
OS FITONUTRIMENTOS:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Diana Carina Lima Gomes

Faculdade de Ciências da Nutrição
e Alimentação da Universidade
do Porto

2002/2003



OS FITONUTRIMENTOS:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Diana Carina Lima Gomes

Faculdade de Ciências da Nutrição
e Alimentação da Universidade
do Porto

2002/2003

ÍNDICE

1. Introdução.....	1
2. Apresentação descritiva das principais famílias de fitonutrientes.....	2
2.1 Os compostos fenólicos.....	3
2.2 Os triterpenos.....	6
2.3 Os glicosinolatos.....	8
2.4 O inositol e hexafosfato de inositol.....	9
2.5 Os carotenóides.....	10
3. Importantes fontes alimentares de fitonutrientes.....	12
3.1 Os produtos hortícolas.....	12
3.2 Os frutos.....	14
3.3 Azeite/ Óleos vegetais /Margarinas.....	15
3.4 As leguminosas.....	17
3.5 Os cereais.....	18
3.6 O chá.....	20
3.7 O chocolate.....	21
3.8 O vinho tinto.....	22
4. Variação do conteúdo dos alimentos em fitonutrientes.....	23
5. Os fitonutrientes e os processos degenerativos.....	28
5.1 Os mecanismos de acção dos compostos fenólicos.....	29
5.2 Os mecanismos de acção dos glicosinolatos.....	38
5.3 Os mecanismos de acção dos fitosteróis.....	42
5.4 Os mecanismos de acção dos carotenóides.....	44
6. O enriquecimento dos produtos alimentares em fitonutrientes.....	48

7. Conclusão.....	49
8. Bibliografia.....	51

- Abreviaturas

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

VCAM e CAM-1: Moléculas de adesão vascular

ER: Receptor estrogénico

ADN: Ácido desoxirribonucleico

IFG: Factor de crescimento semelhante à insulina

- OH: Grupo hidroxilo

- COOH: Grupo carboxilo

1. Introdução

Desde tempos remotos que é conhecida a capacidade das plantas possuírem compostos com propriedades terapêuticas para o Homem. Tudo isto começou em épocas imemoriais, quando o remédio para os males físicos se encontrava, supostamente no reino das plantas^{[1][2][8]}.

Actualmente vivemos numa sociedade onde as doenças crónicas e degenerativas são cada vez mais uma presença constante ao longo do envelhecimento humano^{[2][4][5][6]}. Este fenómeno conduz a uma busca incessante por algo que possa não só curar, mas também evitar estes “males” que afectam grande parte da população dos países desenvolvidos e em desenvolvimento. A Medicina evoluiu no sentido de atenuar o panorama dramático a que assistimos, e cada vez mais a investigação científica evidencia a alimentação/ nutrição como tendo um papel de destaque na prevenção e tratamento destas patologias degenerativas crónicas.^{[1][2][5][9]}

No mercado, deparamo-nos com um crescendo na procura de “alimentos saudáveis” ou “possuidores de compostos saudáveis”, que possam prevenir esta ou aquela doença. São também uma constante as campanhas de informação que apelam para um maior consumo de produtos hortícolas, frutos, cereais inteiros.

Já em 1959 se realizavam experiências para testar a razão destes alimentos serem dotados de propriedades benéficas para a saúde^[10]. Mas, porquê estes alimentos? O que os torna únicos?^{[2][4][7][13]}

“Presentemente esta linha de pesquisa de compostos não nutricionais atrai investigadores e indústria Agro Alimentar constituindo uma classe que actualmente são designados de fitonutrientes.” (Moreira P.; in: Alimentação e Nutrição Humana)^[10].

Este trabalho tem como objectivo ajudar a compreender um pouco melhor o que são os fitonutrientes, onde é que se encontram, que tipo de actividades biológicas poderão despertar no organismo humano, e que benefícios trazem para o bem-estar na saúde do Homem. O conhecimento destes compostos evoluiu acentuadamente e a pesquisa sobre eles assume cada vez maior importância, aparecendo já em recomendações alimentares, como por exemplo, as do Comité da AHA (*American Heart Association*, 2002)^[14].

Os fitonutrientes são compostos bioactivos, produzidos ao longo do ciclo de vida de todas as plantas, e que se destacam pelas suas propriedades terapêuticas, uma vez que apresentam a capacidade de alterar determinadas funções fisiológicas no organismo, tendo um papel preventivo, curativo, e nutricional^{[1][2][5][7][79][80]}. Os fitonutrientes, ao contrário dos nutrientes tradicionais (proteínas, glícidos, lípidos...) não são essenciais para a vida. No entanto existem alguns nutrientes que são também considerados fitonutrientes, porque desempenham outras funções para além daquelas que os tornam indispensáveis para a sobrevivência do organismo. Exemplos disto são as vitaminas A, C, e E, reconhecidas pelas suas propriedades antioxidantes e bloqueadoras de radicais livres^{[1][3][4]}.

Nas plantas, os fitonutrientes desempenham funções que tornam cada uma delas única, pelo que se pode dizer que o perfil em fitonutrientes é exclusivo de cada espécie. São diversas as actividades que desempenham nas plantas, mas a mais significativa é a protecção e defesa destas contra predadores e outros agentes nocivos, como as radiações ultravioleta, bactérias, vírus, poluentes. É o caso particular dos compostos aromáticos do alho e cebola, que os ajudam a proteger das infecções víricas e bacterianas^{[3][5]}. Tradicionalmente associou-se as

propriedades benéficas destes compostos para as plantas, como sendo repercutíveis naqueles que as consomem^[4].

2. Apresentação descritiva das principais famílias de fitonutrientes

Os fitonutrientes são compostos comuns nas plantas, existindo várias famílias destes elementos. São inúmeros os compostos que já se conhecem, mas muitos estão ainda por descobrir^{[2][5][7]}. Neste trabalho descrevem-se apenas as famílias de fitonutrientes, cuja informação e conhecimento são maiores (a pesquisa e doseamento destas se faz mais vulgarmente), uma vez que se tornava difícil descrever a infinidade de elementos existentes.

A classificação dos fitonutrientes pode ser feita de duas formas: segundo a sua actividade biológica ou a sua estrutura molecular^{[2][6]}. Neste trabalho faço a divisão dos fitonutrientes por famílias, isto é, o agrupamento dos fitonutrientes com estrutura molecular comum. Optei por esta divisão, porque é a mais vulgarmente encontrada na bibliografia existente. Alguns autores fazem a classificação de acordo com a actividade biológica que desempenham no organismo, como por exemplo, os fitoestrogénios (englobam as isoflavonas, lenhinas e coumestrol) são fitonutrientes com actividade estrogénica ligeira, e os fitonutrientes inibidores da fase II da biotransformação englobam compostos como os isotiocianatos e os organosulfurados alil^{[6][33]}.

2.1 Os compostos fenólicos

No vasto mundo dos fitonutrientes, estes compostos assumem grande destaque, uma vez que o conhecimento sobre estes é já mais significativo^{[5][15]}. Os compostos fenólicos são produtos secundários do metabolismo das plantas, que

se obtêm a partir de duas vias de síntese bioquímica, e exercem funções essenciais na sua fisiologia. A família dos polifenóis (moléculas cíclicas de benzeno) engloba uma vasta quantidade de compostos, desde moléculas simples como fenóis e ácidos fenólicos, a moléculas com elevados graus de polimerização, como os taninos. Todos têm em comum a estrutura química, que consiste em vários núcleos de benzeno, cujos grupos hidroxilo se podem conjugar com moléculas de glicose ou outras substâncias como aminas, ácidos orgânicos, e outras moléculas de fenólicos^{[15][16][37]}.

Os polifenóis são importantes substâncias com actividade antioxidante e quelante de radicais livres, e entre eles destacam-se os flavonóides e os não flavonóides (fenólicos simples como ácidos fenólicos)^[21].

Os flavonóides são os mais frequentemente encontrados nas plantas^{[7][15][16][37]}. A sua estrutura química assenta em dois anéis aromáticos ligados através de um pirano (estrutura cíclica de carbonos) com um oxigénio, isto é, uma cadeia carbonada $C_6-C_3-C_6$ ^{[15][16]}. Dividem-se em 6 classes de acordo com as suas particularidades na estrutura da molécula, sendo elas: as flavanonas, as flavonas, os flavonóis, os isoflavonóides, as antocianinas e os flavanos. As flavanonas são comuns nos citrinos e reconhecem-se pelo flavour e sabor amargo que atribuem a estes alimentos; já as flavonas predominam nos grãos e especiarias (por exemplo a luteolina). Os flavonóis são considerados as classes típicas de flavonóides e encontram-se praticamente em todas as plantas, sendo os mais conhecidos a quercitina e o campferol, encontrando-se em quantidade muito significativa nos vegetais, tubérculos e leguminosas. Os isoflavonóides englobam um grupo de compostos que apresenta actividade estrogénica ligeira, actividade mais pronunciada nas isoflavonas, conhecidas como fitoestrogéneos (encontrando-se

maioritariamente nas leguminosas)^{[18][19]}. As antocianinas são os flavonóides que conferem cor às flores e frutos das plantas superiores, sendo a cor que atribuem dependente do pH e também da conjugação destas substâncias com outros compostos, e ocorrem maioritariamente em frutos, como uvas, cerejas e ameixas. Finalmente os flavanos, são os flavonóides mais complexos podendo ser mono, di ou triflavanos, consoante o grau de polimerização de moléculas de flavonóides^{[5][7][15][16]}.

Os taninos, típicos do vinho tinto, são polifenóis resultantes da polimerização de moléculas de flavonóides (pertencem à classe dos flavanos)^[16]. Dado que são moléculas muito hidroxiladas, podem formar complexos insolúveis com proteínas e glícidos, apresentando-se adstringentes ao paladar porque precipitam com proteínas salivares^{[5][15][16]}. Os taninos podem subdividir-se em taninos hidrolisáveis (são hidrolisados em meio ácido, meio alcalino, água quente) e taninos condensados (como as catequinas e epicatequinas de elevado peso molecular que são insolúveis)^[15].

Os polifenóis, como moléculas muito hidroxiladas, tendem a precipitar macromoléculas como proteínas e glícidos, e até a reduzir a actividade das enzimas envolvidas na digestão. Os polifenóis no geral, promovem um aumento da excreção fecal de lípidos, tendo segundo alguns autores um efeito hipocolesterolémico^{[15][17]}. Para além disto, também podem formar complexos com metais catiões, interferindo na absorção de minerais como o ferro e cobre, sendo esta propriedade, por um lado, indesejável, porque reduzem a absorção de minerais, e, por outro lado, benéfica, uma vez que impedem a actividade pró-oxidante destes iões metálicos sobre os lípidos^[16]. A capacidade antioxidante dos flavonóides está relacionada com a sua estrutura química^{[7][15][16][21]}. A

dihidroxilação de ambos os anéis fenólicos é um factor que predispõe a molécula para se ligar mais facilmente a espécies reactivas. Mesmo assim, os flavonóis apresentam uma superioridade como antioxidantes, dado que a localização dos grupos hidróxilo é a ideal, ou seja, a presença de hidroxilos em C₃ e C₅ no anel A da molécula contribui para esta maior actividade antioxidante. A quercitina é um flavonol que combina todas estas características, pelo que é considerada um antioxidante natural muito potente^{[15][16][21]}.

Apesar da absorção dos polifenóis não suceder em grande escala no organismo, estes, mesmo em pequena quantidade, parecem estar associados a uma forte actividade antioxidante^{[15][16]}.

A nível industrial têm diversas aplicações, como por exemplo a produção de tintas, papel, cosméticos, conservantes e corantes, e na medicina são usados como antibióticos, antidiarreicos, anti-inflamatórios, entre outras aplicações^{[15][16]}.

2.2 Os triterpenos

Existem cerca de 4000 tipos diferentes de triterpenos, diferenciando-se entre eles pela sua estrutura molecular. Todos os triterpenos são obtidos a partir da mesma via de biossíntese, no entanto, vão diferenciar-se na última etapa, aquando do encerramento enzimático das moléculas. São designados de triterpenos, porque durante a sua produção chegam a ter 30 carbonos ("tri") e porque apresentam uma cadeia hidrocarbonada cíclica ("terpenos")^{[23][24]}.

Um dos grupos de triterpenos de maior destaque na alimentação humana, são os fitosteróis. Da mesma forma que os animais produzem o colesterol, as plantas também produzem esteróis, que são incorporados nas membranas das suas células vegetais, tendo estes uma estrutura molecular muito semelhante à do

colesterol. Os fitosteróis possuem entre 27 e 29 carbonos, com uma ou duas duplas ligações entre átomos de carbono. São compostos não solúveis em água e pouco solúveis nas gorduras sólidas (solubilidade inferior a 2%)^{[24][25]}.

Na Natureza, os fitosteróis encontram-se nos tecidos das plantas, na forma livre ou conjugados com outros compostos através da esterificação do hidroxilo 3 β . As moléculas que poderão ser conjugadas com os fitosteróis podem ser a glicose, um ácido gordo, um ácido gordo ligado a uma hexose em C₆ ou ao ácido hidroxicinâmico (fenólico exclusivo nos cereais)^[24].

A sua função consiste na estabilização das membranas celulares das células vegetais, atribuindo-lhes rigidez. Dentro do grupo dos fitosteróis inclui-se o subgrupo dos fitostanóis, que se definem por serem quimicamente saturados. Os fitostanóis existem em quantidades mínimas nas plantas, e são produzidos na indústria através da hidrogenação dos fitosteróis. Esta reacção é bastante proveitosa na produção das margarinas, porque aumenta a solubilidade dos fitosteróis sem ter de alterar as propriedades físicas e organolépticas do produto^{[24][25]}.

A nomenclatura dos fitosteróis é algo complexa; dividem-se em 3 grupos segundo o número de grupos metil em C₄, e são classificados em: 4-monetilesterol (com apenas um grupo metil); 4-dimetilesterol (com dois grupos metil); e 4-desmetilesterol (quando não tem o grupo metil). Os fitosteróis com 28 ou 29 carbonos são os compostos estruturais major das membranas. Os mais abundantes nas plantas superiores são o campesterol (28C-4-desmetilesterol), o sitosterol (29C-4-desmetilesterol) o estigmasterol (29C-4-desmetilesterol) e o brassicasterol (28C-4-desmetilesterol) típico dos vegetais *Brassica*^[24]. Face à estrutura molecular que apresentam, os fitosteróis são solúveis nos lípidos, pelo

que vão residir nas porções lipofílicas das plantas e, nas sementes, encontram-se na camada correspondente ao gérmen. Nos cereais, os fitosteróis conjugados são únicos, porque são esterificados com o ácido hidroxicinâmico (composto fenólico), e não se acumulam no gérmen, mas na camada de aleurona das sementes^{[24][25]}. Estudos laboratoriais revelam que os fitosteróis podem ser conjugados e desconjugados rapidamente, fenómeno este que é indicativo de possíveis efeitos regulatórios sobre as membranas das células vegetais, perante os níveis de fitohormonas e até as condições ambientais (luz, temperatura, stress)^[24].

2.3 Os glicosinolatos

Os glicosinolatos são um grupo de fitonutrientes característico dos vegetais pertencentes ao género *Brassica* (fazem parte da grande família dos *Cruciferae*)^{[26][27]}. Nas duas últimas décadas, o consumo de vegetais tem sido fortemente associado a propriedades protectoras e benéficas para o organismo. Os vegetais conjugam um grupo de elementos conhecidos pelas suas actividades biológicas no organismo, como as vitaminas, as fibras, os polifenóis, carotenóides. Neles existem compostos exclusivos, cujas actividades anti-carcinogénica e anti-mutagénica são cada vez mais constatadas pelos cientistas. Estes compostos denominam-se glicosinolatos, e estão já identificados cerca de 100 glicosinolatos diferentes, todos presentes exclusivamente nos *Cruciferae*. Nestas plantas, funcionam como pesticidas naturais, sendo tóxicos para os insectos (por exemplo a sinigrina e progoitrina com actividade pesticida marcada). As suas concentrações são superiores nos vegetais imaturos, sendo os glicosinolatos responsáveis pelo sabor desagradável dos vegetais crus^{[26][27][28]}.

A estrutura química dos glicosinolatos consiste num átomo de carbono que estabelece três ligações: com um grupo β -D-tioglicose, com um grupo sulfato e com uma cadeia lateral que diferencia os diferentes tipos de glicosinolatos^{[26][27]}. Não são os glicosinolatos em si portadores de actividade biológica, mas antes os produtos da sua hidrólise. A reacção de hidrólise dos glicosinolatos é resultado da actividade da enzima mirocinase, que nas células vegetais se encontra em compartimento separado dos glicosinolatos. Quando a célula vegetal é danificada, ocorre uma ruptura, que permite o contacto da enzima com os glicosinolatos, sucedendo-se então a hidrólise. O processamento dos vegetais pode, por exemplo, desencadear esta reacção. Os produtos da hidrólise dos glicosinolatos são a glicose, os sulfatos e uma aglicona instável, que por sua vez origina outros compostos de maior estabilidade: os tiocianatos, nitritos e isotiocianatos. Esta aglicona e produtos subsequentes vão variar conforme a cadeia lateral dos glicosinolatos, as condições em que se sucede a hidrólise, e também a presença de cofactores. Por exemplo, um glicosinolato cuja cadeia lateral seja um indol, por hidrólise, o composto final será indol. Nos vegetais *Brassica* os glicosinolatos de indol são os mais abundantes, com relevância para a Glicobracissina^[26].

A actividade biológica desencadeada pelos isotiocianatos e indóis é bastante significativa nos mecanismos de anti-carcinogenicidade, nomeadamente é de realçar a influência que exercem nas enzimas da biotransformação (enzimas de fase I e fase II). Promovem também a detoxificação e excreção de compostos xenobióticos^[27]. Todavia, a sua actividade não se limita à inibição dos agentes carcinogénicos, sendo também importantes anti-mutagénicos, evitando a formação de aductos moleculares dos agentes carcinogénicos com o ADN^[26].

Apesar dos efeitos benéficos, os glicosinolatos são substâncias bociogénicas, e em grandes concentrações são tóxicos para os animais, como foi comprovado em animais domésticos alimentados com rações ricas em glicosinolatos. Em laboratório, os animais com ingestão excessiva destes fitonutrientes, manifestaram sinais de doença nos rins, fígado e tiróide^{[26][78]}.

2.4 Inositol e hexafosfato de inositol

Os cereais, tal como já foi mencionado, são igualmente importantes fontes de fitonutrientes. No vasto grupo dos cereais que constituem a alimentação humana, o arroz assume um papel de destaque dado o seu perfil único em fitonutrientes^[22]. É no farelo do grão de arroz que se vão encontrar estas importantes substâncias antioxidantes, designadamente: o inositol e o hexafosfato de inositol, polifenóis e α -tocoferol. No entanto, o inositol livre é exclusivo deste alimento^{[22][33]}.

A estrutura química do inositol consiste numa molécula de açúcar com um grupo álcool, sendo importante em algumas funções fisiológicas do organismo. O seu défice pode surtir efeitos indesejáveis como alopecia e até atraso no desenvolvimento em humanos. Existem cerca de nove estereoisómeros de inositol, sendo o mais activo o mio-inositol, que reside nas células musculares do organismo. Na Natureza, as moléculas de inositol podem encontrar-se nas seguintes formas: como moléculas livres, que são importantes constituintes dos fosfolípidos, ligadas a grupos fosfato, funcionando como segundos mensageiros na comunicação intra e intercelular, ou em seis grupos de fosfato ligados entre si com uma molécula de inositol (hexafosfato de inositol), sendo este composto nada mais que o fitato. O fitato constitui a maior fonte alimentar de inositol. Este

fitonutrimto tem algumas aplicações, como é o caso da sua utilidade na produção de alguns antibióticos (em que os grupo -OH da molécula são substituídos por aminoácidos e outros). Para além disso, a experimentação laboratorial tem demonstrado que o inositol é um agente quimioprotector com baixa toxicidade e é até capaz de impedir lesões neoplásicas. O inositol é um fitonutrimto cujo conhecimento é ainda muito vago, mas que já tem dado evidências de ser um importante elemento promotor da saúde^{[22][71]}.

2.5 Os Carotenóides (os terpenos)

Os Carotenóides incluem um grupo de mais de 700 compostos solúveis em gordura, sendo responsáveis pela coloração de muitos vegetais, como por exemplo as cenouras, o tomate e as abóboras. Muitos destes compostos têm importantes efeitos a nível da saúde, designadamente o β -caroteno (que é o carotenóide mais conhecido) com actividade pró-vitamina A, uma vez que é convertido em vitamina A no organismo^{[30][31][32][33]}. Dado que apresentam uma estrutura química que consiste de um hidrocarboneto acíclico, são incluídos na família dos terpenos^[33].

De acordo com a estrutura química que apresentam, podem-se incluir em dois sub-grupos: os carotenos e as xantofilas^{[29][33]}. Os carotenos são hidrocarbonetos que se encontram predominantemente em vegetais amarelos, laranja, ou vermelhos. Destacam-se como pertencentes a este sub-grupo os α e β -carotenos, o licopeno, e a β -criptoxantina. O β e α -caroteno e a β -criptoxantina são carotenos pró-vitamina A, ou seja, nas células do organismo são convertidos em vitamina A ou retinol (princípio activo da vitamina A). Encontram-se sobretudo em vegetais e frutos de cor amarela^{[29][32][33]}. Por sua vez, o licopeno (molécula hidrocarbonada

de 40 carbonos) não é convertido em vitamina A. Todavia, assume cada vez maior relevância, face às funções benéficas que pode desempenhar na promoção da saúde, como é o caso das suas propriedades anti-carcinogénicas, alvo de recentes investigações. O licopeno é responsável pela cor vermelha dos frutos e vegetais, incluindo o tomate, as uvas vermelhas, a melancia, e frutos rosados^{[30][31][32]}.

As xantofilas, na sua estrutura hidrocarbonada, contêm átomos de oxigénio. Este sub-grupo de carotenóides predomina nos vegetais de cor verde, como bróculos e couves, podendo também encontrar-se em vegetais de cor amarelada. A luteína e zeaxantina são exemplos de xantofilas que são armazenadas na retina do olho. Nenhuma xantofila é convertida em vitamina A no organismo, desempenham uma actividade antioxidante bastante poderosa, e sabe-se que contribuem para a manutenção de uns olhos saudáveis^[33].

A actividade biológica destes fitonutrientes é alvo de constante estudo, porém sabe-se que os carotenóides são poderosos quelantes das espécies reactivas de oxigénio, e que têm a capacidade de conferir protecção contra a peroxidação lipídica^{[30][31][32][33]}.

3. Importantes fontes alimentares de fitonutrientes

3.1 Os produtos hortícolas

Os produtos hortícolas são portadores de uma diversidade de fitonutrientes com propriedades vantajosas na prevenção de doenças degenerativas crónicas. Muitos estudos propõem que a ocorrência, em conjunto, de diferentes fitonutrientes nestes alimentos, tem efeitos complementares e sinérgicos, ou seja, isoladamente estes fitonutrientes não terão o mesmo efeito. A sua

complementaridade revela-se bastante benéfica na promoção de actividades biológicas no organismo^{[1][5][61]}.

Os glicosinolatos são um dos tipos de fitonutrientes típicos dos vegetais, exclusivos dos vegetais da família *Cruciferae*, género *Brassica*. São exemplos: a couve, o brócolo, a couve-flor, a couve de bruxelas, o nabo, a couve chinesa, o rabanete, entre outros. Estes fitonutrientes depositam-se essencialmente nas ramificações e nas folhas^{[26][27][29][37]}.

Os vegetais coloridos são tipicamente portadores de carotenóides (funcionam como um pigmento da planta). Como já foi mencionado, dentro dos carotenóides existem os carotenos e xantofilas. Os β e α -carotenos atribuem uma cor mais amarelada em vegetais como: cenouras e abóboras; já o licopeno confere uma cor avermelhada aos produtos onde se encontra, apresentando uma estrutura cristalina na matriz dos tecidos vegetais, vegetais estes que podem ser o tomate, o pimento vermelho, a batata doce. As xantofilas predominam nos vegetais de cor verde, podendo também depositar-se em alguns vegetais de cor amarela. As que predominam nos vegetais são a luteína e a zeaxantina. Brócolos, espinafres, couves e todos os vegetais folhosos de cor verde escura, são habitualmente possuidores de xantofilas^{[29][30]}.

Os compostos fenólicos vão existir em quantidades significativas nos vegetais. A adstringência e amargor de muitos hortícolas estão relacionados com a presença de polifenólicos nos vegetais. Estes localizam-se mais nas regiões superiores das plantas, encontrando-se em quantidades ínfimas nos tubérculos e raízes. O ácido ferúlico é um fenólico presente em todos os vegetais, liga-se através de ligações éster à hemicelulose das paredes das células vegetais, pelo que está sempre associado à fibra alimentar^{[15][17][21]}. Destaque também para os flavonóis, que são

dos flavonóides que se encontram em maior quantidade nos vegetais, como a quercitina e o campferol. Aqueles com coloração mais intensa, como couve roxa, rabanetes, beterraba, beringela, contêm na sua composição antocianinas, que funcionam como o pigmento que lhes dá a cor^{[15][16][37]}.

Os fitosteróis, como compostos essenciais das membranas das plantas, também se encontram nos vegetais, embora em pequenas quantidades, uma vez que se acumulam mais nos frutos e sementes oleaginosas, nas camadas com reservas lipídicas. Estes fitosteróis vão ter efeitos na permeabilidade e fluidez das vesículas fosfolipídicas das células das plantas. São fitosteróis típicos dos vegetais o estigmasterol e o sitosterol^[24]. Convém ainda salientar que as plantas podem ter na sua composição colesterol (1 a 2% do total de esteróis nas plantas chegando a 5% do total dos esteróis em famílias de plantas seleccionadas). Pensa-se que este colesterol funcionará como um agente precursor da síntese de saponinas e alcalóides. Mas as quantidades de colesterol nas plantas são mínimas e inconsequentes para a saúde^{[23][24]}.

3.2 Os frutos

A presença de fitonutrientes nos frutos também é uma constante, e uma boa parte dos fenólicos são obtidos através do consumo destes alimentos^[17].

Os citrinos são reconhecidos pelo seu conteúdo em flavanonas, sendo a hesperidina e a naringenina as mais largamente consumidas, principalmente através das laranjas (125-250mg/L sumo)^[18]. As flavanonas vão contribuir para o *flavour* dos citrinos, atribuindo um sabor azedo ou, por outro lado, torná-los desprovidos de sabor. A naringina (que no organismo humano passa a naringenina) é bastante conhecida pela influência que exerce na metabolização

de alguns fármacos (ex. o grupo das dihidropiridinas), porque este composto consegue reduzir a actividade da variante do citocromo P₄₅₀, a CYP3A4, aumentando o tempo de semi-vida destes fármacos, no organismo^[48].

O campferol e a quercitina são flavonóis que também se podem encontrar em todos os frutos, mesmo que em pequenas quantidades. As antocianinas são um outro grupo de flavonóides, que se encontra sempre associado aos frutos, aumentando o seu conteúdo consoante o aumento do grau de maturação destes. Em frutos cujo mesocarpo é mais rijo (exemplo: maçãs e pêras), as antocianinas restringem-se apenas à casca do fruto (epicarpo), em oposição aos frutos cujo mesocarpo é "mole", nos quais as antocianinas se depositam tanto na casca como no interior do fruto (no epicarpo e mesocarpo). Os flavanos também se encontram nos frutos, mas nunca em citrinos, isto é, laranja, limão e outros são desprovidos de flavanos^{[15][16][37]}.

Para além do seu conteúdo em compostos fenólicos, os frutos também fornecem carotenóides, principalmente aqueles de cor amarelada, ricos em β -caroteno. O licopeno localiza-se naqueles frutos de cor mais rosada como uvas escuras, melancia, ameixas, morangos^{[32][33]}.

O resveratrol é um fitonutriente pertencente ao grupo dos compostos fenólicos, que existe em quantidades significativas nas uvas escuras (principal fenólico deste fruto) e conseqüentemente no vinho tinto. É um elemento que tem sido alvo de estudo, dadas as suas potencialidades anti-carcinogénicas, antioxidantes e anti-mutagénicas^{[13][38][45]}.

3.3 Azeite/ Óleos vegetais/ Margarinas

Como é sabido, o azeite pode ser classificado em diferentes graus dependendo da sua acidez (quantidade de ácidos gordos livres). O processamento a que este

produto está sujeito influencia em grande escala a quantidade final de compostos da matéria insaponificável (como vitaminas, minerais, fitonutrientes), presentes no produto final^[37]. De tal modo que o azeite extra-virgem reflecte uma riqueza em compostos bioactivos, em comparação com o azeite refinado, que é mais pobre^[49]. Por esta razão, o *flavour* do azeite extra virgem é bastante peculiar, uma vez que com a refinação algumas substâncias da matéria insaponificável como os fenóis são destruídas, reduzindo em grande escala o *flavour* do azeite refinado^{[37][50][51]}. O azeite extra virgem é produto de uma única pressão física que é aplicada às azeitonas, conservando melhor as suas propriedades nutricionais^{[51][52]}.

Curiosamente, a quantidade em vitamina E no azeite é inferior à de outros óleos vegetais, pelo que a grande estabilidade química deste alimento é atribuída na sua maioria aos fitonutrientes, como os compostos fenólicos e os fitosteróis. O amargor que é detectado com a ingestão de azeite é resultado da interacção destes compostos bioactivos^{[37][49][51]}. A fracção de polifenóis tem um peso de aproximadamente 500 mg/L azeite, dependendo de várias condições, como o clima, a colheita do fruto e o seu manuseamento^[50].

A oleuropeína é o composto fenólico de maior interesse no azeite, sendo a responsável pelo sabor amargo das azeitonas. Em laboratório, este fitonutriente e o seu derivado (hidroxitirosol), revelam propriedades antioxidantes significativas, para além de outras actividades biológicas, como a inibição da agregação plaquetária e redução da formação de moléculas pró-inflamatórias^{[37][53][54][55]}. O hidroxitirosol consegue retardar o aparecimento da reacção de peroxidação dos lípidos, preservando o pool endógeno de antioxidantes como a vitamina E^[50]. Os carotenóides e os fitosteróis também são elementos que se encontram no azeite e

contribuem para a estabilidade do mesmo. A coloração do azeite será mais intensa quando este contém carotenóides, elementos estes que apresentam actividade antioxidante importante^{[24][33][37]}.

As maiores fontes de fitosteróis são os óleos vegetais. Todos os óleos vegetais são obtidos através da extracção da matéria lipídica das sementes oleaginosas ou frutos, que se encontra no endocarpo (ao contrário da azeitona, em que a gordura é removida do mesocarpo). Estes compostos, devido ao facto de serem lipofílicos, são "arrastados" juntamente com o óleo, originando um produto com um conteúdo significativo em fitosteróis. Os principais fitosteróis dos óleos vegetais são o sitosterol, o campesterol, e o estigmasterol^{[23][24]}. Estes compostos vão ser importantes para a estabilidade dos óleos, evitando a oxidação lipídica.

As margarinas são produto do processamento dos óleos de origem vegetal. Como tal, também poderão ter um conteúdo razoável em fitosteróis. No entanto, dado que as gorduras insaturadas vão ter de ser submetidas a uma solidificação, estes fitosteróis também vão passar por reacções de esterificação ou até hidrogenação, de modo a torná-los mais solúveis nas margarinas sem alterar as suas características organolépticas. Como já foi referido, os fitostanóis são resultado da hidrogenação dos fitosteróis, induzida pelo processamento industrial. O sitostanol é um fitostanol frequente das margarinas. Estes compostos, para além de conferirem uma maior estabilidade ao produto (funcionam como antioxidantes, evitando o ranço da gordura), também estão associados a efeitos biológicos benéficos, como a redução dos níveis de colesterol LDL e colesterol total plasmático. Daí o constante marketing que é feito às margarinas ricas em fitosteróis, como sendo um alimento funcional promotor da saúde^{[13][24][25]}.

3.4 As leguminosas

São produtos de origem vegetal com composição nutricional bastante peculiar (ricas em proteínas vegetais e glícidos), e também apresentam uma composição única em compostos polifenólicos. Os flavonóides típicos das leguminosas são as isoflavonas (pertencentes à classe dos isoflavonóides), com destaque para a genisteína e daidzeína^{[5][15][16][19]}.

A soja é o alimento deste grupo mais associado à riqueza em isoflavonas. Os grãos de soja possuem cerca de 0,2 a 1,6 mg de isoflavonas por grama de peso seco^[66]. A fermentação das isoflavonas gera agliconas da genisteína e daidzeína (estão glicosiladas na soja), que são responsáveis pelo sabor típico do leite de soja (a concentração das isoflavonas aumenta com o esmagamento dos grãos de soja)^{[18][20][66]}. O tofu é um produto resultante da mistura de proteína de soja isolada com o leite de soja, tendo um conteúdo rico em isoflavonas, aproximadamente 2 mg de isoflavonas por grama de proteína, em comparação com os grãos de soja^[5]. Os grãos de soja, quando imaturos, são uma fonte intermédia de isoflavonas, cerca de 0,3 mg de isoflavonas por grama de proteína. É de notar que as isoflavonas, na soja, estão muito associadas à proteína, e portanto, sempre que haja extracção da proteína do grão de soja, o produto final será pobre em isoflavonas^{[5][66]}.

As ervilhas, além das isoflavonas, apresentam o coumestrol, que é também um composto fenólico, com actividade de fitoestrogénio^{[5][33]}.

A excreção urinária dos metabolitos resultantes da biotransformação das isoflavonas, é um biomarcador da presença destes compostos na alimentação dos indivíduos. Sabe-se que indivíduos asiáticos apresentam uma maior excreção

urinária destes metabolitos, o que é indicador de uma alimentação rica em soja e produtos derivados^[18].

É de frisar que, actualmente, se torna vulgar a publicidade à soja e seus produtos derivados, como importantes para as funções estrogénicas, principalmente nas mulheres em menopausa. São divulgados também como coadjuvantes na prevenção e tratamento de osteoporose, cancro das glândulas mamárias e dislipidemias^[66].

3.5 Os cereais

Os grãos de cereais também são ricos em alguns fitonutrientes. Compostos fenólicos, fitosteróis e inositol de hexafosfato, são alguns tipos de fitonutrientes que se podem encontrar nestes alimentos.

Dentro dos fenólicos, os flavonóides mais característicos nos grãos de cereais são as flavonas, como a luteolina. Estas flavonas contribuem para a cor da casca da semente (quando em grande concentração), participando igualmente no sabor do cereal. Quando são glicosiladas, observa-se uma tendência para reduzir sabores estranhos da semente^{[15][16]}. Os flavanos polimerizados também são encontrados nos cereais, como é o caso das catequinas e taninos. Os polifenóis não se distribuem de igual forma nos tecidos das plantas nem nas sementes, estes agentes localizam-se em regiões específicas, isto é, depositam-se essencialmente na casca (pericarpo) e na camada da aleurona^[17].

As lenhinas, pertencentes ao grupo dos compostos fenólicos, são elementos que se encontram exclusivamente nos grãos de cereais, são blocos que servem para formar as ligninas das paredes celulares. São exemplo de lenhinas as enterolactonas e o enterodiol. A sua estrutura química é muito próxima à do

estradiol humano, pelo que são classificadas como fitoestrogéneos. Tal como os fitatos, as lenhinas também vão depositar-se na camada mais externa do grão^{[17][70]}.

O perfil de fitosteróis presentes nos grãos de cereais é exclusivo. Isto porque só nos grãos de cereais é que se encontram fitosteróis conjugados com um composto fenólico, o ácido hidroxicinâmico^[24]. Cereais como o trigo, arroz e milho apresentam este perfil de fitosteróis esterificados com o composto mencionado. Os fitostanóis também ocorrem naturalmente nos cereais, em quantidades significativas relativamente à fracção de fitosteróis totais. Cereais como milho, trigo e aveia, são portadores de sitostanol e campestanol na forma esterificada. É de salientar que os fitostanóis se encontram na camada da aleurona dos cereais, ao contrário dos fitosteróis, que se depositam no gérmen^[24]. Como as farinhas obtidas a partir dos cereais consistem maioritariamente de amido, localizado na aleurona, estes fitostanóis vão ser benéficos na sua preservação. Evitam, deste modo, o ranço e aumentam a sua longevidade^{[15][16]}.

O hexafosfato de inositol (ou fitato), é um outro grupo de fitonutrientes que existe predominantemente nos cereais. É a principal fonte de inositol para o organismo, constituindo cerca de 1-5% do peso dos cereais inteiros. O fitato, antes considerado como um antinutriente, é um forte agente captor de metais conhecidos por induzirem reacções de oxidação no organismo^[22].

Os grãos de cereais são compostos por diversas camadas que desempenham funções diferentes, ou seja, as camadas mais exteriores estão relacionadas com a protecção e defesa do grão, sendo a localização preferencial dos fitonutrientes que estão relacionados com a defesa das plantas contra insectos, pragas e condições de stress ambiental. Na produção industrial, os grãos de cereais são

submetidos a um processamento que passa pela moagem e peneiração dos grãos. Este tipo de processamento repercute-se no produto final, sendo este tanto mais pobre em fitonutrientes quanto maior for a remoção das camadas externas (pericarpo e epicarpo). Por este motivo, os produtos cerealíferos de cor mais escura são aqueles que conseguem preservar uma quantidade mais substancial dos fitonutrientes supracitados^{[15][16][70]}.

3.6 O Chá

O chá consiste numa infusão que é feita com as folhas da planta *Camelia Sinensis*, existindo duas variedades: a *sinensis* e a *assamica*^[40]. O uso desta bebida remonta a épocas longínquas, estando o seu consumo associado a fins medicinais. Como é um produto derivado de folhas de uma planta, os compostos bioactivos nelas existentes vão passar para a infusão (por fenómeno de arrastamento)^{[39][40]}. Os compostos fenólicos são o grupo de fitonutrientes major, constituindo cerca de 30% do peso seco das folhas. Os flavonóides presentes nas folhas de chá são maioritariamente as flavonas, os flavanóis (destaque para as catequinas) e as isoflavonas^{[39][40][41]}.

O chá verde tem uma composição muito próxima à das folhas da planta, isto porque não é submetido a grande processamento e, principalmente, porque não é fermentado (passa por um aquecimento muito rápido de forma a inactivar a enzima polifenol oxidase)^{[37][39]}. As catequinas são os fenólicos que predominam no chá, sendo as principais: a epicatequina, que é um flavanol monomérico; a epicatequina-3-galato, e a epigalocatequina, que apresentam graus superiores de polimerização; e a epigalocatequina-3-galato, que é o principal flavanol do chá verde. A cafeína, teofilina, teobromina, e ácidos fenólicos como o ácido gálico,

são constituintes minor do chá verde. A epigalocatequina-3-galato e as teobrominas vão contribuir para o *flavour* característico do chá verde, como a adstringência típica ao paladar^{[37][39][40]}.

O chá preto é caracterizado pela etapa de fermentação a que são submetidas as folhas do chá. Esta fermentação é uma reacção de oxidação dos compostos fenólicos que existem nas folhas frescas. O calor vai activar a enzima fenol oxidase para catalisar esta oxidação dos flavanóis, que no final vão originar as teoflavinas e as teorubiginas. As teorubiginas vão ocupar uma fracção significativa do chá preto, sendo estas responsáveis pela sua coloração^{[39][41]}.

3.7 O Chocolate

O chocolate, produto obtido através do processamento do grão de cacau, apresenta na sua composição fitonutrientes, na sua grande maioria compostos fenólicos. O perfil de fenólicos no chocolate é bastante próximo àquele que se observa no chá, de modo semelhante, também as catequinas predominam no chocolate^[43]. No entanto, o chá possui maior quantidade de flavanos polimerizados, e o chocolate contém essencialmente catequinas e epicatequinas (monoflanos)^{[42][43]}. Estas catequinas do chocolate estão associadas com a modulação da função plaquetária. O chocolate preto apresenta valores na ordem dos 53 mg catequinas por 100g de chocolate, já o chocolate de leite tem menos catequinas, cerca de 15,9 mg catequinas por 100g de chocolate^[43]. A razão pela qual o chocolate de leite tem menos catequinas deve-se à menor fracção de cacau que é aplicado no seu processamento. São diversos os estudos científicos que têm associado o consumo de catequinas do chocolate com a redução do risco de doenças cardiovasculares^{[42][43][44]}.

3.8 O vinho tinto

O vinho é produto do processamento das uvas. Em cada etapa deste processamento ocorre uma diversidade de fenómenos que vão influenciar o tipo de compostos bioactivos obtidos no produto final^[21]. O vinho tinto é particularmente rico nestes compostos. Isto porque as uvas pretas são mais ricas em compostos fenólicos, que funcionam nas uvas como elementos protectores das radiações solares; no vinho tinto consegue-se uma maior preservação de fitonutrientes naturais, estes são derivados não só do sumo da uva, mas maioritariamente das películas e da semente^{[21][47]}. Esta película e a semente vão estar em contacto com o líquido em fermentação. O vinho branco é mais pobre em fitonutrientes, quer pela uva em si, quer pelo tipo de processamento, como por exemplo a ausência da maceração^[21].

Os compostos fenólicos são os principais fitonutrientes presentes no vinho tinto, destacando-se os flavonóis (quercitina e campferol), as antocianinas e os taninos hidrolisáveis. O conteúdo em fenólicos pode alcançar os 1000-3500 mg/ L de vinho tinto. A adstringência e o sabor amargo do vinho aumentam em função linear com a concentração de catequinas e taninos existentes nas sementes^[21]. Todos eles apresentam uma forte capacidade antioxidante, e o consumo moderado desta bebida tem sido associado à prevenção de doenças cardiovasculares^{[21][45][46][47]}.

Um outro composto, recentemente detectado no vinho tinto, é o resveratrol. Inclui-se também na família dos fenólicos, e é conhecido como uma fitoalexina, porque funciona como protector das infecções fúngicas, depositando-se na casca das uvas vermelhas. É outra substância que revela fortes propriedades antioxidantes,

e tem actividades biológicas anti-plaquetárias e anti-inflamatórias ainda alvo de estudo^{[38][45]}.

4. Variação do conteúdo dos alimentos em fitonutrientes

Os fitonutrientes, tal como acontece com os outros nutrientes, também apresentam variações nas quantidades em que se apresentam nos alimentos. São diversos os factores que vão contribuir para tal variabilidade, começando desde a produção. Em termos gerais, a quantidade de fitonutrientes nos alimentos é influenciada pelas condições de produção, processamento industrial e também pela própria preparação culinária^{[34][35][36]}.

No entanto, ainda são escassos os estudos que permitem relacionar cada um dos passos da produção com a sua repercussão no conteúdo em fitonutrientes, pelo que aqui se pretende fazer apenas uma síntese da documentação existente^{[34][15][16]}.

Sabe-se que o conteúdo em fitonutrientes está sujeito à variabilidade genética, e a expressão genética das células vegetais vai determinar a presença de enzimas responsáveis pela biossíntese dos fitonutrientes^[34]. Durante o crescimento da planta, as condições de luz, a temperatura, e o stress ambiental, são factores que exercem influência no conteúdo nutricional da planta. A intensidade luminosa, por exemplo, vai ser um factor determinante no conteúdo final da planta em antocianinas e carotenóides (dado que funcionam como pigmentos protectores das radiações). Factores agronómicos, como a fertilização dos solos, têm efeitos sobre o conteúdo nutricional da planta, mas desconhece-se ainda que tipo de influência terá sobre o aporte em fitonutrientes^{[34][35]}.

Após a colheita da planta, vai existir uma zona de “corte”, que, quando não é correctamente efectuado, poderá ser desfavorável para a quantidade final em fitonutrientes, isto porque estes elementos não se distribuem igualmente pelas diversas partes dos vegetais^{[16][34][35][36]}. Quando a planta atinge a maturidade é que o seu aporte em vitaminas, minerais e, provavelmente em fitonutrientes, atingirá quantidades significativas. No entanto, há excepções, por exemplo nos citrinos e vegetais crucíferos, as quantidades em flavonóides e glicosinolatos são superiores quando a planta ainda se encontra num estado imaturo^{[15][16]}. A colheita pode determinar perdas de fitonutrientes, por exemplo, já se demonstraram perdas de 50% do flavonol quercitina após a colheita da cebola^[34]. O armazenamento segue-se à fase de colheita, e é vital que este seja efectuado nas melhores condições de modo a evitar perdas consideráveis em fitonutrientes. Um bom armazenamento deve ser capaz de assegurar uma temperatura adequada, evitar a ocorrência de lesões nos tecidos e a possibilidade de infestações e contaminações. Goldman K et al indica que, por exemplo na alface, a lesão das suas folhas, durante o armazenamento, reduz consideravelmente o conteúdo em antocianinas, e que os fitatos do milho e feijão são reduzidos com o tempo de armazenamento^[34]. O frio, em alguns legumes, assegura a preservação dos seus fitonutrientes. Com a evolução da tecnologia, existem agora no mercado as embalagens com atmosfera modificada e controlada. Algumas experiências demonstraram que este tipo de embalagem consegue conservar alguns fitonutrientes como carotenos e vitaminas em vegetais^[34].

Os produtos alimentares fornecedores de fitonutrientes são em muitos casos submetidos a um processamento que vai influenciar favoravelmente ou não o

aporte dos alimentos nestes compostos. Por exemplo, a produção de alguns sumos pode aumentar a sua concentração em flavonóides em comparação com o fruto^[17]; ou pelo contrário a peneiração dos grãos de cereais pode remover alguns destes agentes bioactivos de interesse^[18].

A indústria tende a eliminar alguma parte dos fitonutrientes dos alimentos, porque contribuem para a adstringência do produto, e a adstringência e sabor amargo são características indesejáveis para o consumidor. O facto de os produtos vegetais terem cada vez menos fitonutrientes reflecte a evolução a nível industrial nas técnicas de remoção^[5].

O processamento pode reduzir o conteúdo de flavonóides em 50%. Os flavonóides são compostos relativamente resistentes ao calor, oxigénio, e acidez moderada, mas uma vez que participam em reacções de Browning (precipitam com as proteínas, conferindo ao produto uma cor acastanhada), em muitos produtos vão tornar-se indesejáveis, pelo que a indústria consegue remover mais de 53% dos flavonóides existentes nestes produtos^{[5][16][34]}.

A produção de óleos vegetais também se reflecte no aporte final em fitosteróis destes produtos. A gordura líquida que é removida das sementes oleaginosas, é rica em compostos naturais, mas, as etapas para o fabrico do óleo implicam o tratamento deste, que culmina na remoção de uma percentagem significativa dos fitosteróis do produto^[13]. É ainda importante referir que o próprio fabrico do azeite provoca a exclusão de muitos compostos fenólicos que são arrastados com a água de lavagem. Esta "água", um produto secundário, é muito rica em antioxidantes, frequentemente aproveitados como aditivos alimentares (ex. como conservantes)^{[37][51]}.

Também pode acontecer um aumento em fitonutrientes, como por exemplo, no caso do esmagamento de frutos induz à solubilização dos compostos fenólicos para os sumos (que geralmente se depositam nas porções dos frutos que não são consumidas), enriquecendo-os nestes constituintes. A produção do vinho tinto, também é reconhecida pela preservação e enriquecimento dos fenólicos no produto final. Isto porque, durante o seu fabrico, as partes das uvas ricas em fitonutrientes (película e semente), são incluídas no processamento (durante a maceração e fermentação)^[21]. A oxidação enzimática de compostos fenólicos no chá preto, em condições controladas, é um acontecimento favorável, gerando um produto com características organolépticas próprias. No entanto, em comparação com o chá verde tem menor quantidade de fenólicos (diferença muito ligeira)^[40]. Já nos vegetais e frutos, a oxidação enzimática dos fenólicos é indesejável, porque produz elementos que alteram negativamente as características organolépticas do produto (para além de diminuir a quantidade em fitonutrientes)^{[15][16]}.

A soja e produtos derivados apresentam um conteúdo significativo em isoflavonas, mas estas quantidades podem ser afectadas pelo tipo de processamento a que são submetidos os grãos. As isoflavonas estão sempre associadas à fracção proteica, o que implica que a remoção das proteínas também acarreta a exclusão de isoflavonas do produto final^[70]. O esmagamento dos grãos de soja contribui para um aumento da concentração das isoflavonas, pelo que o leite de soja será um produto rico nestes compostos. Todos os produtos derivados da texturização ("pasta" condensada dos grãos de soja) da proteína de soja conseguem conservar e até aumentar o conteúdo em isoflavonas^[70]. Como exemplo, os produtos com proteína de soja texturizada

retêm quantidades de isoflavonas entre 2,0-2,4 mg por grama proteína, já na farinha de soja constituída com proteína de soja isolada, as isoflavonas vão estar presentes em quantidades de 0,62-0,99 mg por grama de proteína^{[70][66]}.

A preparação culinária também influencia a quantidade final em fitonutrientes. O fracionamento dos vegetais pode levar ao empobrecimento dos produtos em fitonutrientes. Por exemplo, os polifenóis acumulam-se em folhas e partes superiores da planta e, se estas forem rejeitadas, o conteúdo em polifenóis não será o mesmo^[34]. A própria lavagem dos produtos tem como consequência a perda de muitos flavonóides que vão ser arrastados juntamente com a água (perdas que podem atingir os 50%)^{[15][16]}. Os glicosinatos, são submetidos à actividade enzimática da mirocinase sempre que ocorre algum dano nas células vegetais, o que por sua vez enriquece a planta em metabolitos mais activos como os isotiocianatos. Mas estes são facilmente removidos pela solubilização na água de lavagem ou cocção, para além de que a enzima mirocinase é inactivada com o calor^{[26][27]}. Como consequência a cozedura de vegetais em água a altas temperaturas induz a um empobrecimento marcado em glicosinatos e seus derivados. Por um lado é um efeito indesejável, mas, por outro, vai reduzir o amargor e adstringência típicos dos vegetais crus^{[26][27]}. Nos carotenóides, os efeitos do processamento culinário não se fazem sentir de modo negativo, isto é, sabe-se que a biodisponibilidade de compostos como o licopeno e α e β -caroteno é aumentada com a confecção. Isto deve-se ao facto de serem lipofílicos (não são removidos com a água), e nos produtos frescos estão alojados numa estrutura cristalina complexa, o que dificulta a remoção destes compostos a partir da matriz da planta^[33]. Sabe-se que, no caso do licopeno, a sua biodisponibilidade pode ser aumentada com o calor e técnicas de homogeneização^{[29][31]}. O β -caroteno

localiza-se dissolvido em gotículas lipídicas das células, o que permite a sua conservação nos produtos frescos^[30]. Constata-se que as actividades benéficas dos carotenóides parecem ser potenciadas com o processamento culinário, especialmente o processamento em azeite, óleo de amendoim ou outro óleo monoinsaturado. Nas xantofilas, o processamento culinário pode reduzir a sua actividade antioxidante, mas nunca em grande escala^[33].

Em suma, os produtos de origem vegetal, estão sujeitos à influencia de uma variedade de factores que vão condicionar o seu conteúdo final em compostos bioactivos. Alguns processos poderão culminar num enriquecimento, outros, num empobrecimento em fitonutrientes. Por esta razão, é sempre importante termos em atenção o modo como lidamos com estes produtos (durante o armazenamento, a preparação e a confecção) com vista a conservar as suas propriedades nutricionais^[34].

5. Os fitonutrientes e a prevenção de processos degenerativos.

Ao longo deste trabalho foram brevemente referidas algumas das propriedades benéficas, que caracterizam os fitonutrientes como agentes promotores da saúde. A literatura consultada aponta sempre para a contribuição destes elementos na prevenção de doenças crónicas, como doenças cardiovasculares, cancro, diabetes, dislipidemias e obesidade^{[4][6][58]}. Convém frisar que muito do conhecimento actual sobre o papel dos fitonutrientes se baseia em experiências que se vão efectuando e, mesmo assim, estas investigações científicas ainda não são suficientes para conhecer em pormenor os mecanismos de acção de cada composto.

Em seguida faz-se uma breve síntese das actividades biológicas dos principais fitonutrientes, os mais referenciados na literatura, e seus benefícios para a saúde.

5.1 Os mecanismos de acção dos compostos fenólicos

Após a ingestão, os fenólicos vão alcançar o intestino, onde poderão ser ou não submetidos à actividade enzimática. Os fenólicos mais simples, como os ácidos, são absorvidos directamente, sem ser necessária qualquer hidrólise. Os polifenóis conjugados com glicosídeos vão ser hidrolisados através das β -glicosidas da microflora intestinal, isto porque os mamíferos não são portadores deste tipo de enzimas. Daqui originam-se agliconas que são absorvidas pela mucosa intestinal que, quando entram na circulação porta, chegam ao fígado, onde podem ser metiladas e/ou conjugadas com ácido glicurónico ou grupos sulfato. Depois destas reacções, os metabolitos resultantes podem ser excretados pela urina ou bile. Quando são lançados juntamente com a bile podem entrar no ciclo enterohepático, o que significa que, ao serem lançados na porção superior do intestino delgado, as enzimas da microflora podem desconjugar aqueles metabolitos e favorecer a sua reabsorção^[17]. Os polifenóis de elevado peso molecular e de hidrólise difícil são excretados com as fezes. A absorção destes compostos não ocorre em grande escala, mas sabe-se que é suficiente para assegurar concentrações significativas destes compostos em circulação^{[15][16][17]}. Durante a absorção, é possível que os polifenóis formem complexos com metais catiões, dada a afinidade dos grupos $-OH$ e $-COOH$. Este fenómeno possibilita a redução da absorção de alguns minerais, como por exemplo o ferro. Mas esta situação nem sempre é desfavorável, porque o sequestro de catiões permite

muitas vezes evitar as reacções de peroxidação lipídica no tracto gastrointestinal^{[15][16]}. Para além de terem efeitos na absorção de micronutrientes, sabe-se que os polifenóis também exercem efeitos na digestibilidade de macronutrientes, nomeadamente na sua capacidade de precipitar as proteínas (acontece mais com os polifenóis de elevado peso molecular). Os taninos conseguem ligar-se a proteínas endógenas, as enzimas, o que por sua vez leva à redução na digestibilidade de macromoléculas como amido e lipídios^{[15][16][24]}. Na diabetes mellitus, esta propriedade dos polifenóis é favorável, porque permite a redução da actividade de enzimas que digerem os glícidos, que se traduz numa absorção mais lenta de moléculas de glicose. Consequentemente, vai haver uma redução da resposta glicémica pós-prandial, evitando os picos glicémicos^{[11][12][15][70]}.

Os polifenóis solúveis e os taninos provocam um aumento da excreção fecal de lípidos, daí o possível efeito hipocolesterolémico que está muitas vezes associado ao consumo de fontes fornecedoras de polifenóis (a vantagem de se ingerir simultaneamente vegetais e frutos com quantidades moderadas de produtos de origem animal)^{[15][56]}.

Uma vez no organismo, os compostos fenólicos vão desempenhar determinados mecanismos que favorecem as funções fisiológicas, ou seja, evitam a ocorrência de fenómenos fisiológicos anómalos^[57]. Os principais efeitos fisiológicos destes compostos são: a redução da formação de radicais livres; o sequestro de iões metálicos e a regeneração de antioxidantes, como a vitamina E associada às lipoproteínas^{[15][16][57][58][59]}.

O contributo dos polifenóis para a protecção de doenças que atingem o aparelho cardiovascular, deve-se em grande parte à sua importante actividade

antioxidante^{[15][16][17][63][73]}. São muitos os estudos que apontam para uma correlação inversa entre o consumo de fenólicos antioxidantes e o risco de doenças cardiovasculares. Os flavonóides são antioxidantes potentes, dado que a estrutura química das suas moléculas contribui para tal. Esta actividade antioxidante é importante para evitar as lesões vasculares, nomeadamente a formação da placa de ateroma. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) em circulação transportam lípidos e ésteres de colesterol, podem ser alvo de oxidação e, quando oxidadas são capturadas por endocitose através de um sistema receptor destas partículas que se localiza no endotélio. Este sistema não é controlado, pelo que pode originar uma sobreacumulação de LDL oxidadas em células sub-endoteliais. Estas células pertencem à linhagem dos monócitos e quando fazem a endocitose das LDL oxidadas, transformam-se nas células espumosas ("foam cells"). O mecanismo para a formação da placa de ateroma não se baseia apenas nas LDL oxidadas, seguindo-se sempre uma série de eventos que contribui para a complexa rede que caracteriza a placa de ateroma, que passam pela afluência das plaquetas à zona da lesão, e a produção de moléculas que contribuem para a adesão destas com as células da parede arterial^{[15][16][17][21][62]}. Os flavonóides vão actuar logo de início, nas lipoproteínas, podendo entrar na partícula de LDL ou até ligar-se à superfície da mesma. Vão deste modo reduzir a exposição das LDL ao stress oxidativo^{[15][16][73]}. Existem factores que predispõem as partículas de LDL à peroxidação lipídica, como os radicais peróxido, hidróxido, e superóxido (os flavonóides não são tão eficazes com os radicais superóxido); e os metais livres como Fe^{2+} e Cu^{2+} . E é nestes agentes oxidantes que os flavonóides vão exercer a sua actividade^{[15][62]}. A acção dos polifenóis consiste na doação de um átomo de hidrogénio aos radicais livres

ou aos antioxidantes naturais que são oxidados e que se alojam habitualmente nestes partículas (como a vitamina E). Isto significa que a actividade antioxidante dos flavonóides consegue superar a das vitaminas A,C e E, contribuindo para a regeneração destas quando são oxidadas^{[17][21][33][63]}. No entanto, a acção dos flavonóides não se restringe unicamente à actividade antioxidante. Estes também interferem em outros mecanismos envolvidos na progressão da aterosclerose: na função plaquetária, na produção de elementos que potenciam a resposta inflamatória, e na própria vasodilatação^{[40][64]}. A quercitina é um flavonol antioxidante de destaque porque intervém também na função plaquetária. Existem estudos que descrevem este elemento como capaz de potenciar os efeitos das prostaciclinas, inibindo a agregação plaquetária. Outros flavonóides vão evitar a síntese de tromboxanos (que são factores trombóticos que potenciam a agregação das plaquetas) suprimindo a actividade da enzima ciclooxigenase^[21]. Todavia, para as plaquetas estabelecerem ligação com as células endoteliais dos vasos sanguíneos, vão produzir factores de adesão, como o VCAM e o CAM-1. Os flavonóides, mais propriamente algumas isoflavonas, são reconhecidas pela influência que poderão exercer na redução da síntese destes factores. O resveratrol, polifenol típico do vinho, tem uma actividade anti-plaquetária que se repercute na redução da síntese de tromboxanos da série B₂, que têm um efeito mais marcado na formação de trombos sanguíneos. A descoberta deste polifenol é bastante recente, e crê-se que seja um agente com propriedades anti-inflamatórias, anti-plaquetárias e até anti-carcinogénicas^{[21][45]}. A sua estrutura química é muito próxima à de estrogénios sintéticos, o que também permite a sua actividade nos receptores de estrogénios. Estudos que ainda estão a decorrer referem, no entanto, que se trata de uma substância com actividade

agonista dos receptores estrogénicos, facto que poderá ser desfavorável porque estimula o crescimento de células cancerígenas das glândulas mamárias^[45].

O cacau e chocolate preto são, como já foi referido, fontes de flavanóis monoméricos como as catequinas e as epicatequinas^[65]. Estes flavanóis são absorvidos através da mucosa intestinal e também vão desencadear eventos fisiológicos que contribuem para a redução do risco de doenças cardiovasculares. A contribuição do chocolate como “amigo do coração” deve-se aos efeitos das catequinas na redução da oxidação das LDL, no relaxamento do endotélio vascular e até na modulação da produção de eicosanóides e citoquinas^{[40][42][44][65][73]}. Em doses substanciais as catequinas podem reduzir a activação das plaquetas e a sua agregação. Por exemplo, o consumo de 25g de chocolate preto fornece cerca de 220mg de flavonóis, que gera efeitos na hemostase dos vasos^{[44][60]}. São diversos os ensaios laboratoriais que confirmam esta capacidade antioxidante das catequinas; um estudo recente avaliou a sua actividade quando adicionadas ao sangue humano (incubado com pró-oxidantes). Em comparação com o α -tocoferol, e o β -caroteno, as catequinas são antioxidantes fortes, que preservam essa actividade durante mais tempo e contribuem para a conservação dos antioxidantes endógenos associados às lipoproteínas^[65].

O chá é uma bebida com propriedades únicas, com quantidades exuberantes de catequinas, epigallocatequinas, epigallocatequina galato, quercitina, entre outros flavonóides^[41]. Um estudo coorte (Rotterdam Study), foi realizado em 4807 indivíduos, entre 1990-1999. Os indivíduos foram seguidos para averiguar a eficácia do chá na protecção contra o enfarte do miocárdio. No final deste estudo constataram-se 146 pessoas vitimadas pelo enfarte do miocárdio (com 30 óbitos),

porém o risco relativo para a incidência de enfarte do miocárdio era mais baixo naqueles que tinham um consumo diário de chá superior a 375ml por dia. A presença dos flavonóides típicos do chá conferiu protecção da função cardiovascular, tendo sido confirmados por este estudo os benefícios das catequinas, quercitina e campferol^[64].

As isoflavonas são compostos que merecem destaque. Fazem parte dos fitoestrogénios, dado que a sua estrutura química é semelhante à do estradiol, e no organismo humano podem comportar-se de modo semelhante ao seu análogo. São diversas as investigações científicas que denotam a importância destas substâncias na prevenção de doenças cardiovasculares, cancro, osteoporose e diabetes^{[66][67][68][70]}. Os seus efeitos hipocolesterolémicos devem-se a uma acção pouco conhecida, no entanto, as isoflavonas, em associação com as proteínas de soja, parecem aumentar a activação dos receptores para as LDL, nos hepatócitos, e desta forma, induzir uma maior excreção de colesterol, através da bile. Curiosamente, quando isoladas das proteínas, as isoflavonas não são tão eficazes na redução dos níveis de colesterol LDL e total. Este facto sugere que as proteínas de soja também são importantes para a prevenção de doenças cardiovasculares, tendo efeitos hipocolesterolémicos^{[58][69]}. As isoflavonas mais conhecidas são a daidzeína e a genisteína, sendo a última detentora de um efeito antioxidante notável sobre as LDL^{[66][68]}.

Como é sabido, é a partir da altura da menopausa que as mulheres ficam mais vulneráveis aos factores de risco para as doenças cardiovasculares. Quando os níveis de estrogénios decrescem, observa-se uma alteração no perfil das lipoproteínas do sangue, com um aumento significativo das LDL^{[18][70]}. O consumo regular de produtos fornecedores de isoflavonas pode atenuar alguns dos efeitos

da menopausa, no entanto, esta actividade parece ser muito ténue, em comparação com as terapias de substituição hormonal. As isoflavonas com actividade estrogénica são menos potentes que os estrogénios sintéticos, pelo que o recurso exclusivo aos produtos alimentares ricos nestes compostos não substitui os benefícios da terapia de substituição hormonal^{[67][68]}. No entanto, em mulheres menopáusicas já se constatou, em algumas experiências, que a administração de genisteína pode contribuir para uma melhoria significativa da elasticidade arterial^[67]. Tal como os estrogénios dos mamíferos, as isoflavonas da soja podem melhorar a resposta das artérias em início de lesão aterosclerótica, à acção da acetilcolina^[66]. Em suma, os estudos demonstram que, em altas concentrações plasmáticas, a genisteína consegue melhorar o *compliance* arterial, e induz a vasodilatação, num mecanismo dependente do monóxido de azoto (estudos efectuados na artéria braquial)^[68]. Esta isoflavona também consegue inibir a migração e proliferação dos monócitos que se alojam no endotélio, através de mecanismos ainda não clarificados^{[66][67]}. Prevê-se que o consumo de aproximadamente 25g de proteína de soja forneça 107mg de isoflavonas totais, destas, 55mg são de genisteína, quantidade que já surte alguns efeitos fisiológicos^{[68][69]}.

Apesar de todos estes benefícios da proteína de soja sobre a prevenção de doenças cardiovasculares, os estudos experimentais descrevem que estes benefícios nunca se obtêm com as isoflavonas isoladas da proteína de soja. As isoflavonas desprovidas da proteína de soja, não provocam qualquer redução dos lípidos plasmáticos, e apresentam uma actividade insignificante na protecção das LDL contra a oxidação. Este fenómeno sugere um possível papel da matriz proteica na protecção das doenças cardiovasculares^{[37][66][67]}.

As isoflavonas também estão associadas à protecção do organismo perante neoplasias hormono-dependentes, como é o caso de cancro da mama, do ovário, do endométrio e da próstata. O fundamento básico consiste na capacidade das isoflavonas se ligarem aos receptores de estrogénios, que são proteínas existentes no citosol da célula (que quando ligadas aos estrogénios vão activar porções específicas do ADN cromossómico), e promoverem determinadas actividades com expressão nuclear. Existem dois tipos de receptores estrogénicos (ER): os ER α que quando activados produzem os efeitos hormonais clássicos, como a proliferação do endométrio e o alargamento da glândula mamária; e os ER β , que são responsáveis por efeitos hormonais em tecidos não gonodais, como por exemplo a nível vascular. É com os receptores ER β que as isoflavonas exibem maior afinidade, e é através destes que produzem os seus efeitos de vasodilatação periférica^{[67][68]}. Dado que as isoflavonas conseguem interagir com os receptores de estrogénios, vão fazer parte do grupo de compostos moduladores dos receptores de estrogénios. O mecanismo que relaciona estes compostos com a prevenção de cancro consiste na capacidade da genisteína se ligar aos receptores ER β e promover uma cascata de reacções celulares que conduzem à inibição da angiogénese e até da ocorrência de metástases, ou seja, uma inibição da proliferação celular^[66]. Porém, nem sempre as isoflavonas conseguem evitar este fenómeno, alguns estudos demonstraram que os efeitos destes compostos dependem da forma de como poderão ser metabolizados. Isto é, quando as isoflavonas são incorporadas nas células cancerígenas, podem ser submetidas a modificações na sua estrutura molecular, que pode influenciar a forma como se ligam aos receptores ER β e posterior acção no ADN. É por esta

razão que os efeitos das isoflavonas na prevenção do cancro da mama, são ainda hipotéticos, e a sua classificação como anti-carcinogénio é ainda duvidosa^[66]. É, todavia importante recordar que a genisteína é um composto capaz de inibir enzimas da família das cinases da tirosina, e as topoisomerasas, ou seja, enzimas que existem na membrana das células e que desencadeiam uma cascata de eventos celulares que conduzem ao crescimento e diferenciação das células. E em estudos mais recentes (McCabe Jr. 2000)^[66] a genisteína tem demonstrado efeitos apoptóticos consideráveis, favoráveis para a indução da morte das células cancerígenas, mas com algum prejuízo para as células normais^{[66][68]}.

Quanto à actividade anti-mutagénica e anti-carcinogénica dos polifenóis, é algo que ainda se encontra em estudo, mas está documentado que podem interferir com diversas etapas que conduzem à formação de tumores malignos, etapas estas que englobam: a protecção do ADN contra lesões oxidativas, inactivação de carcinogénios, inibição da expressão de genes mutagénios e até a activação de sistemas enzimáticos envolvidos na detoxificação de xenobióticos^{[15][16][37]}.

Para melhor entender os efeitos anti-carcinogénios destes compostos, convém ter uma noção do que é a biotransformação. A biotransformação consiste num conjunto de processos ou reacções químicas que são promovidas nas células do fígado (na maioria, porque também podem suceder-se nos rins); estas reacções transformam os tóxicos lipossolúveis em hidrossolúveis, para posteriormente serem excretados. A biotransformação é um processo que ocorre em duas fases (enzimas de fase I e fase II), e surge como uma forma de levar à desactivação ou activação de um tóxico. Os compostos fenólicos caracterizam-se por inibirem as enzimas da fase I, enzimas estas que poderão activar substâncias tóxicas. Os

polifenóis, ao inibirem estas enzimas, vão impedir a activação de carcinogéneos e até a proliferação de células cancerígenas. Os flavonóides, por exemplo, e particularmente a quercitina, inibem a citocromo P₄₅₀ sintetase estrogénio-dependente; o campferol e a naringenina inibem a lipooxigenase (promovem a redução dos efeitos da resposta inflamatória)^{[15][16]}.

5.2 Os mecanismos de acção dos glicosinolatos

Nas últimas duas décadas, as campanhas de educação alimentar, focam a importância da presença significativa de produtos hortícolas na alimentação humana. Estes alimentos são portadores de compostos com propriedades benéficas para o organismo, como carotenóides, vitaminas, minerais, água e fitonutrientes^{[4][79][80]}.

No vasto grupo dos vegetais, os crucíferos são reconhecidos pelo papel que exercem na prevenção de doenças neoplásicas. Os produtos derivados da hidrólise dos glicosinolatos existentes nos vegetais do género *Brassica*, isto é, os indóis e isotiocianatos, são elementos activos que desencadeiam actividades anti-carcinogénicas quando no organismo humano^{[26][58][59][60]}.

Sabemos que a carcinogénese envolve diversas etapas: a iniciação, em que as células são susceptíveis a alterações genéticas; a promoção, quando ocorrem alterações epigenéticas com expressão na própria célula; e a expansão, quando a célula passa por um crescimento clonal (multiplica-se em outras células anómalas). Estas alterações genéticas são o resultado da interacção de um agente carcinogénico/mutagénico com o ADN^{[15][16][81]}. Estes agentes, quando metabolizados a intermediários electrofílicos, vão facilmente ligar-se ao ADN, provocando alterações da molécula ou até a sua lesão permanente, se não existir

uma reparação. Obtém-se desta forma uma célula com material nuclear anómalo, que, quando estimulada por factores de crescimento, se vai multiplicar em células neoplásicas^[81].

Em qualquer etapa da carcinogénese, é possível uma intervenção para evitar este fenómeno, e aqui assumem importância os sistemas fisiológicos de protecção (como as enzimas da detoxificação) e os elementos exógenos obtidos através dos alimentos, como os polifenóis, isotiocianatos, indóis e flavonóides. Em suma, os indóis e isotiocianatos podem ter dois tipos de acção: podem actuar directamente sobre os carcinogénicos e mutagénicos, promovendo a sua inibição, ou induzir a actividade das enzimas da biotransformação, para promover reacções de detoxificação. E, uma vez mais, a segunda via é aquela em que melhor se conhece os efeitos dos isotiocianatos, isto é, a sua actividade sobre os mecanismos da biotransformação. A biotransformação divide-se em duas fases, sendo cada uma detentora de enzimas diferentes. As enzimas da fase I ou fase pré-sintética encontram-se na fracção microssomal do retículo endoplasmático rugoso dos hepatócitos, e promovem reacções de oxidação, redução, hidrólise e hidratação. O objectivo desta fase é tornar os xenobióticos mais hidrofílicos (o que pode resultar na inibição dos xenobióticos ou torná-los ainda mais activos), de modo a prosseguir para a segunda fase onde vão ser detoxificados. A enzima mais importante da fase I é a citocromo P₄₅₀ e as suas isoformas, que induzem à detoxificação, mas nem sempre isso acontece, em alguns casos podem activar compostos tóxicos. As enzimas de fase II ou conjugação, tal como o nome indica, fazem a conjugação dos elementos com o ácido glicurónico, com grupos sulfato ou com grupos metil. Nesta etapa o objectivo é tornar os metabolitos da fase I mais polares e facilmente excretados^[26].

Os isotiocianatos e os indóis são compostos que se considera serem capazes de modular a actividade destas enzimas de biotransformação. Ou seja, podem influenciar a actividade das enzimas tanto na fase I como na fase II, e segundo alguns autores, estes compostos podem influenciar o equilíbrio das enzimas da biotransformação, de modo a aumentar a síntese daquelas pertencentes à fase II. Estudos efectuados em vegetais *Brassica* confirmaram a capacidade anticarcinogénea destes compostos, ao induzirem as enzimas da fase II, perante um agente carcinogénico. Os indóis concentram mais a sua actividade nas enzimas da fase I, como exemplo, a indução da actividade da enzima estradiol-2-hidroxilase (enzima que faz a eliminação dos estrogénios), que é dependente do citocromo P₄₅₀, e vai reduzir o risco de doenças estrogénio-dependentes, como o cancro das glândulas mamárias. Os isotiocianatos, por sua vez, são indutores, essencialmente, das enzimas da fase II. O sulforafano um isotiocianato comum nos brócolos, é indutor monofuncional, porque eleva a síntese das enzimas da fase II e não interfere com a actividade dos citocromos^[77]. Além de actuarem sobre as enzimas da biotransformação, os isotiocianatos interferem directamente com alguns agentes carcinogénicos, demonstram capacidade para impedir a formação de aductos moleculares com o ADN, ou seja, agentes carcinogénicos que se ligam às moléculas de ADN (impedem a etapa de iniciação da carcinogénese). Está constatado em diversas experiências que o grupo funcional dos isotiocianatos tem maior afinidade para inibir as nitrosaminas, impedindo a formação de aductos moleculares. Esta actividade dos isotiocianatos não ocorre com qualquer substância, sendo o grupo funcional dos isotiocianatos determinante para o tipo de agente carcinogénico sobre o qual vão actuar. Os indóis impedem a acção nefasta da aflatoxina B₁, evitando a sua ligação ao ADN.

Isto significa que os produtos da hidrólise dos glicosinolatos, além de modularem a actividade das enzimas da biotransformação, também actuam directamente sobre os agentes carcinogéneos e mutagénicos, evitando as acções nefastas sobre o material genético^{[25][76]}.

Quando são efectuadas experiências *in vitro* com isotiocianatos e indóis, isolados, e extractos de vegetais *Brassica*, observa-se que os extractos de vegetais são mais eficazes na redução da formação de células tumorais, quando estas são colocadas perante agentes carcinogénicos. Este facto indica, que nos vegetais, a riqueza em diferentes tipos de glicosinolatos, permite a interacção entre estes, o que culmina num efeito anti-carcinogénio mais potente^[26].

Apesar de serem conhecidos os efeitos benéficos destas substâncias, os vegetais *Brassica* são goitrogénicos. A goitrina (um isotiocianato) e o ião tiocianato (produto da hidrólise dos glicosinolatos), geram actividades indesejáveis na função tiroideia. A goitrina, vai interferir com a síntese da hormona tiroideia. O ião tiocianato compete com o iodo no "uptake" pela glândula tiroideia, o que também vai ser influenciado pela presença de iodo na dieta. Uma dieta pobre em iodo, e uma elevada ingestão de glicosinolatos em simultâneo pode vir a traduzir-se nestes efeitos. Em humanos, não há registo de que estes vegetais tenham sido causadores de doença, mas em animais observou-se que estes compostos, em quantidade, iam impedir a síntese da hormona tiroideia^{[26][78]}. A longo prazo, estes animais acabavam por exhibir hiperplasia da tiróide e bócio. É por esta razão que não se aconselha a ingestão de vegetais crucíferos crus, principalmente em doentes que estejam sob o efeito de medicação para a tiróide^[78].

Em suma, existe cada vez mais evidência do poder anti-carcinogénico dos vegetais do género *Brassica*, decorrente da acção dos produtos de hidrólise dos

glicosinolatos. As suas propriedades anti-carcinogénicas são resultantes da influência que exercem nas enzimas da fase I e fase II da biotransformação. Além disto, os isotiocianatos são potentíssimos bloqueadores e supressores dos carcinogéneos, atrasam a proliferação tumoral e antagonizam a evolução de lesões pré-cancerígenas. Os indóis inibem a formação de tumores por causas diversas, designadamente as toxinas^[26].

5.3 Os mecanismos de acção dos fitosteróis

Os fitosteróis são esteróis das plantas que apresentam uma estrutura molecular muito semelhante à do colesterol. Os esteróis predominantes nos alimentos são: o sitosterol, o estigmasterol, e o campesterol. Este grupo de fitoquímicos contribui de forma favorável na redução dos valores séricos de colesterol total e colesterol LDL, e conseqüentemente diminuem o risco de doença cardiovascular^{[23][24]}.

Ao contrário do colesterol, estes compostos têm uma absorção muito escassa, mas mesmo assim vão interferir com os valores plasmáticos daquela molécula. Já em 1950 eram conhecidas as propriedades dos fitosteróis, época em que estes foram usados pela primeira vez como suplemento ou medicamento em indivíduos hipercolesterolémicos. Mas, dado serem compostos de baixa solubilidade, a sua biodisponibilidade nos alimentos seria reduzida. Foi um grupo de cientistas Finlandeses que começou o processo de esterificação dos esteróis com ácidos gordos, o que resultou em compostos que poderiam ser incorporados em gorduras sólidas. Deu-se então a propagação do uso das margarinas como sendo alimentos funcionais ricos em fitosteróis^{[24][62]}.

O mecanismo que permite o decréscimo de colesterol total e colesterol LDL não é ainda totalmente conhecido, mas prevê-se que seja por duas vias: a precipitação

do colesterol no intestino pelos esteróis e estanois impedindo a sua absorção, por cristalização e co-precipitação; e o deslocamento das moléculas de colesterol, evitando que o transportem até ao local de absorção^{[24][25][62]}.

O resultado vai ser uma absorção diminuída de colesterol com o conseqüente decréscimo dos seus valores plasmáticos.

Os fitosteróis são pouco absorvidos, e os estanois praticamente não são absorvidos. E mesmo as quantidades pequenas que passam a barreira intestinal, são rapidamente excretadas pela bile, o que explica os valores plasmáticos insignificantes destas substâncias^{[24][72]}. Constatase que há uma relação inversa entre a absorção dos esteróis das plantas e a sua eficácia para reduzir a absorção do colesterol, isto é, quanto menor for a absorção dos fitosteróis maior será a inibição da absorção do colesterol^[32]. Estudos recentes apontam para uma maior eficácia dos estanois na diminuição da absorção do colesterol LDL em 10-14% em indivíduos normo e hipercolesterolémicos. Noutras experiências em doentes hipercolesterolémicos, com terapêutica de estatinas, e a consumir margarinas com fitosteróis observava-se uma redução adicional de 10% no colesterol LDL. Uma dose diária de 1,7g por dia de fitosteróis parece reduzir o colesterol LDL em 15% em doentes hipercolesterolémicos^[24].

Todavia, os fitosteróis têm o inconveniente de reduzirem ligeiramente a absorção de antioxidantes lipossolúveis como o β -caroteno, licopeno e o α -tocoferol. No β -caroteno plasmático já se verificaram reduções de 25%. Uma vez que os fitosteróis induzem o decréscimo do colesterol-LDL e aqueles antioxidantes se encontram associados às lipoproteínas, convém fazer um ajuste entre a quantidade de vitaminas que é necessária para a concentração de LDL plasmática, ou seja, se há redução nas LDL também vai ser necessária menor

quantidade de vitamina E para proteger aquelas. Ao fazer esse ajuste denota-se que a malabsorção das vitaminas lipossolúveis não é tão extensa, e a diminuição dos valores plasmáticos de β -caroteno não ultrapassa os 19%^{[24][25]}.

Em conclusão, o consumo de fontes alimentares com fitosteróis traz benefícios na redução de um dos factores de risco para o aparecimento das doenças cardiovasculares, pelo decréscimo nos valores de colesterol plasmático, por redução da sua absorção e também pelo aumento da sua excreção a nível biliar. No mercado actual existem as margarinas enriquecidas em esteróis com efeitos favoráveis no tratamento das dislipidemias e prevenção das doenças cardiovasculares. No entanto, o uso destes produtos deve ser bem ponderado, devido ao facto de se tratar de uma fonte de gordura. Os resultados obtidos no tratamento das dislipidemias serão maiores quando o consumo destas margarinas está incluído numa intervenção alimentar adequada para uma melhor correcção do perfil de lipoproteínas^{[62][72]}.

5.4 Mecanismos de acção dos carotenóides

Este vasto grupo de fitonutrientes é conhecido pela actividade pró-vitamina A de alguns carotenos, como o α e β -caroteno, e fundamentalmente pelo seu papel antioxidante. São antioxidantes porque captam e neutralizam radicais livres, propriedade esta comum com outros fitonutrientes já abordados^[33].

Os carotenóides, como já foi mencionado, são obtidos a partir de vegetais e são responsáveis pela coloração que estes exibem. Quando ingeridos, chegam ao intestino, onde vão ser absorvidos em conjunto com os lípidos para a circulação linfática, e aqui são transportados pelos quilomicra. Quando alcançam a circulação sanguínea os quilomicra remanescentes podem transportar alguns

destes carotenóides para outras lipoproteínas como as LDL. Os carotenos pró-vitamina A vão ser metabolizados preferencialmente nos hepatócitos, e os carotenóides não pró-vitamina A vão alojar-se nas células e lipoproteínas onde passam a desempenhar a sua actividade antioxidante, e também poderão influenciar alguns mecanismos celulares^{[29][30][33]}.

Os radicais livres de oxigénio são espécies altamente reactivas, fruto dos processos químicos que ocorrem nas células. Existem mecanismos fisiológicos encarregues de eliminar estes radicais, no entanto, quando esses mecanismos são superados, os radicais tornam-se lesivos para as células. Podem danificar o metabolismo celular e interagir com o material genético, nas lipoproteínas vão potenciar as propriedades perigosas do colesterol LDL^[33].

Os carotenóides vão funcionar como os principais antioxidantes nos processos supracitados, sendo os mais conhecidos o β -caroteno, o licopeno e a luteína^{[29][30][33][75]}. Estudos recentes apontam o licopeno como sendo o carotenóide com maior actividade antioxidante, cerca do dobro do poder antioxidante do β -caroteno. Deste modo, os carotenóides contribuem para a redução do risco de aterosclerose e conseqüentemente de doença cardiovascular^[32]. O mecanismo de acção do licopeno consiste na neutralização e captura das espécies reactivas, evitando a oxidação das LDL. São diversos os estudos que fundamentam esta propriedade do licopeno. O estudo de Kuopio(2003)^[74] avaliou o diâmetro das carótidas comuns, em grupos de homens e mulheres com e sem administração de licopeno, e constatou-se um espessamento da camada íntima-média das artérias carótidas, quando a concentração plasmática de licopeno era menor. Este espessamento era resultante da sobreacumulação das células espumosas ("foam cells") e

subsequente rede complexa que envolve a formação da placa de ateroma. Nos grupos com maior concentração plasmática de licopeno, a placa era quase insignificante. Constatou-se também que o licopeno, além de ser um factor importante para evitar a oxidação das LDL, também vai suprimir a adesão de monócitos e moléculas de adesão às células endoteliais^{[29][31][74]}. Um estudo similar foi feito com a luteína (xantofila) e os resultados obtidos confirmaram que esta vai contribuir para reduzir o risco de espessamento das carótidas. A luteína demonstrava um mecanismo de supressão da resposta inflamatória dos monócitos perante as LDL oxidadas que se encontravam na parede da artéria, ou seja, a luteína reduzia a migração de monócitos para o local da lesão^[76].

Com a progressão no conhecimento sobre os efeitos do licopeno, observou-se que este composto tem outros mecanismos de acção que poderão estar relacionados com uma actividade anti-tumoral, como a influência que podem ter na comunicação intercelular através das junções de hiato ou desmossomas (*gap-junctions*), e a modulação do sistema hormonal e imune^{[74][75]}. O licopeno demonstra capacidade para induzir a comunicação entre células, através das junções de hiato. Dado que este tipo de comunicação intercelular é perdida durante a transformação maligna das células, a sua activação pelo licopeno poderá reverter o processo da carcinogénese. Para além disto, demonstrou-se que o licopeno consegue suprimir o crescimento de células tumorais. Em ensaios clínicos *in vitro*, observou-se que as células do endométrio, quando incubadas com factores de crescimento, como o factor de crescimento semelhante à insulina, produziam células anómalas. Quando era administrado o licopeno, este inibia quase na totalidade a acção daquele factor de crescimento (IFG). É neste

sentido que muitos investigadores têm associado o licopeno com a prevenção do cancro da glândula mamária, endométrio e pulmonar^[75].

Ainda não se conhecem em pormenor os mecanismos de acção de todos os carotenóides, no entanto, sabe-se que a luteína e a zeaxantina são xantofilas que se alojam na mácula do olho e estão associadas com a protecção dos órgãos visuais contra as espécies oxidantes. A sua presença é muito importante, porque o olho tem tecidos metabolicamente muito activos e a presença de antioxidantes impede a degeneração precoce do tecido que muitas vezes culmina na formação de cataratas^[75].

Apesar dos carotenóides serem importantes antioxidantes, parecem, no entanto, e em quantidades elevadas, tornar-se pró-oxidantes. Por esta razão, os indivíduos que fazem suplementação em carotenóides, requerem algum controlo: porque os carotenóides pró-vitamina A se acumulam no fígado e em excesso são hepatotóxicos e porque a suplementação nunca é tão benéfica como a obtenção dos carotenóides através das suas fontes alimentares. Ensaio clínico já demonstraram que a suplementação de β -caroteno em doses elevadas induzia o cancro do pulmão (efeitos pró-oxidantes?)^[32]. Além do mais, nos alimentos existe uma diversidade de carotenóides, e entre eles há uma interacção que os torna mais eficazes na sua acção biológica, de tal forma que, isoladamente não alcançam os mesmos resultados^{[1][32][33]}.

6. O enriquecimento dos produtos alimentares em fitonutrientes

Perante os dados gratificantes relativamente à capacidade dos fitonutrientes promoverem a saúde, parece cada vez mais pertinente o enriquecimento de alimentos nestas substâncias. O desenvolvimento da genética aliada à

engenharia biotecnológica vão ser ferramentas essenciais para concretizar o objectivo de aumentar o aporte dos alimentos em fitonutrientes^{[79][80]}.

Como produtos secundários do metabolismo das plantas, os fitonutrientes são o resultado de complexas vias de biossíntese, ainda desconhecidas, o que por si representa um obstáculo à concretização das expectativas dos biólogos. Estão já documentadas algumas técnicas, ainda em desenvolvimento e que requerem alguns ajustes, mas que já produziram resultados positivos. Uma técnica comum é a adição do composto que pretendemos obter no produto final, ao germoplasma. Aqui, pressupõe-se que a planta adulta vai ser rica no fitonutriente inicialmente incorporado^[79].

A mutagénese induzida, tem como fundamento alterar determinados genes, para que possam exprimir à célula um incremento das proteínas relacionadas com a síntese de determinados fitonutrientes. Esta técnica ainda não é muito usada, devido ao seu insucesso^[80].

Mais recentemente procede-se à clonagem de enzimas chave que participam no mecanismo da biossíntese dos fitonutrientes. Ao clonar estas enzimas, permite fazer a sua reprodução em laboratório, e incorporá-las nas células vegetais de modo a aumentar o seu pool na célula, o que favorece uma maior produção de fitonutrientes e tem a vantagem de não ser necessário conhecer exactamente todos os mecanismos envolvidos na biossíntese^[80]. São estes alguns exemplos de como a importância dos fitonutrientes se repercute na engenharia biotecnológica, de modo a tornar os produtos vegetais ricos nestes compostos^{[35][36][79][80]}.

7. Conclusão

O meu objectivo, ao elaborar uma dissertação relativa aos fitonutrientes, era dar a conhecer um pouco mais estas substâncias, actual objecto de investigação, face à sua crescente importância como protectoras da doença e promotoras da saúde. Os estudos clínicos sucedem-se uns aos outros, e é emergente o investimento que se está a depositar nestes compostos. Áreas como a Medicina, Nutrição, Farmacologia, e até a Indústria Alimentar debruçam-se sobre o estudo dos fitonutrientes.

Apesar de tudo, este tema é algo difícil de abordar, por diversas razões, mas sobretudo porque são inúmeros os compostos que existem na Natureza, o que me obrigou a seleccionar aqueles sobre os quais há mais informação, e porque o desconhecimento sobre os seus mecanismos de acção ainda é muito grande. Muito do conhecimento actual sobre os fitonutrientes ainda se baseia no campo das hipóteses e, por esta razão, a controvérsia paira sobre este tema. Os fitonutrientes são contestados por muitos, existindo uma certa incredibilidade sobre os efeitos reais destas substâncias. As experiências em humanos são ainda escassas, e aquelas realizadas com animais também não fornecem resultados muito concretos.

Os estudos recentes comprovam as propriedades bioactivas favoráveis dos fitonutrientes. Estes dados da investigação científica têm apontado fortemente na possibilidade destas substâncias exercerem funções "chave" no organismo, que impeçam a progressão de doenças crónicas como cancro, doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes e dislipidemias. O estudo dos fitonutrientes são uma área de pesquisa futura, e a modificação genética dos alimentos para optimizar a saúde representa uma nova fronteira na ciência da Nutrição.

8. Bibliografia

-
1. Bland JS. Phytonutrition, phytotherapy, and phytopharmacology. *Alternative Therapies*. 1996. Vol (2): 73-76.
 2. Douglas A., Albano CM, Nair MG. Role of Medicinal Plants, herbs and Spices in Protecting Human Health. 1999. *Nutrition Reviews*. Vol (57): 541-545.
 3. Food today: Plant Power – The new supernutrients. 2003-09-28
www.eufic.org
 4. Fjeld CR, Lawson RH. Food, phytonutrients and health: Rationale for the conference and workshops. *Nutrition Reviews*. 1999. Vol (57): 51-53.
 5. Drewnowski A, Gomez-Carneros C. Bitter taste, phytonutrients , and the consumer: a review. *Am J Clin Nutr*. 2000. Vol (72): 1424-1435.
 6. Beecher GR. Phytonutrient's role in metabolism: effects on resistance to degenerative processes. *Nutrition Reviews*. 1999. Vol (57): 53-56.
 7. USDA Beltsville: Agricultural Research Center. Phytonutrients.
www.barc.usda
 8. Pezzuto JM. Plant derived anticancer agents. *Biochemical Pharmacology*. 1997. Vol (53): 121-133.
 9. Myers C. Antioxidants: antidote to aging?
www.healthgate.com
 10. Moreira P. Pioneiros e experiências que mudaram o pensamento em Alimentação e Nutrição Humana. *Alimentação e Nutrição Humana*. 2003. Vol.(9): 23-31.
 11. Jacobs DR, Steffen LM. Wheat bran, whole grain, and food synergy. *Diabetes Care*. 2002. Vol (25): 1652-1653.
 12. Jang Y, Lee JH, Kim OY. Consumption of whole grain and legume powder reduces insulin demand, lipid peroxidation, and plasma homocysteine
-

-
- concentrations in patients with coronary artery disease. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2001. Vol (21): 2065-2071.
13. Thompson C, Bloch AS, Hasler CM, Phytochemicals and functional foods. *J Am Diet Assoc.* 2003. Vol (19).
14. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW, et al. AHA Dietary guidelines, Revision 2000. *Circulation.* 2000. Vol (102): 2284.
15. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutrition Reviews.* 1998. Vol (56): 317-333.
16. Peterson J, Dwyer J. Flavanoids: dietary occurrence and biochemical activity. *Nutrition Research.* 1998. Vol (18): 1995-2018.
17. Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *Journal of Nutrition.* 2000. Vol (130): 2073S-2085S.
18. Lampe JW. Isoflavonoid and lignan phytoestrogens as dietary biomarkers. *Journal of Nutrition.* 2003. Vol (133): 956S-964S.
19. Zubik L, Meydani M. Bioavailability of soybean isoflavones from aglycone and glucoside forms in American Women. *Am J Clin Nutr.* 2003. Vol (77): 1459-1465.
20. Setchell KDR, Faughnam MS, Avades T, Zimmer-Nechemias L, Brown NM, Wolfe BE et al. Comparing the pharmacokinetics of daidzein and genistein with the use of ¹³C labeled tracers in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2003. Vol (77): 411-419.
21. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 1997. Vol (11): 287-313.
-

-
22. Jariwalla RJ. Rice bran products: Phytonutrients with potencial applications in preventive and clinical medicine. *Drugs Exptl Clin Res.* 2001. Vol (27): 17-26.
 23. Betteridge DJ. Plant sterols...from research to practice. *Atherosclerosis.* 2002. Supplements Vol (3): 1-3.
 24. Moreau RA, Witaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health promoting uses. *Progress in lipid research.* 2002. Vol (41): 457-500.
 25. Weststrate JÁ, Meijer GW. Plant sterol enriched margarines and reduction of plasma total and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *European Journal of Clinical Nutrition.* 1998. Vol (52): 334-343.
 26. Verhoeven DTH, Verhagen H., Goldbohm RA, Brandt PA, Poppel GV. A review of mechanisms underlying anticarcinogenicity by Brassica vegetables. *Chemico-Biological Interactions.* 1997. Vol (103): 79-129.
 27. Article of glucosinolates.
www.boneslab.chemico.ntnu
 28. Johnson IT. Institute of food research: glucosinolates and health. British Nutrition Foundation. 2002.
www.ifr.bbsrc.ac.uk
 29. Edwards AJ, Vinyard BT, Wiley ER, Brown ED, Collins JK, Clevidence BA. Consumption of watermelon juice increases plasma concentrations of lycopene and β -carotene in humans. *Journal of Nutrition.* 2003. Vol (133): 1043-1050.
 30. Paetau I, Rao D, Wiley ER. Carotenoids in human buccal mucosa cells after 4 weeks of supplementation with tomato juice ou lycopene supplements. *Am J Clin Nutr.* 1999. Vol (70): 490-494.
-

-
31. Hadley CW, Clinton SK, Schwartz SY. The consumption of processed tomato products enhances plasma lycopene concentrations in association with a reduced lipoprotein sensitivity to oxidative damage. *Journal of Nutrition*. 2003. Vol (133): 727-732.
 32. Heinrich U, Gartner C, Wiebusch M, Eichler O, Sies H, Tronnier H et al. Supplementation with β -carotene or a similar amount of mixed carotenoids protects humans from UV-induced erythema. *Journal of Nutrition*. 2003. Vol (133): 98-101.
 33. Simon H. Vitamins, carotenoids, and phytochemicals. 2002
www.adam.inc
 34. Goldman K, Heintz C. Influence of production, handling, and storage on phytonutrient content of foods. *Nutrition Reviews*. 1999. Vol (57): S46-S52.
 35. Grusak MA, DellaPenna D, Welch RM. Physiological processes affecting the content and distribution of phytonutrients in plants. *Nutrition Reviews*. 1999. Vol (57): S23-S33.
 36. Fahey JW, Clevidence BA, Russell RM. Methods for assessing the biological effects on specific plant components. *Nutrition Reviews*. 1999. Vol (57): S34-S40.
 37. Visioli F, Borsani L, Galli C. Diet and prevention of coronary heart disease: the potencial role of phytochemicals. *Cardiovascular Research*. 2000. Vol (47): 419-425.
 38. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CWW, et al. Cancer quemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*. 1997. Vol (275): 218-220.
-

-
39. Ahmad N, Muktar H. Green tea polyphenols and cancer: biologic mechanisms and practical implications. *Nutrition Reviews*. 1999. Vol (57): 78-83.
 40. Vinson JA, Dabbagh YA. Tea phenols: antioxidant effectiveness of teas, tea components, tea fractions and their binding with lipoproteins. *Nutrition Research*. 1998. Vol. (18): 1067-1075.
 41. Kohlmeier L, Weterings KGC, Steck S, Kok FJ. Tea and cancer prevention: an evaluation of the epidemiologic literature. *Nutrition and Cancer*. 1997. Vol. (27): 1-13.
 42. Waterhouse AL, Shirley JR, Donovan JL. Antioxidants in chocolate. *The Lancet*. 1996. Vol. (348): 834.
 43. Arts ICW, Hollman PCH, Kromhout D. Chocolate as a source of tea flavanoids. *The Lancet*. 1999. Vol. (354): 488.
 44. Murphy KJ, Chronopoulos AK, Singh I, Francis MA, Moriarty H, Pike MJ, et al. Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (*Theobroma Cacao*) inhibit platelet function. *Am J Clin Nutr*. 2003. Vol. (77): 1466-1473.
 45. Gehm BD, McAndrews JM, Chien Pei-Ju, Jameson L. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997. Vol. (94): 14138-14143.
 46. Renaud S, Lorgeuil M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *The Lancet*. 1992. Vol. (339): 1523-1526.
 47. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *The Lancet*. 1993. Vol. (341): 454-457.
-

-
48. Fuhr U., Klittich K. Inhibitory effect of grapefruit juice and its bitter principal, naringenin, on CYP1A2 dependent metabolism of caffeine in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1993. Vol. (35): 431-436.
 49. Visioli F, Bellomo G, Galli C. Free Radical Scavenging properties of olive oil polyphenols. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1998. Vol. (247): 60-64.
 50. Visioli F, Bellomo G, Montedoro G, Galli C. Low-density lipoprotein oxidation is inhibited in vitro by olive oil constituents. *Atherosclerosis*. 1995. Vol. (117): 25-32.
 51. Tsimidou M, Papadopoulos G & Boskou D. Phenolic compounds and stability of virgin oil – part I. *Food Chemistry*. 1992. Vol. (45): 141-144.
 52. Boskou D, Papadopoulos G. Antioxidant effect of natural phenols on olive oil. *JAOCS*. 1991. Vol. (68): 669-671.
 53. Visioli F, Galli C. Oleuropein protects low density lipoprotein from oxidation. *Life Sciences*. 1994. Vol. (55): 1965-1971.
 54. Blekas G, Boskou D. Contribution of α -tocopherol to olive oil stability. *Food Chemistry*. 1995. Vol. (52): 289-294.
 55. Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, Massaro M, Scoditti E, Storelli C, et al. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation. *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2003. Vol. (23): 622.
 56. Hu FB. Plant based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. *Am J Clin Nutr*. 2003. Vol. (78): 544S-551S.
 57. Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE. Flavonoid intake and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Clin Nutr*. 2003. Vol. (77): 1400-1408.
-

-
58. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit and cancer prevention: a review. *Journal of the American Dietetic Association*. 1996. Vol. (96): 1027-1039.
 59. Prior RL. Fruits and Vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. *Am J Clin Nutr*. 2003. Vol. (78): 570S-578S.
 60. Rajaram S. The effect of vegetarian diet, plant foods, and phytochemicals on hemostasis and thrombosis. *Am J Clin Nutr*. Vol. 2003. (78): 552S-558S.
 61. Liu Hui R. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *Am J Clin Nutr*. 2003. Vol. (78): 517S-520S.
 62. Howard BV, Kritchevsky D. Phytochemicals and Cardiovascular disease. *Circulation*. 1997. Vol. (95): 2591.
 63. Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, Rissanen H, Reunanen A, Aromaa A, et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr*. 2002. Vol. (76): 560-568.
 64. Geleijuse JM, Launer LJ, Hofman A, Witteman JC. Inverse association of tea and flavanoid intakes with incident myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr*. 2002. Vol. (75): 880-886.
 65. Lutito SB, Fraga CG. Catechin prevents human plasma oxidation. *Free Radical Biology and Medicine*. 1998. Vol. (24): 435-441.
 66. Sirtori C. Risks and benefits of soy phytoestrogens in cardiovascular diseases, cancer, climateric symptoms and osteoporosis. *Drug Safety*. 2001. Vol. (24): 665-682.
 67. Lichtenstein AH. Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk. *Journal of Nutrition*. 1998. Vol. (128): 1589-1592.
-

-
68. Steinberg FM, Guthrie NL. Soy protein with isoflavones has favorable effects on endothelial function that are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2003. Vol. (78): 123-130.
 69. Jenkins DJA. The effect on serum lipids and oxidized low density lipoprotein of supplementing self-selected low-fat diets with soluble-fiber, soy and vegetable protein foods. *Metabolism.* 2000. Vol. (49): 67-72.
 70. Bhathena SJ, Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2002. Vol. (76): 1191-1201.
 71. Brown L, Rosner B, Willet W, Sacks F. Cholesterol lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999. Vol. (69): 30-42.
 72. Heinemann T, Axtmann G. Comparison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterols in man. *European Journal of Clinical Investigation.* 1993. Vol. (23): 827-831.
 73. Vinson JA, Wan Y, Etherton TD, Proch J, Lazarus SA, Kris-Etherton PM. Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans. *Am J Clin Nutr.* 2001. Vol. (74): 596-602.
 74. Rissanen TH, Voutilainen S. Serum lycopene concentrations and carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischaemic Heart disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr.* 2003. Vol. (77): 133-138.
 75. Adam Gissen . Lycopene as a cancer inhibitor. 1996.
www.vrp.com
 76. Dwyer J, Navab M. Oxygenated carotenoid lutein and progression of early atherosclerosis. *Circulation.* 2001. Vol. (103): 2922-2927.
-

-
77. Zhang Y, Kensler TW. Anticarcinogenic activities of sulforaphane and structurally related synthetic norbornil isothiocyanates. *Proc Natl Acad Sci.* 1994. Vol. (91): 3147-3150.
 78. Ikeda T. Dramatic synergism between excess soybean intake and iodine deficiency on the development of rat thyroid hyperplasia. *Carcinogenesis.* 2000. Vol. (21): 707-713.
 79. Faruham MW, Simon PW, Stommel JA. Improved phytonutrient content through plant genetic improvement. *Nutrition Reviews.* 1999. Vol. (57): S19-S26.
 80. Kochian LV, Garvin DF. Agricultural approaches to improving phytonutrient content in plants: an overview. *Nutrition Reviews.* 1999. Vol. (57): S13-S18.
 81. Damjanov I. Neoplasia. In: Damjanov I. *Pathology for the health related professions.* 2nd edition. Saunders: 2000. p:81-97.
-