicos na corrente sanguínea, aumentando sua excreção. Todas essas modificações afetam profundamente a ação biológica destes compostos. Consequentemente, os compostos que chegam até as células e tecidos são quimicamente, biologicamente e, muitas vezes, funcionalmente diferentes da forma original (D'Archivio et al. 2010).

### **Eliminação**

A excreção dos fenólicos ocorre principalmente pela urina e pela bile, sendo os metabólitos extensivamente conjugados preferencialmente eliminados com a bile. As substâncias excretadas pela via biliar são submetidas à ação de enzimas bacterianas, especialmente a  $\beta$ -glucuronidase, nos segmentos distais do intestino, onde elas podem, então, ser reabsorvidas (Manach et al. 2004).

Esta "reciclagem" entero-hepática, apesar de resultar em baixa biodisponibilidade sistêmica de fenólicos, pode levar a maior biodisponibilidade intestinal, inclusive superior ao tempo de meia-vida do composto (Dai et al. 2015).

### **BIODISPONIBILIDADE DE COMPOSTOS FENÓLICOS NO ORGANISMO HUMANO**

De acordo com a Food and Drug Administration (FDA 2012), a biodisponibilidade é a velocidade ou a extensão que um composto ativo ou uma porção de uma molécula ativa oriunda do alimento ingerido é absorvido pelo organismo e se torna ativo no local de ação. Logo, é essencial entender a absorção e biodisponibilidade de nutrientes e substâncias bioativas, como os compostos fenólicos, antes de se prever seu potencial atividade biológica. Sendo assim, mesmo que um composto apresente grande potencial antioxidante ou outra atividade biológica *in vitro*, este vai exercer pouca, ou nenhuma atividade biológica *in vivo* caso ele não atinja o tecido alvo (D'Archivio et al. 2010).

Neste caso, variáveis intrínsecas como peso molecular, estrutura básica, grau de polimerização, glicosilação, solubilidade bem como conversão metabólica e interação com a microbiota intestinal (Thilakarathna e Rupasinghe 2013) além de fatores como absorção intestinal, excreção de formas conjugadas ao longo do lúmen intestinal, metabolismo pela microbiota intestinal, metabolismo intestinal e hepático, cinética plasmática, ligação com a albumina, absorção celular, metabolismo intracelular, acumulação nos tecidos e excreção biliar e urinária (Manach et al. 2004) são pontos fundamentais na determinação da biodisponibilidade dos fenólicos, sendo que a dificuldade de se entender a biodisponibilidade está na complexidade de interligar todas essas variáveis aos efeitos sobre a saúde. Essa tarefa se torna ainda mais complexa porque o peso de cada variável depende diretamente do fenólico considerado.

Enquanto a maioria dos estudos se concentram na biodisponibilidade de flavonoides – que é geralmente baixa e pode variar drasticamente entre as diferentes classes bem como entre compostos individuais de uma mesma classe (Thilakarathna e Rupasinghe 2013) – alguns estudos indicam que ampla variedade de compostos fenólicos atingem a circulação e são encontrados no plasma ou excretados pela urina. Apesar de sua presença no plasma ser, em grande parte, transitória, a meia-vida curta desses compostos não os impedem de desempenhar papéis importantes na prevenção de doenças (Morton et al. 2000).

Vale ressaltar, porém, a necessidade de se manter suficientemente alta a concentração destes compostos na corrente sanguínea para se ter os efeitos fisiológicos, o que é conseguido, quando se mantém frequente e em quantidades necessárias o consumo de alimentos ricos nestas substâncias (Manach et al. 2004).

### **Interferências de propriedades estruturais e físico-químicas na biodisponibilidade de compostos fenólicos**

Dentre as variáveis intrínsecas que interferem significativamente na biodisponibilidade de compostos fenólicos destacam-se suas propriedades estruturais como o peso molecular e a presença de grupos glicosídicos na molécula, além de propriedades físicas como a solubilidade e interações químicas.

Estudos indicam que compostos de baixo peso molecular como os ácidos gálico e cafeico, apresentam alta biodisponibilidade (Manach et al. 2004), sendo a rápida absorção observada para estes compostos explicada pela possibilidade de eles serem absorvidos tanto no estômago quanto no intestino delgado (Lafay e Gil-Izquierdo 2007). A esterificação, no entanto, pode reduzir a absorção intestinal dessas substâncias (Manach et al. 2004).

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

Para as antocianinas, que também podem ser consideradas moléculas de alto peso molecular, estudos em humanos com doses de 150 mg a 2 g da substância relataram que, após ingestão, as concentrações plasmáticas medidas foram muito baixas, na ordem de 10 – 50 nmol/L (Manach et al. 2005). Hassimoto et al. (2008) observaram que a suplementação de glicosídeos de cianidina na forma de extrato de amora em ratos foram detectados na forma intacta em baixas concentrações no plasma e nos rins e, em menores quantidades, como metabólitos. Apesar da baixa absorção, no entanto, o aumento dos glicosídeos de cianidina na corrente sanguínea aumentou a capacidade antioxidante plasmática. No trato digestório, eles estiveram presentes principalmente na forma intacta, mas, concentrações menores de agliconas também foram detectadas possivelmente devido à ação de  $\beta$ -glicosidases microbianas. Após 8 horas da ingestão, observou-se o completo desaparecimento dessas substâncias no organismo, indicando que elas foram totalmente metabolizadas pela microbiota intestinal.

O fato de alguns glicosídeos de flavonoides serem absorvidos mais rapidamente pelo organismo sugere que a presença e o tipo do grupamento glicosilado ligado à molécula afetam a biodisponibilidade (Aherne e O'Brien 2002), o que está diretamente relacionado também à solubilidade do composto.

Os flavonoides na forma aglicona são hidrofóbicos e podem ser absorvidos pelo organismo por difusão passiva. Na forma glicosilada, aumenta-se a hidrofobicidade o que reduz a possibilidade de transporte por difusão passiva (Aherne e O'Brien 2002). Sendo assim, as agliconas por serem pouco solúveis em água, combinado ao baixo tempo de permanência no intestino bem como à baixa absorção, apresentam biodisponibilidade significativamente reduzida quando comparada às suas formas glicosiladas (Kumar e Pandey 2013).

As catequinas e glicosídeos de quercetina, por sua vez, são facilmente absorvidos pelo organismo (Martin e Appel 2010). No entanto, como regra geral, é estabelecido que glicosídeos de raminose são absorvidos de forma menos eficiente do que agliconas e glicosídeos cujo grupo substituinte é a glicose (Manach et al. 2005).

Para a quercetina, os estudos apontam que as formas glicosiladas presentes na cebola (cujo substituinte mais presente é a glicose) possuem maior eficiência de absorção do que as encontradas em maçãs ou suplementos (onde estão presentes outros substituintes como a raminose, além dos glicosídeos de glicose) (Manach et al. 2005).

Já as flavanonas e isoflavanos são flavonoides com os melhores perfis de biodisponibilidade e as concentrações plasmáticas destas substâncias podem atingir 5  $\mu$ mol/L. Entretanto, a distribuição destas substâncias é restrita à alimentos cítricos e leguminosas, respectivamente (Lafay e Gil-Izquierdo 2007).

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

### **Interferências de substâncias na biodisponibilidade de compostos fenólicos**

A biodisponibilidade dos fenólicos pode ser modificada também devido à interações com macronutrientes como as fibras, proteínas, lipídeos e polissacarídeos. Além disso, quando alimentos diferentes entram em contato na boca ou no sistema digestivos, várias interações podem ocorrer, podendo afetar a biodisponibilidade dos compostos bioativos (Carbonell-Capella et al. 2014).

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

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

Por outro lado, a de fibra na refeição pode interferir antagonicamente na absorção de isoflavonas como a genisteína, supostamente devido a interações hidrofóbicas, o que não ocorre com daidzeína, mais hidrofílica (Nielsen e Williamson 2007).

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

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

## CONCLUSÕES

Os compostos fenólicos presentes nos alimentos são potentes antioxidantes e desempenham papel relevante na prevenção de DCNTs. A biodisponibilidade dessas substâncias é bastante variável, o que faz com que as substâncias mais abundantes na dieta não sejam, necessariamente, as mais biodisponíveis. Isso acontece porque o metabolismo e a absorção destes compostos são afetados por diversos fatores como peso molecular, estrutura básica, grau de polimerização, glicosilação, solubilidade bem como conversão metabólica e interação com a microbiota intestinal além de fatores como absorção intestinal, metabolismo intestinal e hepático, excreção de formas conjugadas ao longo do lúmen intestinal, cinética plasmática, ligação

com a albumina, absorção celular, metabolismo intracelular, acumulação nos tecidos e excreção biliar e urinária.

Ressalta-se, no entanto, a necessidade de se compreender ação específicas destes compostos bioativos de forma a auxiliar o desenvolvimento de novas estratégias de promoção de saúde e tratamento de doenças, fato que reforça a necessidade de novos estudos na área, principalmente com humanos.

## REFERÊNCIAS

- ACOSTA-ESTRADA BA, GUTIÉRREZ-URIBE JA, SERNA-SALDÍVAR SO (2014) Bound phenolics in foods, a review. *Food Chem* 152:46-55. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.11.093.
- AHERNE SA, O'BRIEN NM (2002) Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition* 18(1):75-81. doi: 10.1016/s0899-9007(01)00695-5.
- BALASUNDRAM N, SUNDRAM K, SAMMAN S (2006) Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chem* 99(1), 191-203.
- BARVE A, CHEN C, HEBBAR V, DESIDERIO J, SAW CLL, KONG AN (2009) Metabolism, oral bioavailability and pharmacokinetics of chemopreventive kaempferol in rats. *Biopharm Drug Dispos* 30(7), 356-365.
- BOHN T (2014) Dietary factors affecting polyphenol bioavailability. *Nutr Rev* 72(7), 429-452.
- BOUDET AM (2007) Evolution and current status of research in phenolic compounds. *Phytochem* 68(22-24), 2722-2735.
- CARBONELL CAPELLA JM, BUNIEWSKA M, BARBA FJ, ESTEVE MJ, FRÍGOLAA (2014) Analytical methods for determining bioavailability and bioaccessibility of bioactive compounds from fruits and vegetables: A review. *Compr Rev Food Sci Food*, 13(2), 155-171.
- CHEYNIER V (2012) Phenolic compounds: from plants to foods. *Phytochem Rev* 11, 153-177. doi: 10.1007/s11101-012-9242-8.
- COSME P, RODRÍGUEZ AB, ESPINO J, GARRIDO M (2020) Plant phenolics: Bioavailability as a key determinant of their potential health-promoting applications. *Antioxid* 9(12), 1263.
- CROZIER A, DEL RIO D, CLIFFORD MN (2010) Bioavailability of dietary flavonoids and phenolic compounds. *Mol Aspects Med* 31(6), 446-467.
- DAI P, ZHU L, LUO F, LU L, LI Q, WANG L, LIU Z (2015) Triple recycling processes impact systemic and local bioavailability of orally administered flavonoids. *AAPS J* 17(3), 723-736.
- D'ARCHIVIO M, FILESI C, VARÌ R, SCAZZOCCHIO B, MASELLA R (2010) Bioavailability of the polyphenols: status and controversies. *Int J Mol Sci* 11(4), 1321-1342.
- DAYAJ, CAÑADAFJ, DÍAZ JC, KROON PA, MCLAUCHLAN R, FAULDS CB, WILLIAMSON G (2000) Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. *FEBS Lett* 468(2-3), 166-170.
- FDA. Bioavailability and Bioequivalence Requirements. Disponível em: <www.accessdata.fda.gov>. Acesso em 23 mar 2015.

- GUO J, LI X, MU C, ZHANG H, QIN P, LI D (2013) Freezing–thawing effects on the properties of dialdehyde carboxymethyl cellulose crosslinked gelatin-MMT composite films. *Food Hydrocolloid* 33(2), 273-279.
- HACKMAN RM, POLAGRUTO JA, ZHU QY, SUN B, FUJII H, KEEN CL (2008) Flavanols: digestion, absorption and bioactivity. *Phytochem Rev* 7(1), 195.
- HALLIWELL B, RAFTER J, JENNER A (2005) Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct or indirect effects? Antioxidant or not? *Am J Clin Nutr* 81(1), 268S-276S.
- HANEISHI A, TAKAGI K, ASANO K, NAKAMURA S, YAMADA K (2012) Analysis of induction mechanisms of an insulin-inducible transcription factor SHARP-2 gene by (–)-epigallocatechin-3-gallate. *J Agr Food Chem* 60(39), 9850-9855.
- HASSIMOTTO NMA, GENOVESE MI, LAJOLO FM (2008) Absorption and metabolism of cyanidin-3-glucoside and cyanidin-3-rutinoside extracted from wild mulberry (*Morus nigra* L.) in rats. *Nutr Res* 28(3), 198-207.
- HOLLMAN PC (2004) Absorption, bioavailability, and metabolism of flavonoids. *Pharm Biol* 42(sup1), 74-83.
- KIOKIAS S, PROESTOS C, OREOPOULOU V (2020) 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* 9(4), 534.
- KONISHI Y, ZHAO Z, SHIMIZU M (2006) Phenolic acids are absorbed from the rat stomach with different absorption rates. *J Agr Food Chem* 54(20), 7539-7543.
- KUMAR S, PANDEY AK (2013) Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Sci World J* 2013.
- LAFAY S, GIL-IZQUIERDO A (2008) Bioavailability of phenolic acids. *Phytochem Rev* 7(2), 301-311.
- MANACH C, SCALBERT A, MORAND C, RÉMÉSY C, JIMÉNEZ L (2004) Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 79(5), 727-747.
- MANACH C, WILLIAMSON G, MORAND C, SCALBERT A, RÉMÉSY C (2005) Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr* 81(1), 230S-242S.
- MANOHAR M, FATIMA I, SAXENA R, CHANDRA V, SANKHWAR PL, DWIVEDIA (2013) (–)-Epigallocatechin-3-gallate induces apoptosis in human endometrial adenocarcinoma cells via ROS generation and p38 MAP kinase activation. *J Nutr Biochem* 24(6), 940-947.
- MARTIN KR, APPEL CL (2009) Polyphenols as dietary supplements: A double-edged sword. *Nutr Diet Suppl* 2, 1-12.
- MCDUGALL GJ, DOBSON P, SMITH P, BLAKE A, STEWART D (2005) Assessing potential bioavailability of raspberry anthocyanins using an in vitro digestion system. *J Agr Food Chem* 53(15), 5896-5904.
- MORTON LW, CACCETTA RAA, PUDDEY IB, CROFT KD (2000) Chemistry and biological effects of dietary phenolic compounds: relevance to cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol P* 27(3), 152-159.
- MURPHY KJ, CHRONOPOULOS AK, SINGH I, FRANCIS MA, MORIARTY H, PIKE MJ, SINCLAIR AJ (2003) Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function. *Am J Clin Nutr* 77(6), 1466-1473.
- NIELSEN ILF, WILLIAMSON G (2007) Review of the factors affecting bioavailability of soy isoflavones in humans. *Nutr Cancer* 57(1), 1-10.
- OXSANA S, MARIAN B, MAHENDRA R, BO SH (2012) Plant phenolic compounds for food, pharmaceutical and cosmetics production. *J Med Plant Res* 6(13), 2526-2539.
- OROZCO-SEVILLA V, NAFTALOVICH R, HOFFMANN T, LONDON D, CZERNIZER E, YANG C, DARDIK H (2013) Epigallocatechin-3-gallate is a potent phytochemical inhibitor of intimal hyperplasia in the wire-injured carotid artery. *J Vasc Surg* 58(5), 1360-1365.
- PARRAJ, BOLWELL GP (2000) Phenols in the plant and in man. The potential for possible nutritional enhancement of the diet by modifying the phenols content or profile. *J Sci Food Agr* 80(7), 985-1012.
- SCALBERT A, MORAND C, MANACH C, RÉMÉSY C (2002) Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. *Biomed Pharmacother* 56(6), 276-282.
- SINGH B, SINGH JP, KAURA, SINGH N (2020) Phenolic composition, antioxidant potential and health benefits of citrus peel. *Food Res Int* 132, 109114.
- THILAKARATHNA SH, RUPASINGHE HP (2013) Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement. *Nutrients* 5(9), 3367-3387.
- WOLFFRAM S, BLOCK M, ADER P (2002) Quercetin-3-glucoside is transported by the glucose carrier SGLT1 across the brush border membrane of rat small intestine. *J Nutr* 132(4), 630-635.
- YANG CS, LANDAU JM, HUANG MT, NEWMARK HL (2001) Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu Rev Nutr* 21(1), 381-406.