

# IMPORTÂNCIA DOS COMPOSTOS FENÓLICOS DA DIETA NA PROMOÇÃO DA SAÚDE HUMANA

## THE IMPORTANCE OF DIETARY PHENOLIC COMPOUNDS IN THE PROMOTION OF HUMAN HEALTH

**Maria de Lourdes Reis Giada<sup>1</sup>, Jorge Mancini Filho<sup>1\*</sup>**

<sup>1\*</sup> Autor para contato: Universidade de São Paulo - USP, Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, FCF, São Paulo, SP, Brasil; (11) 3091-3656; e-mail: jmancini@usp.br

*Recebido para publicação em 27/07/2006*

*Aceito para publicação em 27/11/2006*

### RESUMO

Os compostos fenólicos naturalmente encontrados nos alimentos são potentes antioxidantes. A atividade antioxidante dessas substâncias é de interesse nutricional, uma vez que tem sido associada à potencialização de efeitos promotores da saúde humana através da prevenção de várias doenças. Os possíveis mecanismos pelos quais os compostos fenólicos da dieta poderiam agir no organismo prevenindo algumas doenças comuns no Brasil são descritos neste trabalho. Além da sua atividade antioxidante direta, pesquisas recentes têm destacado múltiplas funções e mecanismos importantes relacionados à habilidade dos compostos fenólicos de se ligarem a receptores celulares e transportadores de membrana e influenciarem a expressão gênica, a sinalização e a adesão celular. Considerando os resultados das pesquisas recentes, as quais mostram um claro avanço na elucidação dos efeitos dos compostos fenólicos no organismo humano, é esperado que num futuro próximo possa ser determinado um valor adequado de Ingestão Dietética Recomendada para essa classe de fitoquímicos.

Palavras-chave: compostos fenólicos, dieta, promoção da saúde, atividade antioxidante, prevenção de doenças

### ABSTRACT

Phenolic compounds naturally found in food are potent antioxidants. The antioxidant activity of these substances is of nutritional interest because it has been associated with the potentiation of health promoting agents, thus preventing several diseases. The possible mechanisms through which these dietary phenolic compounds could act preventing some common diseases in Brazil, are described in this work.

Besides their direct antioxidant activity, recent research has highlighted several important functions and mechanisms related to the ability of phenolic compounds to bind with cellular receptors and membrane transporters and to influence gene expression, cell signalling and cell adhesion. Considering the results of recent research which shows a clear advance in the elucidation of the effects of phenolic compounds in the human organism, we can expect that in a near future an adequate value for a "Recommended Dietary Ingestion" of this class of phytochemicals will be established.

Key words: phenolic compounds, diet, health promotion, antioxidant activity, disease prevention

## Introdução

Sabe-se que os organismos vivos desenvolveram um complexo sistema de defesa antioxidante para combater espécies reativas que são continuamente produzidas por fatores endógenos (respiração aeróbica, algumas funções imunes mediadas pelas células) e exógenos (dieta, medicamentos, fumo, fumaça de exaustão de automóveis, atividade física extenuante, etc) que são prejudiciais à saúde dos mesmos. Este sistema envolve, além das enzimas de defesa antioxidante (catalase, glutatona peroxidase, superóxido dismutase), compostos não-enzimáticos tais como glutatona, hormônio do crescimento, ácido úrico, bilirrubina e nutrientes, como as vitaminas antioxidantes (ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol e  $\beta$ -caroteno) (Dröge, 2002).

Desta forma, em adição aos efeitos protetores das defesas antioxidantes endógenas em organismo humano, o consumo de antioxidantes através da dieta parece ser de grande importância. As frutas e outros vegetais, principais fontes de vitaminas antioxidantes, estão associadas com o baixo risco de doenças (Berger, 2005). Além destas vitaminas, várias outras substâncias com atividade antioxidante podem ser encontradas nos vegetais comumente consumidos na dieta.

Diferentes estudos têm dado suporte a idéia de que os benefícios à saúde humana associados ao consumo de alimentos vegetais, bem como de vinho tinto, estão relacionados também à atividade antioxidante e removedora de radicais livres dos compostos fenólicos presentes nos mesmos (Manach *et al.*, 2005).

Os possíveis mecanismos pelos quais os com-

postos fenólicos da dieta poderiam agir no organismo prevenindo algumas doenças comuns no Brasil são descritos neste trabalho.

## Atividade antioxidante

A efetividade antioxidante de muitos compostos fenólicos é, essencialmente, resultado da facilidade com a qual um átomo de hidrogênio de um grupo hidroxil (OH) da sua estrutura aromática é doado para um radical livre, bem como a habilidade da mesma em suportar um elétron não-emparelhado através do deslocamento do mesmo ao redor de todo o sistema de elétron da molécula (Duthie *et al.*, 2003).

Entre os compostos fenólicos da dieta com uma reconhecida atividade antioxidante, destacam-se os flavonóides, taninos, chalconas, cumarinas e os ácidos fenólicos (Martínez-Valverde *et al.*, 2000). A atividade antioxidante destas substâncias é de interesse nutricional, uma vez que tem sido associada a potencialização de efeitos promotores da saúde humana através da prevenção de várias doenças.

## Prevenção de doenças

Até poucos anos atrás, a maioria dos estudos sobre os compostos fenólicos de vegetais deu-se em relação aos efeitos deletérios dos mesmos. Sabemos que alguns compostos fenólicos podem exercer efeitos genotóxicos/carcinogênicos ou podem interferir na biossíntese do hormônio da tireóide. As isoflavonas,

que possuem atividade estrogênica, têm mostrado também serem capazes de exercer efeitos deletérios ao organismo. O consumo de compostos fenólicos pode inibir a absorção de ferro não-heme e levar a depleção de ferro em populações com reservas marginais deste mineral. Os compostos fenólicos podem ainda interagir com certos agentes farmacêuticos e potencializar os efeitos biológicos dos mesmos (Mennen *et al.*, 2005).

Mais recentemente, o grande interesse nos compostos fenólicos da dieta se deve a atividade antioxidante destas substâncias e suas possíveis implicações benéficas à saúde humana. Estes fitoquímicos, tradicionalmente considerados como antinutrientes e, ainda

hoje, como não-nutrientes porque não são conhecidos estados de deficiência para os mesmos, vêm sendo vistos mais recentemente como um grupo de micronutrientes presentes no reino vegetal que é parte importante da dieta humana e animal (Sánchez-Moreno, 2002).

Estudos mostraram que uma carga hiperfisiológica de substâncias reativas do oxigênio (ROS) causa desequilíbrio no fenômeno homeostático entre oxidantes e antioxidantes no organismo, levando ao estresse oxidativo que está sendo sugerido como causa de várias doenças (Degáspari e Waszczynskyj, 2004). Na tabela 1 encontram-se relacionadas às principais condições clínicas associadas ao estresse oxidativo.

**Tabela 1** - Principais condições clínicas associadas ao estresse oxidativo.

Aterosclerose	Esclerose múltipla
Câncer	Pancreatite
Disfunção pulmonar	Doenças inflamatórias intestinais, colite
Cataratas	Doença de Parkinson
Artrite e doenças inflamatórias	Oxidação neonatal de lipoproteínas
Diabetes	Reações à drogas
Choque, trauma e isquemia	Lesões de pele
Doença renal e hemodiálise	Envelhecimento
	AIDS

Os mecanismos pelos quais os compostos fenólicos da dieta podem agir no organismo, prevenindo algumas doenças comuns em nosso país, são descritos a seguir.

#### **Aterosclerose e doenças cardiovasculares**

Resultados de análises genômica dão suporte à idéia de que a hiperlipidemia é meramente um fator de risco e o estresse oxidativo a causa da aterogênese. Acredita-se que o estresse oxidativo, especialmente a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) pelos radicais livres, contribui para todos os estágios do processo aterosclerótico e é um intermediário crucial no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A LDL oxidada é facilmente adsorvida por macrófagos e forma células esponjosas que, ao crescer, dão lugar às placas ateroscleróticas que obstruem os vasos impe-

dindo o fluxo sanguíneo para os tecidos ou sofrendo uma ruptura, o que desencadeia uma trombose (Tiwari, 2004). Contudo, através da inibição da modificação da LDL que leva ao acúmulo de colesterol na lesão aterosclerótica, os compostos fenólicos da dieta poderiam exercer efeitos anti-escleróticos e anti-trombóticos, podendo contribuir com um papel potencialmente protetor nas doenças cardiovasculares (Hollman, 2001).

#### **Diabetes**

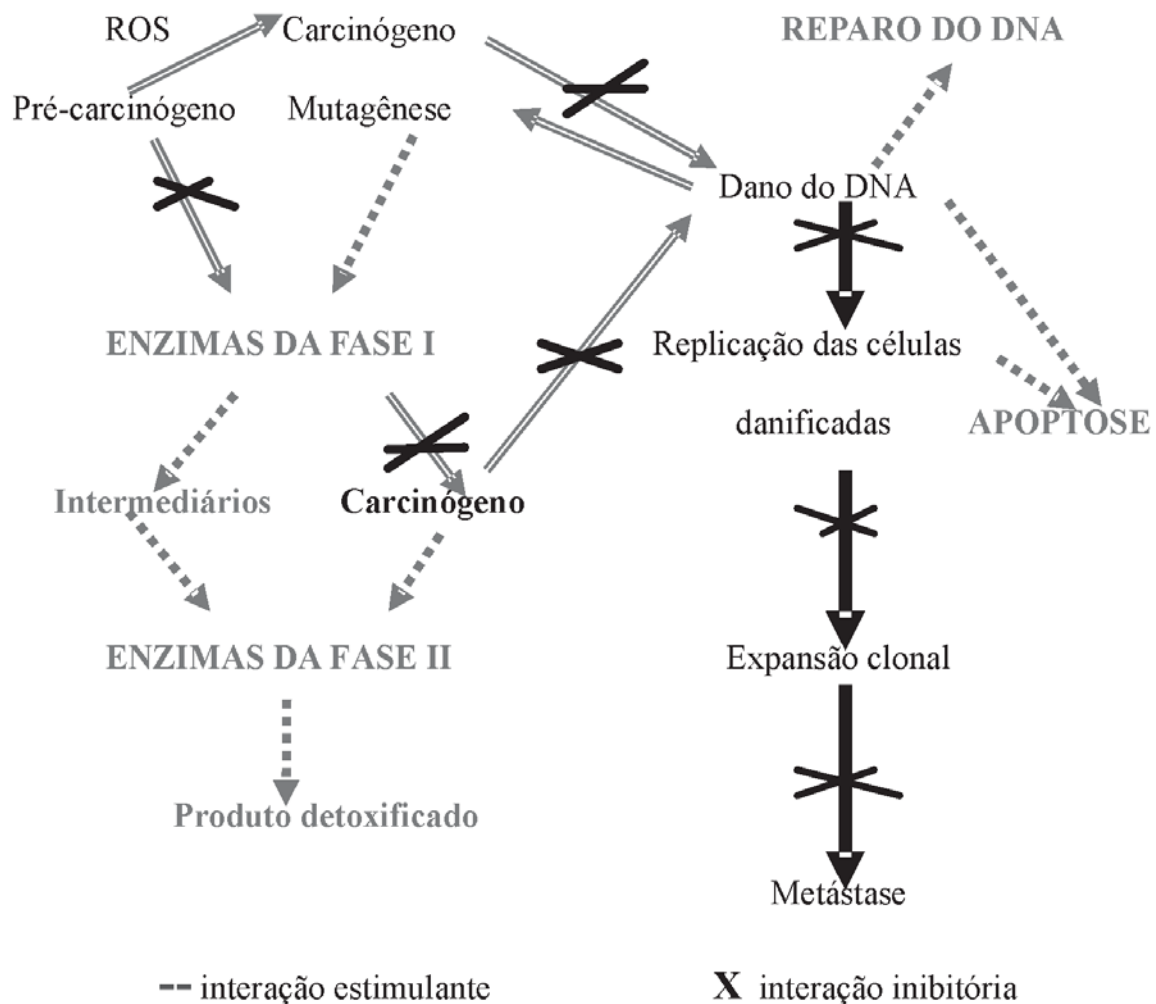
Alguns estudos também oferecem evidência de que a hiperglicemia leva ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), causando uma elevação do estresse em uma série de tecidos. Na ausência de uma resposta apropriada da cadeia de antioxidantes endógenos ao estresse oxidativo elevado,

ocorre o desequilíbrio redox que ativa as vias de sinalização intracelular sensíveis ao estresse e cuja maior consequência é a expressão de produtos de genes que causam dano celular levando, finalmente, as complicações tardias do diabetes. Além de ter um papel chave nas complicações tardia do diabetes, estas vias ou as vias similares parecem ter também um papel na mediação da resistência à insulina e na secreção reduzida da mesma. Entretanto, os antioxidantes da dieta e entre eles os compostos fenólicos, poderiam prevenir os efeitos da hiperglicemia, bem como os dos ácidos graxos livres, que levam a disfunção celular e finalmente

as complicações tardias do diabetes (Kelble, 2005).

### Câncer

A carcinogênese é outro processo patológico que também vem sendo associado ao estresse oxidativo. O câncer é o ponto final de um processo de múltiplos estágios, envolvendo uma seqüência de eventos que ocorrem durante alguns anos ou até décadas. A Figura 1 mostra os estágios do desenvolvimento do câncer e as interações potenciais previstas dos compostos fenólicos de vegetais.



**Figura 1** - Estágios do desenvolvimento do câncer e interações potenciais dos compostos fenólicos de plantas.

A ativação metabólica do carcinógeno é uma reação dependente de radical livre e o dano oxidativo ao DNA tem um papel chave no processo mutagênico. Em sistemas biológicos, o DNA danificado pode ser reparado enzimaticamente e as células recuperam as suas funções normais. Todavia, se a célula contendo o DNA danificado se divide antes do seu DNA ser recuperado, o resultado é uma alteração genética permanente, primeiro passo na carcinogênese, pois o mau reparo do DNA pode resultar em mutações tais como substituições de bases e deleção, levando a carcinogênese (Tiwari, 2004). Os compostos fenólicos da dieta poderiam inibir a carcinogênese afetando os eventos moleculares em todos os estágios do processo, como pode ser visto na Figura 1, resultando em uma redução potencial do risco de câncer de forma possivelmente mais efetiva do que quando aplicado topicamente ou injetado. No estágio inicial do processo, devido a sua propriedade antioxidante, os compostos fenólicos poderiam inativar as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio que têm papel importante na carcinogênese, impedindo o desencadeamento do processo comumente catalizado pelas enzimas citocromo P-450. Outra forma de prevenção do processo carcinogênico seria estimulando a excreção de substâncias xenobióticas, estranhas ao organismo e por isso potencialmente carcinogênicas, e seus intermediários pela ativação das fases I e II dos sistemas de enzimas envolvidos na eliminação de compostos do organismo (Yang *et al.*, 2001). Contudo, a indução das enzimas da fase I pode também ser deletéria porque pode aumentar a ativação dos chamados pré-carcinógenos a genuínos carcinógenos. Os compostos fenólicos têm se mostrado capazes de inibir as enzimas da fase I e, assim, teriam um efeito anticarcinogênico. Estas substâncias poderiam também ter um papel nos estágios mais avançados do desenvolvimento do câncer. Se o dano foi causado e os mecanismos ativos de reparo do DNA falharem, a célula iniciada pode ser morta por apoptose. Os compostos fenólicos têm sido relatados como estimulantes da apoptose. Adicionalmente, quando uma célula iniciada escapa a apoptose, a proliferação de células tumorais pode ser prevenida pelo bloqueio da replicação das células iniciadas. Existe evidência crescente de que os processos oxidativos contribuem para o estágio de promoção da carcinogênese e que os antioxi-

dantes poderiam causar a regressão das lesões pré-malignas ou inibir seu desenvolvimento. Desta forma, os compostos fenólicos da dieta podem prevenir a proliferação de células tumorais pelos mecanismos de inativação ou baixa regulação das enzimas pró-oxidantes e enzimas de sinalização da transdução (Shanafelt *et al.*, 2006). O sistema imune humano também tem um papel central na proteção contra vários fatores externos de promoção de doença e podem também proteger contra células tumorais. Os compostos fenólicos têm se mostrado capazes de afetar um número de aspectos do sistema imune. Finalmente, o estágio final do processo do câncer envolve o crescimento do tumor com destruição dos tecidos ao seu redor, aumentando a formação de novos vasos de sangue (angiogênese) para levar nutrientes às células cancerosas em multiplicação e espalhá-las para os outros tecidos (metástase). Existe evidência que os compostos fenólicos da dieta podem tomar um papel benéfico também nestes últimos estágios, inibindo a angiogênese e também a invasão de células tumorais pela inibição da collagenase tipo IV (Hollman, 2001).

### **Envelhecimento**

Evidências genéticas também ligam o estresse oxidativo a amplitude de vida. Os organismos multicelulares geralmente sofrem mudanças qualitativas com o tempo (envelhecimento) que estão associadas com a degeneração progressiva de funções biológicas, elevada suscetibilidade à doenças e elevada possibilidade de morte dentro de um determinado período de tempo. A teoria do envelhecimento devido aos radicais livres declara que o processo degenerativo relacionado à idade é, em uma larga extensão, consequência do dano causado pelos radicais livres. Em função disto, o envelhecimento é também o maior fator de risco para doenças neurodegenerativas, incluindo mal de Alzheimer e de Parkinson. A teoria mencionada sugere que o estresse oxidativo está envolvido na patogênese destas doenças, podendo induzir o dano neuronal levando, finalmente, a morte neuronal por apoptose ou necrose. Todavia, os compostos antioxidantes da dieta poderiam atuar através da neutralização do processo desencadeado pelos radicais livres, protegendo contra o processo degenerativo relacionado à idade e, desta forma, prevenindo o dano neuronal que desencadeia tais

doenças (Tiwari, 2004).

O envelhecimento pode levar também ao desenvolvimento de catarata, que ocorre quando o material transparente da lente do olho torna-se opaco. A oxidação deste material, induzida primariamente pela exposição à luz (irradiação), é possivelmente a maior causa do dano às proteínas de longa vida da lente, tornando-a opaca. O fumo, que leva a severo estresse oxidativo, também é um importante fator de risco para o desenvolvimento da catarata. O olho tem sistemas de defesa que protegem a lente do dano oxidativo. Contudo, com o envelhecimento, os sistemas de defesa do organismo se tornam menos efetivos e o dano às proteínas da lente, que mostram um elevado nível de sulfóxido de metionina, se torna irreversível. Estudos epidemiológicos têm associado a elevada ingestão ou nível sanguíneo elevado de nutrientes antioxidantes com reduzidas taxas de catarata (Thiagarajan *et al.*, 2001). Assim, a estratégia preventiva mais promissora contra a catarata parece ser a diminuição do fumo e elevação dos níveis de compostos fenólicos e outras substâncias antioxidantes da dieta (Doganay *et al.*, 2006).

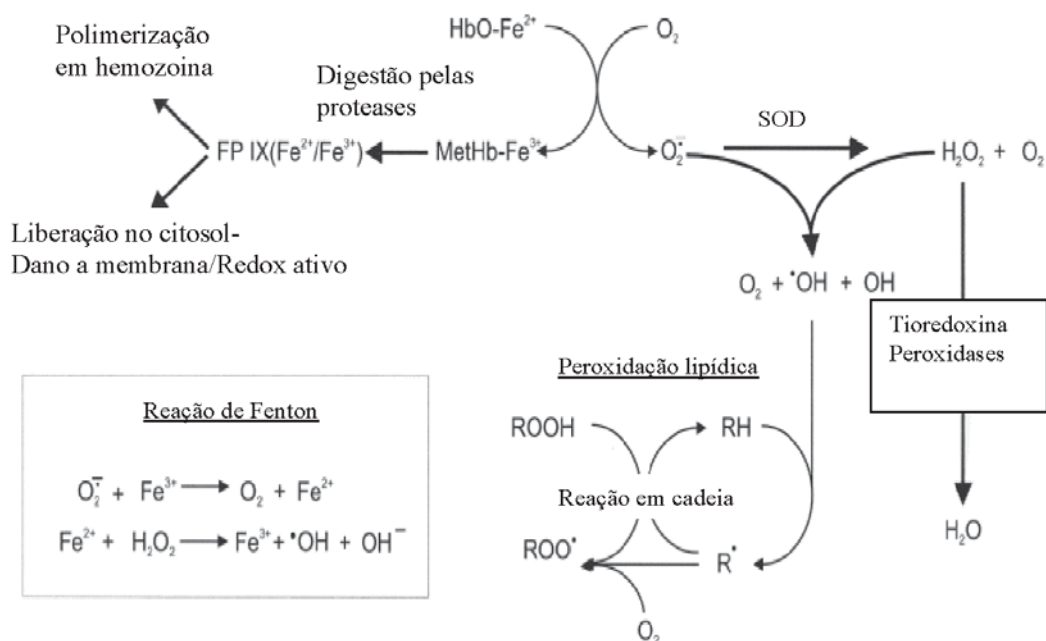
Outra condição clínica associada ao envelhecimento é a osteoporose. A osteoporose é um distúrbio osteometabólico caracterizado pela diminuição da densidade mineral óssea, com deterioração da microarquitetura óssea, levando a um aumento da fragilidade esquelética e do risco de fraturas mais frequentemente nas vértebras, fêmur e antebraço. Atinge homens e mulheres, com predominância em indivíduos idosos e do sexo feminino com deficiência estrogênica (Pinto Neto *et al.*, 2002). A partir dos 30 anos inicia-se um lento balanço negativo que vai provocar, ao final de cada ativação das unidades de remodelamento, discreta perda de massa óssea. Além desta fase lenta de perda de massa óssea, as mulheres têm um período transitório de rápida perda óssea, no qual a queda de estrógenos

circulantes que ocorre desde a pré-menopausa desempenha papel importante. Portanto, existem dois padrões distintos de alterações no funcionamento das unidades de remodelamento ósseo que levam à osteoporose. Metabólitos do radical oxigênio podem ser produzidos pelos osteoclastos e podem exercer seus efeitos em ambos os padrões de alterações no funcionamento das unidades de remodelamento que levam à osteoporose (Sontakke, 2002). Assim, além do cálcio e micronutrientes, como as vitaminas antioxidantes, os compostos fenólicos permanecem como uma suposta fonte para nova e inovadora intervenção dietética à saúde na prevenção nutricional da osteoporose (Coxam, 2005).

### Malária

No Brasil, aproximadamente toda a transmissão da malária (99%) ocorre na bacia do Amazonas, habitada por quase 20 milhões de pessoas, representando aproximadamente 12% da população brasileira. A incidência de malária no país aumentou durante os últimos anos, com mais de 630.000 casos relatados em 1999 (Marrelli *et al.*, 2005).

Todas as condições observadas na malária têm como chave metabólica comum principalmente o fato do eritrócito infectado pelo parasita *Plasmodium falciparum*, transmitido por um mosquito, estar sob constante estresse oxidativo causado pelas ROS e espécies reativas de nitrogênio exógenas, produzidas pelo sistema imune (fagócitos) do hospedeiro como um mecanismo de defesa contra o parasita, bem como pela produção endógena de ROS e liberação de ferriprotoporfirina IX tóxica, gerados durante a digestão da hemoglobina da célula hospedeira pelo parasita e concomitantes reações bioquímicas (Bozdech & Ginsburg, 2004). As fontes de ROS durante a vida intraeritrocítica do *P. falciparum* encontram-se representadas na Figura 2.



**Figura 2** - Fontes de ROS durante a vida intraeritrocítica do *P. falciparum*.

A exposição do parasita aos radicais livres parece favorecer o crescimento e diferenciação do mesmo, pois o *Plasmodium falciparum* é altamente adaptável ao estresse oxidativo ao qual é exposto durante os estágios eritrocíticos de seu ciclo de vida (Müller, 2004). Por outro lado, vários estudos têm relatado mudanças físico-químicas na membrana das células vermelhas infectadas, induzidas pelo estresse oxidativo responsável pela peroxidação lipídica da membrana e hemólise observadas na malária. Assim, se os compostos fenólicos da dieta podem modular os efeitos das infecções, por mecanismos que incluem prevenção do dano aos tecidos pelas ROS e manutenção da função imune, é altamente possível que possam afetar também o curso da malária (Reddy *et al.*, 2005). Portanto, o direcionamento de pesquisas visando a participação destas substâncias e outros antioxidantes da dieta no processo de inibição do desenvolvimento do quadro clínico da malária é de grande importância.

### Artrite reumatóide

A artrite reumatóide é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela inflamação crônica das articulações com infiltração de macrófagos e células T ativadas. Vários estudos sugerem que a produção de radicais livres no local da inflamação pode contribuir

decisivamente para a patogênese da doença (Dröge, 2002), abrindo perspectiva para mais uma possível ação benéfica dos antioxidantes da dieta à saúde humana.

Os estudos experimentais com animais têm dado suporte aos dados obtidos *in vitro* quanto ao possível papel dos compostos fenólicos na prevenção de várias doenças (Duthie *et al.*, 2000).

Para algumas classes de compostos fenólicos, também já existem hoje suficientes estudos de intervenção para indicar o tipo e magnitude dos efeitos destes em humanos, com base nas mudanças de curta duração em biomarcadores. As isoflavonas (genisteína e daidzeína), encontradas na soja, têm significantes efeitos na saúde óssea entre mulheres pós-menopausa, juntamente com alguns efeitos hormonais. As catequinas monoméricas, encontradas em elevadas concentrações especialmente no chá, têm efeitos nos biomarcadores antioxidantes do plasma e metabolismo energético. As procianidinas, catequinas oligoméricas encontradas em concentrações elevadas no vinho tinto, uva, cacão e maçã, têm pronunciados efeitos no sistema vascular, incluindo a atividade antioxidante do plasma. A quercetina, principal representante da classe flavonol e encontrada em elevadas concentrações na cebola, maçã, vinho tinto, brócolis e chá, influencia alguns

marcadores carcinogênicos e tem pequenos efeitos nos biomarcadores antioxidantes do plasma *in vivo* (Williamson & Manach, 2005).

Apesar disto, as formas relevantes e doses destes fitoquímicos capazes de propiciar efeitos benéficos à saúde humana ainda precisam ser estabelecidas (Mennen *et al.*, 2005). Adicionalmente, devido a complexidade e diversidade destas substâncias, somente poucas informações estimadas estão disponíveis na literatura, indicando que a ingestão de compostos fenólicos por humanos é de cerca de 1g/dia (Scalbert *et al.*, 2005). Por outro lado, até pouco tempo atrás, os estudos dos mecanismos pelos quais os compostos fenólicos podem afetar a saúde humana vinham sendo limitados grandemente ao interesse nas propriedades antioxidantes destas substâncias (Duthie *et al.*, 2003). Entretanto, esta classe de substâncias têm mostrado possuir outras funções e mecanismos no organismo.

### Outras funções e mecanismos

Pesquisas recentes têm destacado múltiplas funções e vários mecanismos importantes dos compostos fenólicos no organismo, os quais não estão relacionados somente a sua atividade antioxidante direta mas também a habilidade destas substâncias de se ligarem a proteínas. Isto inclui se ligarem à receptores celulares e transportadores de membrana e serem capazes de influenciar a expressão gênica, sinalização e adesão celular (Kroow & Williamson, 2005). Em função disto, os compostos fenólicos podem também exercer outras funções de extrema importância no organismo humano.

### Conclusão

Os compostos fenólicos são antioxidantes bem conhecidos e são particularmente potentes a este respeito. Nos últimos anos, houve progresso significativo em relação ao conhecimento do possível papel destas substâncias na promoção da saúde em humanos e de seus possíveis mecanismos de ação na prevenção de doenças. Os estudos de intervenção humana e de biodisponibilidade têm estabelecido esta classe de fitoquímicos como substâncias de grande importância no cenário da Nutrição. Entretanto, outros estudos devem

ser realizados buscando o equacionamento da presença das mesmas na dieta frente aos processos de inibição e estímulo dos processos oxidativos no organismo. Considerando a grande contribuição das pesquisas recentes para a elucidação dos efeitos dos compostos fenólicos em organismo humano, é possível que num futuro próximo possa ser determinado o valor adequado de Ingestão Dietética Recomendada para esta classe de fitoquímicos.

### Agradecimentos

À CAPES-PICDT pela concessão de bolsa de doutorado e ao CNPq pelo apoio financeiro ao projeto “Avaliação da Atividade Antioxidante Naturalmente Presente nos Alimentos”.

### REFERÊNCIAS

1. BERGER, M. M. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr*, v. 24, p. 172-183, 2005.
2. BOZDECH, Z. e GINSBURG, H. Antioxidant defense in *Plasmodium falciparum* - data mining of the transcriptome. *Malaria Journal*, v. 3, art. 23, 2004.
3. COXAM, W. New advances in osteoporosis nutritional prevention. *Medecine Sciences*, v. 21, n. 3, p. 297-301, 2005.
4. DEGÁSPARI, C. H. e WASZCZYNSKYJ, N. Propriedades antioxidantes de compostos fenólicos. *Visão Acadêmica*, v. 5, n. 1, p. 33-40, 2004.
5. DOGANAY, S.; BORAZAN, M.; IRAZ, M. e CIGREMIS, Y. The effect of resveratrol in experimental cataract model formed by sodium selenite. *Curr Eye Res*, v. 31, p. 147-153, 2006.
6. DRÖGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*, v. 82, p. 47-95, 2002.
7. DUTHIE, G. G.; DUTHIE, S. J. e KYLE, J. A. M. Plant polyphenols in cancer and disease: implications as nutritional antioxidants. *Nutr Res Rev*, v. 13, p. 79-106, 2000.
8. DUTHIE, G. G.; GARDNER, P. T. e KYLE, J. A. M. Plant polyphenols: are they the new magic bullet? *Proc Nutr Soc*, v. 62, p. 599-603, 2003.
9. HOLLMAN, P. C. H. Evidence for health benefits of plant phenols: local or systemic effects? *J Sci Food Agric*, v. 81, p. 842-852, 2001.
10. KELBLE, A. Spices and type 2 diabetes. *Nutr Food Sci*, v. 35, p. 81-87, 2005.
11. KROOW, P. e WILLIAMSON, G. Polyphenols: dietary components with established benefits to health? *J Sci Food Agric*, v. 79, n. 8, p. 1081-1090, 2005.



12. MANACH, C.; MAZUR, A. e SCALBERT, A. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. **Curr Opin Lipidol**, v. 16, p. 77-84, 2005.
13. MARRELLI, M. T.; FLOETER-WINTER, L. M.; MALAFRONTTE, R. S.; TADEI, W. P.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.; FLORES-MENDONZA, C. e MARINOTTI, O. Amazonian malaria vector anopheline relationships interpreted from ITS2 rDNA sequences. **Med Vet Entomol**, v. 19, n. 12, p. 208-218, 2005.
14. MARTÍNEZ-VALVERDE, I.; PERIAGO, M. J. e ROS, G. Significado nutricional de los compuestos fenólicos de la dieta. **Arch Latinoam Nutr**, v. 50, n. 1, p. 5-18, 2000.
15. MENNEN, L. I.; WALKER, R.; BENNETAU-PELISSERO, C. e SCALBERT, A. Risks and safety of polyphenol consumption. **Am J Clin Nutr**, v. 81, p. 326S-329S, 2005.
16. MÜLLER, S. Redox and antioxidant systems of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. **Molecular Microbiology**, v. 53, n. 5, p. 1291-1305, 2004.
17. PINTO NETO, A. M.; SOARES, A.; URBANETZ, A. A.; SOUZA, A. C. A.; FERRARI, A. E. M.; AMARAL, B.; MOREIRA, C.; FERNANDES, C. E.; ZERBINI, C. A. F.; BARACAT, E.; FREITAS, E. C.; MEIRELLES, E. S.; BANDEIRA, F.; GONÇALVES, H. T.; LEMGRUBER, I.; NETO, J. F. M.; BORGES, J. L. C.; CASTRO, J. A. S.; FIAT, J. C.; MENDONÇA, L. M. C.; OLIVEIRA, L.; RUSSO, L. A. T.; GREGÓRIO, L. H.; MARONE, M.; CASTRO, M. L.; HAIDAR, M. A.; SANTOS, P. R. D.; PLAPLER, P.; CARNEIRO, R.; GUARNIERO, R.; MACHADO, R. B.; PEREIRA, R. M. R.; LEDERMAN, R.; RADOMINSKI, S.; EIS, S. R.; PEREIRA, S. R. M.; SZJENFELD, V. e CHAHADE, W. Consenso brasileiro de osteoporose 2002. **Rev Bras Reumatol**, v. 42, n. 6, p. 343-354, 2002.
18. REDDY, R. C., VATSALA, P. G., KESHAMOUNI, V. G., PADMANABAN, G. e RANGARAJAN, P. N. Curcumin for malaria therapy. **Bioch Bioph Res Comm**, v. 326, p. 472-474, 2005.
19. SÁNCHEZ-MORENO, C. Compuestos polifenólicos: efectos fisiológicos. Actividad antioxidante. **Alimentaria**, v. 1, p. 29-40, 2002.
20. SCALBERT, A.; JOHNSON, I. T. e SALTMARSH, M. Polyphenols: antioxidants and beyond. **Am J Clin Nutr**, v. 81, p. 215S-217S, 2005.
21. SHANAFELT, T. D.; LEE, Y. K.; CALL, T. G.; NOWAKOWSKI, G. S.; DINGLI, D.; ZENT, C. S. e KAY, N. E. Clinical effects of oral green tea extracts in four patients with low grade B-cell malignancies. **Leukemia Research**, v. 30, p. 707-712, 2006.
22. SONTAKKE, A. N. e TARE, R. S. A duality in the roles of reactive oxygen species with respect to bone metabolism. **Clinica Chimica Acta**, v. 318, p. 145-148, 2002.
23. THIAGARAJAN, G.; CHANDANI, S.; SUNDARI, C. S.; RAO, S. H.; KULKARNI, A. V. e BALASUBRAMANIAN, P. Antioxidant properties of green and black tea, and their potential ability to retard the progression of eye lens cataract. **Exp Eye Res**, v. 73, p. 393-401, 2001.
24. TIWARI, A. K. Antioxidants: New-generation therapeutic base for treatment of polygenic disorders. **Curr Sci**, v. 86, n. 8, p. 1092-1102, 2004.
25. WILLIAMSON, G. e MANACH, C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans II. Review of 93 intervention studies. **Am J Clin Nutr**, v. 81, p. 243S-255S, 2005.
26. YANG, C. S.; LANDAU, J. M.; HUANG, M. T. e NEWMARK, H. L. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. **Annu Rev Nutr**, v. 21, p. 381-406, 2001.