

BIOACESSIBILIDADE, METABOLISMO E FUNÇÃO DOS FLAVONOIDES: QUANDO A DIETA OCIDENTAL SEQUESTRA OS BENEFÍCIOS**Rosana S. Tajra¹;**

¹MED - Instituto Mediterrâneo para a Agricultura, Ambiente e Desenvolvimento & CHANGE - Instituto para as Alterações Globais e Sustentabilidade, Universidade de Évora, Évora, Portugal.

<https://orcid.org/0000-0002-5604-5828>

Ana Sancha Malveira Batista²;

²Departamento de Zootecnia, Universidade Estadual Vale do Acaraú, Sobral, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-5585-8758>

L.I.C. Lopes³;

³Departamento de Química e Bioquímica, Escola de Ciências e Tecnologia, Universidade de Évora, Évora, Portugal.

G.A. Soares⁴.

⁴Ciências Biomédicas, Universidade Estadual de Santa Cruz, Brasil

RESUMO: A dieta mediterrânea, rica em flavonoides, está associada à redução do risco de doenças crônicas, enquanto a dieta ocidental não reproduz esses benefícios mesmo quando contém fontes isoladas desses compostos. Este capítulo explora esse paradoxo, propondo que o contexto alimentar, e não a ingestão isolada, determina a eficácia funcional dos flavonoides. Trata-se de uma revisão narrativa crítica, baseada em estudos de digestão *in vitro*, investigações populacionais (PREDIMED/PREDIMED-Plus), revisões mecanísticas, modelo animal e caracterização fitoquímica. As evidências indicam três mecanismos principais de comprometimento na dieta ocidental: (i) redução da bioacessibilidade devido ao processamento industrial e à matriz empobrecida; (ii) ambiente inflamatório crônico de baixo grau que prejudica a ação moduladora dos flavonoides e (iii) disbiose intestinal que compromete sua biotransformação em metabólitos ativos. Em contraste, no contexto mediterrâneo, os flavonoides exercem efeitos protetores sobre o perfil glicêmico, o HDL-colesterol e a síndrome metabólica. Conclui-se que não há ineficácia absoluta dos flavonoides, mas sim um sequestro dependente do contexto pela dieta ocidental. Recomendações nutricionais devem priorizar padrões alimentares integrais, não suplementação isolada ou enriquecimento de ultraprocessados. A análise contribui para a tese da autora ao demonstrar que o ambiente alimentar é tão importante quanto o nutriente isolado.

PALAVRAS-CHAVE: Bioacessibilidade. Dieta mediterrânea. Dieta ocidental. Flavonoides.

BIOACCESSIBILITY, METABOLISM, AND FUNCTION OF FLAVONOIDS: WHEN THE WESTERN DIET DEPRIVES THEM OF THEIR BENEFITS

ABSTRACT: The Mediterranean diet, rich in flavonoids, is associated with reduced risk of chronic diseases, whereas the Western diet does not reproduce these benefits even when containing isolated sources of these compounds. This chapter explores this paradox, proposing that the food context, rather than isolated intake, determines the functional efficacy of flavonoids. This is a critical narrative review based on *in vitro* digestion studies, population-based investigations (PREDIMED/PREDIMED-Plus), mechanistic reviews, an animal model, and phytochemical characterization. The evidence indicates three main mechanisms of impairment in the Western diet: (i) reduced bioaccessibility due to industrial processing and poor food matrix; (ii) chronic low-grade inflammatory environment that impairs the modulatory action of flavonoids and (iii) gut dysbiosis that compromises their biotransformation into active metabolites. In contrast, in the Mediterranean context, flavonoids exert protective effects on glycemic profile, HDL-cholesterol, and metabolic syndrome components. It is concluded that there is no absolute ineffectiveness of flavonoids, but rather a context-dependent sequestration by the Western diet. Nutritional recommendations should prioritize whole dietary patterns, not isolated supplementation or ultra-processed enrichment. This analysis contributes to the author's thesis by demonstrating that the food environment is as important as the isolated nutrient.

KEY-WORDS: Bioaccessibility. Flavonoids. Mediterranean diet. Microbiota. Western diet.

INTRODUÇÃO

A dieta mediterrânea, reconhecida como um dos padrões alimentares mais saudáveis, caracteriza-se pelo elevado consumo de azeite de oliva, frutas, hortaliças, leguminosas, cereais integrais e peixes, aliado ao baixo consumo de carnes vermelhas e ultraprocessados (Tresserra-Rimbau *et al.*, 2022). Estudos populacionais robustos, como o PREDIMED e o PREDIMED-Plus, demonstram consistentemente que a alta ingestão de polifenóis, especialmente flavonoides, está inversamente associada à incidência de diabetes tipo 2, síndrome metabólica e eventos cardiovasculares (PREDIMED Study Investigators, 2015; Castro-Barquero *et al.*, 2020). Esses efeitos protetores são atribuídos às propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e moduladoras da sinalização celular exercidas pelos flavonoides (Ullah *et al.*, 2020; Deepika; Maurya, 2022).

Em contraste, a dieta ocidental, caracterizada pelo alto consumo de ultraprocessados, gorduras saturadas, açúcares refinados e carnes processadas, além da baixa ingestão de fibras, associa-se a inflamação crônica de baixo grau, disbiose intestinal e maior risco

de doenças crônicas (Halliwell; Rafter; Jenner, 2005). Paradoxalmente, mesmo quando essa dieta contém fontes isoladas de flavonoides (sucos industrializados, chás adoçados ou suplementos), os benefícios observados no contexto mediterrâneo não se reproduzem de maneira consistente.

Esse paradoxo levanta uma questão central: por que os flavonoides “funcionam” em um padrão alimentar e não em outro? A hipótese que orienta este capítulo é que o contexto alimentar - incluindo matriz alimentar, processamento, interações nutricionais, microbiota e inflamação basal - determina a bioacessibilidade, o metabolismo e a funcionalidade dos flavonoides.

Estudos de digestão *in vitro* evidenciam que a liberação de flavonoides depende do processamento e da composição do alimento. A bioacessibilidade de compostos fenólicos em frutas como fruta-do-conde (*Annona squamosa*) e maracujá (*Passiflora* spp.) varia conforme a matriz e as condições de digestão (Todescato *et al.*, 2026; Dos Reis *et al.*, 2018). O cozimento e a digestão de leguminosas reduzem ou modificam seu perfil de flavonoides e potencial antioxidante (Tungmunithun *et al.*, 2021), enquanto bebidas de *Hibiscus sabdariffa* têm sua bioatividade alterada após digestão simulada (Rodríguez-Romero *et al.*, 2023).

No organismo, a ação dos flavonoides vai além da capacidade antioxidante direta. Envolve predominantemente mecanismos indiretos: modulação de vias de sinalização (NF- κ B, Nrf2), inibição de enzimas pró-inflamatórias e interação com a microbiota para produção de metabólitos bioativos (Halliwell; Rafter; Jenner, 2005). Esses mecanismos são sensíveis ao ambiente metabólico e inflamatório do hospedeiro, profundamente influenciado pelo padrão alimentar de longo prazo.

Diante do exposto, este capítulo tem como objetivo discutir como a dieta ocidental, por meio de seus efeitos deletérios sobre a bioacessibilidade, o metabolismo e o ambiente inflamatório, sequestra os benefícios funcionais dos flavonoides, anulando ou reduzindo seu potencial protetor. Serão abordados: (i) a bioacessibilidade em diferentes matrizes; (ii) as evidências populacionais no contexto mediterrâneo; (iii) os mecanismos de comprometimento pela dieta ocidental e (iv) as implicações para recomendações nutricionais e políticas de saúde.

PERCURSO METODOLÓGICO

Trata-se de um capítulo de natureza revisão narrativa da literatura, com abordagem crítica e propositiva, estruturado a partir de um eixo central: o paradoxo entre os efeitos benéficos dos flavonoides no contexto da dieta mediterrânea e sua aparente inefetividade quando inseridos no padrão alimentar ocidental.

A construção do conteúdo baseou-se na seleção intencional de referências bibliográficas indexadas nas bases PubMed, Scopus e Web of Science, priorizando artigos

originais, revisões sistemáticas e ensaios clínicos publicados nos últimos doze anos (2014 - 2026), com exceção de clássicos da área (Halliwell; Rafter; Jenner, 2005). Os descritores utilizados na busca incluíram, em diferentes combinações: *flavonoids*, *polyphenols*, *Mediterranean diet*, *Western diet*, *bioaccessibility* e PREDIMED.

Foram selecionados estudos de digestão *in vitro* para discutir bioacessibilidade (Dos Reis *et al.*, 2018; Tungmunithun *et al.*, 2021; Rodríguez-Romero *et al.*, 2023; Todescato *et al.*, 2026), estudos populacionais de grande porte para demonstrar efetividade no contexto mediterrâneo (PREDIMED STUDY INVESTIGATORS, 2015; Castro-Barquero *et al.*, 2020; Tresserra-Rimbau *et al.*, 2022), revisões mecanísticas sobre ação dos flavonoides (Halliwell; Rafter; Jenner, 2005; Ullah *et al.*, 2020; Deepika; Maurya, 2022), além de estudo experimental em modelo animal (Rocha de Oliveira *et al.*, 2014) e estudo de caracterização fitoquímica (Wang *et al.*, 2020), estes dois últimos utilizados como subsídios complementares para a discussão sobre mecanismos e diversidade de fontes de flavonoides.

A análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa, integrando evidências de diferentes níveis de complexidade (desde experimentos *in vitro* até estudos populacionais) para sustentar a tese central de que o padrão alimentar modula os efeitos dos flavonoides mais do que sua ingestão isolada. Não se aplicou meta-análise ou síntese estatística, dado o caráter narrativo e interpretativo do capítulo.

BIOACESSIBILIDADE DOS FLAVONOIDES: INFLUÊNCIA DA MATRIZ ALIMENTAR, PROCESSAMENTO E DIGESTÃO

A bioacessibilidade é definida como a fração liberada da matriz alimentar durante a digestão, tornando-se disponível para absorção intestinal (Todescato *et al.*, 2026). Essa liberação é influenciada pela estrutura da matriz, presença de fibras, processamento térmico ou industrial, e condições do trato gastrointestinal (pH, enzimas, tempo de trânsito) (Tungmunithun *et al.*, 2021; Rodríguez-Romero *et al.*, 2023).

Matriz alimentar e liberação de flavonoides

A matriz alimentar é determinante na bioacessibilidade dos flavonoides. Em frutas e hortaliças *in natura*, os flavonoides encontram-se compartimentalizados em vacúolos ou complexados a polissacarídeos da parede celular, o que reduz sua liberação imediata. Estudo com diferentes variedades de maracujá (*Passiflora* spp.) demonstrou que a fração comestível (polpa + sementes) apresenta diferenças significativas na concentração e bioacessibilidade de flavonoides conforme a variedade (amarela, roxa, laranja) e a integridade da matriz (Dos Reis *et al.*, 2018). As sementes, ricas em fibras, modulam a liberação desses compostos durante a digestão simulada.

Todescato *et al.* (2026) avaliaram a digestão *in vitro* da polpa de fruta-do-conde (*Annona squamosa*) e observaram que a bioacessibilidade dos compostos fenólicos variou

conforme o estágio digestivo (oral, gástrico, intestinal), com redução significativa do potencial antioxidante após a fase intestinal, sugerindo que mesmo frutas de polpa macia podem reter flavonoides na matriz não digerida ou sofrer degradação no ambiente intestinal.

Processamento térmico e tecnológico

O processamento dos alimentos - doméstico (cozimento, fervura) ou industrial (esterilização, homogeneização, secagem) - altera a estrutura da matriz, podendo aumentar ou reduzir a bioacessibilidade dos flavonoides. Tungmunthun *et al.* (2021) investigaram o efeito do cozimento tradicional e da digestão *in vitro* sobre feijões consumidos na Tailândia, observando perda parcial de flavonoides e redução do potencial antioxidante e antidiabético, embora em alguns casos tenha facilitado a liberação de compostos complexados à fibra insolúvel. Esse duplo efeito tem implicações para a dieta ocidental, caracterizada por ultraprocessados submetidos a altas temperaturas, homogeneização e adição de gorduras e açúcares. Nesse contexto, mesmo quando fontes de flavonoides estão presentes (chás industrializados, sucos pasteurizados), a matriz alimentar pode não garantir a bioacessibilidade necessária para efeitos funcionais.

Digestão *in vitro* como modelo preditivo

Estudos padronizados de digestão *in vitro* (protocolos INFOGEST) simulam o trato gastrointestinal humano e estimam a bioacessibilidade de compostos bioativos. Rodríguez-Romero *et al.* (2023) aplicaram esse modelo a bebidas de *Hibiscus sabdariffa* e demonstraram que a fase gástrica ácida favoreceu a liberação de antocianinas e flavonoides, mas a fase intestinal alcalina reduziu sua estabilidade, com queda do potencial antioxidante. Isso indica que mesmo bebidas ricas em polifenóis podem ter sua funcionalidade comprometida após a digestão completa, especialmente quando consumidas isoladamente, sem matriz protetora (fibras ou gorduras insaturadas).

Implicações para o paradoxo flavonoide-dieta ocidental

Os dados apresentados nesta seção sustentam o primeiro pilar do argumento central deste capítulo: a bioacessibilidade dos flavonoides é altamente dependente da matriz alimentar e do processamento. Na dieta mediterrânea, os flavonoides são consumidos preferencialmente em alimentos minimamente processados, acompanhados de fibras (frutas, hortaliças, leguminosas) e gorduras insaturadas (azeite de oliva), o que pode proteger sua liberação gradual e absorção ao longo do trato gastrointestinal. Na dieta ocidental, por outro lado, as fontes de flavonoides frequentemente estão inseridas em matrizes pobres (sucos industrializados, chás adoçados, extratos isolados) ou submetidas a processamentos agressivos, o que compromete sua bioacessibilidade e, consequentemente, seu potencial funcional.

EVIDÊNCIAS POPULACIONAIS NO CONTEXTO MEDITERRÂNEO: O QUE OS ESTUDOS PREDIMED REVELAM SOBRE FLAVONOIDES

Estudos populacionais de grande porte têm demonstrado consistentemente que a alta ingestão de polifenóis totais e, especificamente, de flavonoides está associada a desfechos metabólicos favoráveis — desde que inseridos no contexto da dieta mediterrânea.

No estudo PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), envolvendo mais de 7.000 participantes com alto risco cardiovascular, observou-se que a maior ingestão de polifenóis totais, especialmente flavonoides, foi inversamente associada à incidência de diabetes tipo 2 (PREDIMED Study Investigators, 2015). Esse efeito protetor foi atribuído não apenas à ação antioxidante direta, mas à modulação de vias inflamatórias e metabólicas, potencializadas pelo sinergismo com outros componentes da dieta mediterrânea, como fibras, gorduras insaturadas e baixa carga glicêmica.

Posteriormente, o subestudo PREDIMED-Plus - um ensaio clínico randomizado que avaliou intervenção intensiva com dieta mediterrânea hipocalórica e promoção de atividade física - corroborou e ampliou esses achados. Tresserra-Rimbau *et al.* (2022) demonstraram que a adoção de uma dieta rica em polifenóis totais esteve associada a uma melhora significativa do perfil glicêmico, incluindo redução da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada. Adicionalmente, Castro-Barquero *et al.* (2020) identificaram que a ingestão elevada de polifenóis totais se correlacionou com níveis mais altos de HDL-colesterol e com um melhor perfil geral dos componentes da síndrome metabólica (menores triglicerídeos, circunferência da cintura e pressão arterial).

Em conjunto, essas evidências populacionais indicam que os flavonoides exercem efeitos benéficos quando consumidos no ambiente alimentar mediterrâneo, caracterizado por alta densidade de nutrientes, diversidade de compostos bioativos e processamento mínimo. Esse contexto favorece a bioacessibilidade, o metabolismo sinérgico e a ação funcional dos flavonoides - ao contrário do que se observa na dieta ocidental, conforme será discutido adiante.

MECANISMOS DE AÇÃO DOS FLAVONOIDES: SINALIZAÇÃO CELULAR, MICROBIOTA E ALÉM DA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE

Durante décadas, os efeitos dos flavonoides foram atribuídos predominantemente à sua capacidade antioxidante direta. No entanto, essa visão foi refinada: a concentração plasmática desses compostos é geralmente baixa (faixa nanomolar a micromolar), insuficiente para uma ação antioxidante direta significativa *in vivo* (Halliwell; Rafter; Jenner, 2005). Assim, os flavonoides atuam principalmente por mecanismos indiretos, modulando vias de sinalização celular e interagindo com a microbiota intestinal.

Sinalização celular e efeitos anti-inflamatórios

A quercetina, um dos flavonoides mais estudados, inibe a ativação do fator de transcrição NF- κ B, reduzindo citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1 β), e ativa a via Nrf2/ARE, promovendo enzimas antioxidantes endógenas (Ullah *et al.*, 2020). Em modelo animal de lesão hepática induzida por bifenilas policloradas, a quercetina atenuou o dano oxidativo e a inflamação hepática (Rocha de Oliveira *et al.*, 2014). Adicionalmente, modula vias como AMPK/mTOR e reduz o estresse do retículo endoplasmático, exercendo efeitos benéficos em doenças relacionadas à idade (Deepika; Maurya, 2022).

Interação com a microbiota intestinal

A microbiota intestinal desempenha papel crítico no metabolismo dos flavonoides. Grande parte desses compostos chega ao cólon praticamente intacta, sendo biotransformada por enzimas bacterianas em metabólitos de baixo peso molecular (ácidos fenólicos, γ -valerolactonas), que então exercem atividade sistêmica (Ullah *et al.*, 2020). A composição da microbiota - influenciada pelo padrão alimentar - determina a eficiência dessa biotransformação. Na dieta mediterrânea, rica em fibras prebióticas e polifenóis, a microbiota é mais diversa, com abundância de bactérias metabolizadoras de flavonoides (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*). Na dieta ocidental, caracterizada por alta gordura saturada, baixa fibra e excesso de açúcares, instala-se disbiose, reduzindo essas bactérias e prejudicando a produção de metabólitos ativos.

Fontes diversas de flavonoides e potencial funcional

Wang *et al.* (2020) identificaram perfis variados de flavonoides com expressiva atividade antioxidante *in vitro* na samambaia rara *Isoetes sinensis*. Embora a espécie não seja relevante alimentariamente, o achado ilustra que a presença de flavonoides em uma matriz não garante funcionalidade biológica - é necessária liberação, absorção e metabolização adequadas, dependentes do contexto alimentar e do hospedeiro.

Síntese para o argumento do capítulo

Os flavonoides possuem mecanismos robustos: modulação de vias inflamatórias, ativação de defesas antioxidantes endógenas e interação com a microbiota. No entanto, esses mecanismos são sensíveis ao ambiente metabólico e inflamatório - exatamente o que a dieta ocidental compromete, conforme explorado no próximo item.

IMPACTOS DO CONTEXTO ALIMENTAR OCIDENTAL SOBRE A EFICÁCIA FUNCIONAL DOS FLAVONOIDES

Se os flavonoides possuem mecanismos de ação robustos (modulação de vias inflamatórias, ativação de defesas antioxidantes endógenas, interação benéfica com a microbiota) e evidências populacionais demonstram sua efetividade no contexto mediterrâneo, por que razão a dieta ocidental — mesmo quando contém fontes isoladas desses compostos — não reproduz tais benefícios de maneira consistente?

As evidências disponíveis, integradas nas seções anteriores, sugerem que a dieta ocidental pode comprometer os benefícios dos flavonoides por meio de três mecanismos interligados: (i) comprometimento da bioacessibilidade, demonstrado em estudos de digestão *in vitro* que revelam redução da liberação de flavonoides em matrizes processadas e pobres em fibras (Todescato *et al.*, 2026; Tungmunhithun *et al.*, 2021; Rodríguez-Romero *et al.*, 2023; Dos Reis *et al.*, 2018); (ii) indução de um ambiente inflamatório e metabólico hostil, característico da inflamação crônica de baixo grau induzida pela dieta ocidental (Halliwell; Rafter; Jenner, 2005) e (iii) disbiose intestinal com prejuízo da biotransformação, uma vez que a composição da microbiota é profundamente influenciada pelo padrão alimentar (Ullah *et al.*, 2020). Não se trata de afirmar que os flavonoides são “ineficazes”, em absoluto, mas sim que sua eficácia é significativamente reduzida ou anulada pelo contexto alimentar ocidental.

Comprometimento da bioacessibilidade

Conforme discutido na seção 3, a liberação dos flavonoides a partir da matriz alimentar depende da integridade estrutural do alimento, do processamento e das condições de digestão. Na dieta ocidental, as fontes de flavonoides frequentemente estão inseridas em matrizes pobres (sucos industrializados pasteurizados, chás adoçados, extratos isolados) ou submetidas a processamentos agressivos que degradam parcialmente esses compostos (Tungmunhithun *et al.*, 2021; Rodríguez-Romero *et al.*, 2023). Além disso, a ausência de fibras e gorduras insaturadas - que na dieta mediterrânea atuam como protetores e moduladores da liberação gradual - reduz drasticamente a fração bioacessível dos flavonoides (Todescato *et al.*, 2026; Dos Reis *et al.*, 2018). Há indícios, portanto, de que o primeiro ponto de falha ocorre antes mesmo da absorção.

Ambiente inflamatório e metabólico hostil

A dieta ocidental, rica em gorduras saturadas, açúcares refinados e ultraprocessados, induz um estado de inflamação crônica de baixo grau, caracterizado por elevação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6) e estresse oxidativo sistêmico (Halliwell; Rafter; Jenner, 2005). Esse ambiente inflamatório pode prejudicar diretamente a ação dos flavonoides: a ativação constitutiva do NF- κ B reduz a eficácia de sua inibição pelos flavonoides, e o

excesso de espécies reativas pode consumir precocemente esses compostos, antes que exerçam efeitos modulatórios mais sutis (Ullah *et al.*, 2020; Deepika; Maurya, 2022). Dessa forma, mesmo quando flavonoides são absorvidos, seu potencial funcional encontra um terreno metabólico desfavorável.

Disbiose intestinal e prejuízo da biotransformação

Como abordado na seção 5, a microbiota intestinal é essencial para a biotransformação dos flavonoides em metabólitos ativos. A dieta ocidental, pobre em fibras prebióticas e rica em gorduras e açúcares, promove disbiose - redução da diversidade bacteriana e queda de microrganismos benéficos como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii* (Ullah *et al.*, 2020). Consequentemente, a capacidade de metabolizar flavonoides fica comprometida, reduzindo a produção de metabólitos de baixo peso molecular que seriam responsáveis pelos efeitos sistêmicos. Assim, ainda que flavonoides sejam ingeridos e liberados da matriz, sua conversão em formas ativas pode ser insuficiente.

Ausência de sinergismo

Na dieta mediterrânea, os flavonoides atuam em sinergismo com outros componentes da matriz alimentar: fibras (que modulam a liberação e servem como prebióticos), gorduras insaturadas (que podem melhorar a absorção de compostos lipofílicos) e outros polifenóis (com efeitos aditivos ou sinérgicos). Na dieta ocidental, esse sinergismo está geralmente ausente. Os flavonoides, quando presentes, encontram-se funcionalmente “isolados” - sem os parceiros dietéticos que potencializam sua bioacessibilidade, metabolismo e ação biológica. Isso não significa que nenhum efeito ocorra, mas que ele tende a ser menos expressivo e mais variável entre indivíduos.

Síntese do sequestro

Em conjunto, os mecanismos apresentados oferecem uma explicação plausível para o paradoxo aparente: os flavonoides demonstram benefícios consistentes na dieta mediterrânea porque encontram um ambiente favorável - matriz preservada, microbiota saudável, baixa inflamação basal e sinergismo nutricional. Na dieta ocidental, as evidências disponíveis indicam que, mesmo quando fontes isoladas de flavonoides são consumidas, o contexto alimentar compromete seus benefícios, impedindo ou atenuando sua ação funcional. Não se trata, portanto, de uma ineficácia absoluta dos flavonoides, mas de um sequestro dependente do contexto - um fenômeno que merece ser investigado mais profundamente em futuros ensaios clínicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise empreendida neste capítulo permite afirmar, com base nas evidências disponíveis, que o contexto alimentar é um determinante central da eficácia funcional dos flavonoides. Mais do que isso, os dados sugerem que estudos que avaliam flavonoides isoladamente, sem considerar a matriz alimentar e o padrão dietético global, podem subestimar ou superestimar seus reais efeitos sobre a saúde humana.

Uma implicação direta dessa constatação é que políticas de saúde baseadas exclusivamente no enriquecimento de ultraprocessados com flavonoides, estratégia já adotada por algumas indústrias, carecem de respaldo científico. As referências analisadas indicam que a forma como o flavonoide é consumido importa tanto quanto a quantidade ingerida.

Diante disso, propõe-se:

1. Redirecionamento de recomendações nutricionais: em vez de incentivar o consumo isolado de flavonoides (suplementos ou alimentos enriquecidos), as diretrizes deveriam promover padrões alimentares integrais, com ênfase na dieta mediterrânea como modelo protetor.
2. Reavaliação de desenhos experimentais: futuros ensaios clínicos sobre flavonoides devem incluir braços comparativos com diferentes contextos alimentares (ocidental vs. mediterrâneo), a fim de controlar o efeito modulador da matriz e da microbiota.
3. Investigação da janela de oportunidade metabólica: os mecanismos de sequestro identificados (bioacessibilidade, inflamação, disbiose) sugerem que intervenções com flavonoides podem ser mais eficazes se precedidas por mudanças no padrão alimentar basal — hipótese a ser testada em estudos longitudinais.

Por fim, este capítulo contribui para a tese da autora ao demonstrar que o fracasso aparente dos flavonoides em certos contextos não é intrínseco a esses compostos, mas reflexo de um ambiente alimentar hostil. Compreender esse sequestro é o primeiro passo para estratégias nutricionais mais inteligentes e individualizadas.

REFERÊNCIAS

CASTRO-BARQUERO, S. *et al.* Dietary Polyphenol Intake is Associated with HDL-Cholesterol and A Better Profile of other Components of the Metabolic Syndrome: A PREDIMED-Plus Sub-Study. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 689, 2020. DOI: 10.3390/nu12030689.

DEEPIKA; MAURYA, P. K. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. **Molecules**, v. 27, n. 8, p. 2498, 2022. DOI: 10.3390/molecules27082498.

DOS REIS, L. C. R. *et al.* Antioxidant potential and physicochemical characterization of yellow, purple and orange passion fruit. **Journal of Food Science and Technology**, v. 55, n.

7, p. 2679–2691, 2018. DOI: 10.1007/s13197-018-3190-2.

HALLIWELL, B.; RAFTER, J.; JENNER, A. Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct or indirect effects? Antioxidant or not? **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 81, n. 1 Suppl, p. 268S–276S, 2005. DOI: 10.1093/ajcn/81.1.268S.

PREDIMED STUDY INVESTIGATORS. Intake of Total Polyphenols and Some Classes of Polyphenols Is Inversely Associated with Diabetes in Elderly People at High Cardiovascular Disease Risk. **The Journal of Nutrition**, v. 146, n. 4, p. 767–777, 2015. DOI: 10.3945/jn.115.223610.

ROCHA DE OLIVEIRA, C. *et al.* Effects of quercetin on polychlorinated biphenyls-induced liver injury in rats. **Nutrición Hospitalaria**, v. 29, n. 5, p. 1141–1148, 2014. DOI: 10.3305/nh.2014.29.5.7362.

RODRÍGUEZ-ROMERO, J. J. *et al.* *In Vitro* Gastrointestinal Digestion Affects the Bioaccessibility of Bioactive Compounds in Hibiscus sabdariffa Beverages. **Molecules**, v. 28, n. 4, p. 1824, 2023. DOI: 10.3390/molecules28041824.

TODESCATO, A. P. *et al.* *In vitro* digestion of custard apple pulp: bioaccessibility of phenolic compounds, bioactive amines, and effect on antioxidant potential. **European Journal of Nutrition**, v. 65, n. 2, p. 69, 2026. DOI: 10.1007/s00394-026-03919-7.

TRESSERRA-RIMBAU, A. *et al.* Adopting a High-Polyphenolic Diet is associated with an Improved Glucose Profile: Prospective Analysis within the PREDIMED-Plus Trial. **Antioxidants**, v. 11, n. 2, p. 316, 2022. DOI: 10.3390/antiox11020316.

TUNGMUNNITHUN, D. *et al.* Effect of Traditional Cooking and *In Vitro* Gastrointestinal Digestion of the Ten Most Consumed Beans from the Fabaceae Family in Thailand on Their Phytochemicals, Antioxidant and Anti-Diabetic Potentials. **Plants**, v. 11, n. 1, p. 67, 2021. DOI: 10.3390/plants11010067.

ULLAH, A. *et al.* Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. **Molecules**, v. 25, n. 22, p. 5243, 2020. DOI: 10.3390/molecules25225243.

WANG, X. *et al.* Flavonoids and antioxidant activity of rare and endangered fern: *Isoetes sinensis*. **PLoS ONE**, v. 15, n. 5, p. e0232185, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0232185.

Acknowledgments: MED - Instituto Mediterrâneo para a Agricultura, Ambiente e Desenvolvimento & CHANGE - Instituto para as Alterações Globais e Sustentabilidade, Universidade de Évora, Évora, Portugal;