



BENEFÍCIOS DO CONSUMO DE FLAVONOIDES PARA A MICROBIOTA INTESTINAL: UMA REVISÃO

Benefits of flavonoids consumption for the gut microbiota: a review

Dandara Leal dos Santos Ribeiro*
Karina Zanoti Fonseca*

RESUMO

O objetivo desse trabalho foi avaliar os benefícios do consumo de flavonoides para a modulação da microbiota intestinal e a saúde humana através da ingestão de alimentos fontes. Buscaram-se artigos na base de dados do PubMed e na plataforma SciELO no período de 2007 a 2021 que contemplassem experiências da relação do consumo de flavonoides com a microbiota intestinal, realizando uma revisão de literatura. A microbiota intestinal desempenha importante papel no metabolismo humano através da sua ação enzimática sobre alimentos parcialmente degradados que geram resíduos não absorvíveis, transformando-os em compostos bioativos que podem ser benéficos ou tóxicos para a saúde dependendo do microbioma de cada indivíduo. Os flavonoides são importantes compostos da dieta que são metabolizados no cólon e podem atuar na melhora da barreira intestinal protegendo o organismo contra patógenos, bem como, contribuindo com a prevenção de doenças crônicas. Desta forma, o consumo de alimentos fontes de flavonoides pode modular positivamente a microbiota intestinal através dos seus metabólitos.

ABSTRACT


The objective of this study was to evaluate the mechanisms of action of flavonoids and their relevance to the modulation of the intestinal microbiota and human health through the ingestion of food sources. Articles were searched in PubMed and platform SciELO databases with publication date in the last 15 years that contemplated experiences on the relationship between flavonoid consumption and intestinal microbiota, performing a descriptive literature review. The intestinal microbiota plays an important role in human metabolism through its enzymatic action on partially degraded foods that generate non-absorbable residues, transforming them into bioactive compounds that can be beneficial or toxic to health depending on each individual's microbiome. Flavonoids are important dietary compounds that are metabolized in the colon and can act to improve the intestinal barrier, protecting the body against pathogens, as well as contributing to the prevention of chronic diseases. Thus, the consumption of food sources of flavonoids can modulate the intestinal microbiota through their metabolites.

Keywords: Flavonoid. Gut microbiota. Diet.

*Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

Avenida Carlos Amaral, 1015, Santo Antônio de Jesus – BA, 44574-490.

e-mail: dandaralealribeiro@gmail.com



Palavras-chave: Flavonoides. Microbiota intestinal. Dieta.


INTRODUÇÃO

Compreendendo que a microbiota intestinal dos seres humanos evoluiu com o passar dos anos, as descobertas sobre o seu potencial e influência na saúde como um todo se tornaram mais evidentes, elucidando que o intestino possui sinalizações bidirecionais neurais, hormonais e imunológicas com o cérebro, formando o eixo microbiota-intestino-cérebro, que é capaz de modular a sinalização do Sistema Nervoso Central (SNC) através da microbiota¹. Essa interação permite o envio de sinais cerebrais que repercutem na parte motora, sensorial e secretora, portanto, as mensagens enviadas influenciam na função cerebral². Nesse contexto, os componentes dietéticos podem ter sua atuação direta no cérebro e induzir modificações na composição da microbiota, que por sua vez influencia a produção de metabólitos das bactérias intestinais que podem afetar o funcionamento das atividades fisiológicas do ser humano¹.

Os compostos bioativos da dieta se destacam por estimularem o epitélio intestinal, o sistema nervoso entérico e o sistema imunológico e o SNC. Tais compostos quando metabolizados podem gerar efeitos benéficos no hospedeiro ou impactar a sua homeostase¹. Portanto, a manutenção adequada da microbiota intestinal pode se configurar como uma estratégia para o manejo de distúrbios neurológicos do SNC, doenças inflamatórias, doenças crônicas e outras desordens fisiológicas³.

Tendo em vista o que os estudos demonstraram em relação à potencialidade da microbiota intestinal e o benefício dos compostos bioativos para a metabolização pelas bactérias presentes no epitélio intestinal, os flavonoides podem exercer importante influência na modulação da microbiota, contribuindo com a saúde intestinal e humana. Assim, devido à influência do consumo alimentar na microbiota intestinal, a ingestão de flavonoides pode ser utilizada como uma potencial estratégia na manutenção da saúde, na prevenção e tratamento de doenças^{3,4}.

A microbiota desempenha importante papel na manutenção da saúde, com destaque especial à sua capacidade de ser colonizada por muitos microrganismos que desempenham uma relação simbiótica com o humano, ou seja, desenvolve uma relação benéfica para ambos. Além disso, ela pode formar uma camada protetora no epitélio intestinal capaz de impedir que microrganismos patogênicos invadam o intestino, colonizem e causem desequilíbrios, através da sua eficiência nutricional que os impede de competir com os microrganismos. Desta forma,



contribui com o processo digestivo e absorptivo de nutrientes derivados da dieta, sendo importante para o equilíbrio metabólico⁴.

Nessa perspectiva, os flavonoides podem contribuir para a manutenção da microbiota intestinal através da ingestão de alimentos fontes. Um estudo realizado sobre a estimativa do consumo de compostos fenólicos pela população brasileira apresentou que em relação aos flavonoides o consumo da população foi inferior ao da Espanha, França e do EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) e semelhante ao consumo dos Estados Unidos. Além disso, mostrou que os vegetais e frutas constituem fontes importantes desse composto fenólico e que menos de 10% da população brasileira consome o recomendado pela OMS (400 g de frutas e vegetais/dia), ou seja, a ingestão insuficiente desses alimentos pode ter contribuído com a baixa estimativa de ingestão dos compostos fenólicos⁵.

O objetivo desse trabalho foi avaliar os benefícios do consumo de flavonoides para a modulação da microbiota intestinal e a saúde humana através da ingestão de alimentos fontes.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura integrativa, sobre os benefícios do consumo de flavonoides para a microbiota intestinal. Foram realizadas pesquisas na base de dados eletrônicos do PubMed e na plataforma Scientific Electronic Library Online (SCIELO) a partir dos descritores digitados em português e inglês combinados aos operadores booleanos “AND” e “OR”: Os termos utilizados foram: “Flavonoides AND Microbiota intestinal” OR “Flavonoids AND Gut microbiota”, “Flavonoides AND dieta” OR “Flavonoids AND Diet”, “Microbiota intestinal” OR “Gut microbiota”, no período de 2007 a 2021. Excluíram-se os estudos que se distanciaram do tema norteador da pesquisa sobre os benefícios dos flavonoides para a microbiota intestinal ou que não foram disponibilizados na íntegra. Após a busca, cada trabalho encontrado foi lido aos pares para atestar sua adequação ao trabalho. Após a leitura e análise, os trabalhos foram agrupados em três seções: Microbiota intestinal: Conceitos e importância para a saúde, flavonoides, aspectos bioquímicos e mecanismos de ação e benefícios dos flavonoides para a saúde intestinal.

DESENVOLVIMENTO

Foram incluídos 15 trabalhos divulgados na íntegra, com abordagens de estudos e experiências da relação do consumo de flavonoides com a microbiota intestinal, contemplando os idiomas inglês, português e espanhol.

Microbiota intestinal: Conceitos e importância para a saúde

A microbiota intestinal é o termo designado para caracterizar a população microbiana existente no intestino dos seres humanos e dos animais, que inclui em sua comunidade os fungos, as bactérias, os vírus e os protistas. Ela é composta por trilhões de microrganismos de mais de 1.000 espécies bacterianas, que possuem milhares de codificações genéticas. A colonização da microbiota começa desde o período pós-uterino, se estendendo do parto à exposição humana ao ambiente, podendo modificar ao longo da vida⁶. Portanto, as primeiras fases de colonização são fundamentais para determinar a composição da microbiota, que é a chave para o desenvolvimento do sistema imunológico e da homeostase do indivíduo, assim uma desarmonização na microbiota pode causar disfunção imunológica⁴. A mudança da microbiota ao longo da vida pode variar de acordo com o estilo e hábitos de vida do indivíduo, com a composição da dieta, com fatores ambientais, faixa etária, processos inflamatórios, doenças e uso de antibióticos⁴.

O aleitamento materno exclusivo, o uso de fórmulas infantis e a introdução alimentar também influenciam na composição da microbiota e na sua diversidade, que com o crescimento desenvolvem a capacidade de metabolizar e digerir componentes complexos da dieta, adquirindo características da microbiota de um adulto⁶. A microbiota intestinal em sua maioria compreende dois filos dominantes de bactérias intestinais no indivíduo adulto: Bacteroidetes e Firmicutes. O restante compreende os filos Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria e Verrucomicrobia⁴.

Cada indivíduo possui um padrão único de cepas na microbiota intestinal, mas apesar desta singularidade, existe uma estrutura global que forma padrões que podem ser encontrados em muitos indivíduos diferentes, denominados de enterótipos. Esse termo sugere que o ecossistema intestinal humano é capaz de estabelecer estados de simbiose entre os diferentes microrganismos presentes na microbiota intestinal, provavelmente pelas conexões metabólicas, as quais estão interligadas no organismo. Nesse contexto, a dieta é um dos principais fatores condicionantes dos enterótipos em humanos⁶.

A microbiota desempenha importante papel no metabolismo humano, através da sua contribuição com enzimas não codificadas pelo organismo na metabolização de polissacarídeos, polifenóis e síntese de vitaminas⁷. Parte dos alimentos da dieta não são totalmente degradados pelo organismo e geram resíduos não absorvíveis que, no cólon,

conseguem ser metabolizados, como, por exemplo, as fibras dietéticas compostas por polissacarídeos.

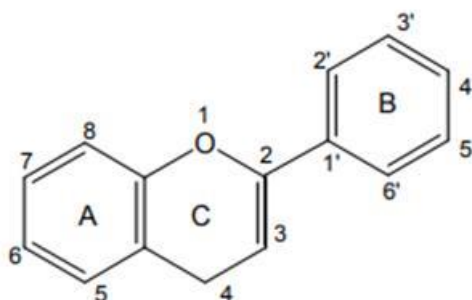
Os carboidratos complexos são os componentes que fazem parte do processo de fermentação intestinal mais comum, no qual são gerados os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, propionato e acetato. Esses produtos da fermentação servem de substrato energético para os enterócitos e todos os sistemas do organismo⁶. Os AGCC desempenham importantes funções na expressão genética, quimiotaxia, diferenciação e proliferação celular⁸. Além disso, a microbiota possui a capacidade de transformar os componentes da dieta em compostos bioativos que podem ser tóxicos ou possuir atividades biológicas importantes para a saúde, dependendo da composição microbiana do indivíduo⁶.

Desta forma, a microbiota possui a resiliência de coordenar e manter o equilíbrio da sua comunidade de microrganismos, através da sua proteção na mucosa intestinal contra patógenos, sendo capaz de moldar o sistema imunológico do indivíduo e colaborar com a inibição de processos inflamatórios, se tornando uma possibilidade terapêutica no tratamento e prevenção de doenças inflamatórias⁴.


Flavonoides: Aspectos bioquímicos e mecanismo de ação

Os flavonoides são compostos orgânicos heterocíclicos que estão presentes nas plantas e nos seus metabólitos secundários, constituindo um grupo de mais de 6.000 moléculas que participam dos processos bioquímicos e fisiológicos dessas plantas⁹. Esses compostos são substâncias fenólicas polihidroxiadas que possuem dois anéis aromáticos que conectam-se através de um anel pirano (figura 1)³.

Figura 1- Estrutura química dos flavonoides



Fonte: Huber LS¹⁰.



Os compostos fenólicos podem ser classificados de acordo com a estrutura do anel C3, tendo em vista que as substâncias fenólicas formam uma estrutura básica chamada C6-C3-C6 (quinze átomos de carbono) que une os dois anéis benzênicos. Desta forma, a estrutura básica pode permitir diversas modificações químicas e substituições moleculares, que modulam as características destes compostos, assim como a sua atividade biológica¹⁰.


Esses compostos são contemplados em seis subgrupos: as flavonas (luteolina), os flavonóis (quercetina, miricetina), as flavononas (naringenina), as catequinas (epicatequina, galocatequina), as isoflavonas (genisteína) e as antocianinas (cianina)^{3 9}.

Essas substâncias podem ser sintetizadas por diversas rotas metabólicas que configuram uma heterogeneidade desses compostos, mas a principal rota de biossíntese nas plantas é a via do ácido chiquímico e ácido acético a partir da enzima fenilalanina amônia liase (PAL), que é ativada pela luz, por infecções nas plantas ou diminuição dos nutrientes. Todos os flavonoides são formados através da chalcona, produto da hidrólise e condensação do ácido cinâmico³.

Os flavonoides podem participar de vários processos enzimáticos e biológicos em humanos, através da sua capacidade antioxidante, que é a função mais estudada pelos pesquisadores por mostrarem um potencial próprio em estabelecer um equilíbrio redox nas células. Esse mecanismo auxilia na eliminação das espécies reativas de oxigênio (EROS), provenientes dos radicais livres que o organismo produz em situações de estresse metabólico como forma de proteção. A capacidade antioxidante é diretamente proporcional ao conteúdo fenólico dos flavonoides. Além disso, podem apresentar atividade antitrombótica, antifúngica, antiviral e antibacteriana⁹.

Para melhor compreender as suas funções fisiológicas no organismo é preciso contemplar o processo de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos flavonoides. No epitélio intestinal, os metabólitos gerados da primeira fase do metabolismo são transportados para o fígado através da veia porta, no qual passam pela fase metabólica um e dois que os tornam moléculas mais polares capazes de mediar os efeitos biológicos em todos os tecidos. A excreção dos flavonoides ocorre através dos rins, intestino e bile, sendo que nesta última forma de excreção eles podem sofrer ações enzimáticas microbianas do duodeno e serem reabsorvidos pelo organismo por meio da circulação entero-hepática¹¹.

Alguns componentes dietéticos que não são digeridos e absorvidos no trato gastrointestinal superior interagem com a microbiota intestinal, podendo alterar a sua composição e produção de metabólitos. Além disso, esses componentes fomentam a proliferação de microrganismos



da microbiota e a sua biodisponibilidade é alterada por ela. Assim, ela promove a catabolização dos componentes indigeríveis através das vias sacarolítica e proteolítica, porém mudanças nos substratos disponíveis nos indivíduos e na sua capacidade absorptiva afetam o processo fermentativo¹².


Entretanto, alguns componentes como os polifenóis e polissacarídeos não amiláceos não podem ser digeridos pelo trato gastrointestinal devido a incapacidade do sistema digestivo humano processar esses componentes. Assim, tudo vai depender da biotransformação através das bactérias intestinais por meio de ações enzimáticas¹².

A compreensão sobre a interação bidirecional dos polifenóis com a microbiota intestinal e as suas espécies bacterianas possibilita explicar os mecanismos de ação dos flavonoides sob as alterações na composição microbiana intestinal e suas repercussões na saúde do indivíduo¹².

O consumo de alimentos ricos em proantocianidinas e quercetina, demonstrou atuarem na prevenção de algumas doenças crônicas como a obesidade, doenças inflamatórias intestinais e resistência insulínica associado com o aumento significativo da bactéria intestinal *Akkermansia muciniphila* na microbiota. Esta bactéria benéfica está envolvida nos processos de degradação da mucina, contribuindo com a redução de endotoxemia, inflamação tecidual, glicose, metabolismo lipídico, melhorando a função da barreira intestinal¹².

Nesse contexto, os polifenóis desenvolvem efeitos prebióticos devido às suas atividades antimicrobianas que interferem no crescimento e proliferação das bactérias presentes no intestino. Estes compostos interagem com as proteínas bacterianas e toda sua estrutura celular, causando-lhes danificações no citoplasma que inibem o seu metabolismo energético. Tais efeitos destes compostos para a microbiota intestinal dependem das suas especificidades estruturais e da suscetibilidade de microrganismos¹².

A maioria dos polifenóis, especialmente os flavonoides estão presentes nos alimentos sob a forma de glicosídeos, que é um conjugado de açúcares como glicose, galactose, ramnose e rutinose. Este conjugado precisa ser convertido em agliconas para se tornarem absorvíveis pelo organismo, após sofrem hidrólise pela microbiota intestinal⁷. Em seguida as agliconas se transformam em monômeros que serão degradados pela microbiota através da desidroxilação, descarboxilação e rompimento do anel, gerando novos compostos fenólicos bioativos, como os ácidos hidroxifenilacéticos e ácidos hidroxifenilpropiônicos⁷.



Compreende-se que o metabolismo dos compostos necessita de interações e envolvimento importantes dos microrganismos intestinais. Nesse sentido, a microbiota degrada os compostos por meio de três principais vias catabólicas: hidrólise, clivagem e redução (dihidroxilação e redução da ligação dupla). Os catabólitos bioativos gerados estimulam enzimas que auxiliam no processo de desintoxicação e desenvolvem atividade antibacteriana contra espécies Gram-negativas¹².


Benefícios dos flavonoides para a saúde intestinal

Os flavonoides provenientes da dieta são metabolizados pelo intestino dos indivíduos, desta forma quando atingem a parte do cólon interagem com a microbiota intestinal, gerando metabólitos que podem modular a microbiota devido à sua inibição no desenvolvimento de microrganismos patogênicos e aumento da população de microrganismos benéficos como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, os quais são importantes na homeostase intestinal, influenciando na melhor absorção de nutrientes¹³.

A biodisponibilidade dos flavonoides é determinante para que se alcance os seus efeitos biológicos em humanos e a sua bioatividade varia entre os indivíduos. A sua diversidade e complexidade nas subclassificações estruturais, permite que os componentes atuem de forma diferenciada nas atividades biológicas do organismo¹¹. Após serem ingeridos e metabolizados, o microbioma intestinal exerce um papel chave na catabolização dos flavonoides não absorvíveis, transformando-os em moléculas menores capazes de se tornarem biodisponíveis por meio de hidrólise e fermentação¹¹.

Nesse contexto, os flavonoides podem atuar na melhora da barreira intestinal ao inibir a sinalização da inflamação; ao reduzir o estresse oxidativo pela desregulação do fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NADPH); ao regular de forma positiva o hormônio intestinal peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-2) que desempenha importante papel na permeabilidade intestinal melhorando a função da barreira. Além disso, esses compostos auxiliam na preservação da estrutura celular da barreira intestinal, protegendo o organismo contra microrganismos potencialmente patogênicos¹³.

A extensa variabilidade e capacidade enzimática da microbiota intestinal em catalisar várias reações orgânicas e modificar os compostos dietéticos, possibilita que haja a produção de diversos catabólitos oriundos dos polifenóis da dieta. Porém, os efeitos benéficos dos flavonoides não são completamente alcançados quando a microbiota intestinal não possui



espécies capazes de metabolizar esses compostos¹⁴. Portanto, existe uma possível relação bidirecional sobre a ingestão de alimentos fontes de flavonoides ser capaz de modular a composição da microbiota intestinal, assim como a microbiota pode influenciar no metabolismo dos flavonoides, melhorando a sua biodisponibilidade e bioatividade¹¹.

Alguns flavonoides possuem atividade intestinal específica que pode contribuir para a prevenção de doenças do sistema nervoso central (como o Alzheimer), como as antocianinas que são pigmentos polifenólicos presentes em alguns alimentos como uva, ameixas pretas, mirtilos, arroz vermelho, dentre outros. Esses pigmentos são responsáveis pela coloração dos alimentos fontes, auxiliando nas diversas funções metabólicas no organismo⁸.

Esse flavonoide pode ter sua atividade alterada quando sofre influências de temperatura, pH, oxidação e enzimólise, sendo mais estável em condições ácidas. Estabeleceu-se que as antocianinas fortalecem a barreira celular intestinal, para que ocorra a seleção de moléculas para o espaço intercelular. Elas são capazes de impedir a digestão do amido através da inibição da enzima alfa-amilase, assim, o amido não será digerido, sendo encaminhado para o cólon para ser substrato energético das bactérias intestinais probióticas, como os lactobacilos e bifidobactérias, que contribuem com a saúde do organismo. As antocianinas podem ainda auxiliar na prevenção das vias inflamatórias⁸.

Outro flavonoide com ação intestinal é a isoflavona, que representa o grupo de fitoestrógenos mais estudado devido aos seus benefícios para a saúde, estando presente em mais de 300 tipos de plantas, principalmente em raízes e sementes, como a soja¹⁵. As isoflavonas sofrem metabolização no cólon por enzimas da microbiota intestinal, transformando-as em compostos mais bioativos, como o equol que é sintetizado a partir da daidzeína e possui atividade estrogênica e antioxidante¹⁵.

Além da atividade estrogênica, o equol apresenta atividades antiandrogênicas, visto que este pode se ligar a 5 alfa-dihidrotestosterona e inibir a ligação desta molécula com seus receptores, alterando a cascata hormonal¹⁵. A microbiota intestinal é responsável pelo metabolismo desse composto que apresenta diversos benefícios para a saúde humana através do consumo dos alimentos fontes como a soja, porém cada indivíduo possui a sua especificidade e nem todos são capazes de produzir os mesmos compostos para obter os benefícios, devido à diversidade na produção de metabólitos finais. Indivíduos que possuem microrganismos capazes de sintetizar equol na sua microbiota podem obter o máximo de benefício ao ingerir as isoflavonas¹⁵.


CONCLUSÃO

O consumo de flavonoides através de alimentos fontes como as frutas e hortaliças é capaz de reduzir os riscos de desenvolvimento de doenças crônicas através das suas ações anti-inflamatórias que fortalecem o sistema imunológico, bem como, modular e proteger a microbiota intestinal dos indivíduos tornando-a mais saudável por meio da ação das bactérias intestinais. Assim, para obter o maior aproveitamento do seu consumo os indivíduos precisam ter uma capacidade digestiva e metabólica adequada, que é potencializada pela modulação intestinal. Esta pesquisa possibilitou uma melhor compreensão a respeito da influência da dieta com a produção de metabólitos intestinais, ao contemplar a importância da microbiota intestinal na prevenção de doenças crônicas.

Nesse contexto, ampliar as discussões e pesquisas acerca deste tema possibilita o acesso a informações e conhecimento dos alimentos fontes de flavonoides, ao permitir a autonomia das escolhas alimentares mais saudáveis que irão reverberar positivamente na promoção e manutenção da saúde humana. Desta forma, poderá ocorrer o aumento do consumo de alimentos fontes de flavonoides e, conseqüentemente, benefícios à saúde através da modulação da microbiota intestinal, que é impactada por suas propriedades biológicas e terapêuticas. Assim, a alimentação poderá prevenir ou diminuir os riscos para o desenvolvimento de doenças crônicas e contribuir para a saúde.

REFERÊNCIAS

1. Marques TM, Cryan JF, Shanahan F, Fitzgerald GF, Ross RP, Dinan TG, Stanton C. Gut microbiota modulation and implications for host health: dietary strategies to influence the gut-brain axis. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. Elsevier. 2013.
2. Salomão JO, Siqueira VS, Cabral ID, Acosta RJLT, Matos GX, Lopes AE, Filho AXC, Silva MM. Influência da microbiota intestinal e nutrição sobre a depressão em mulheres: Uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021; 4(2):5622-5638.
3. Silva AD, Kowalski L, Pagno AR, Piana M. Atividade antimicrobiana de flavonoides: Uma revisão de literatura. *Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas*. 2020; 4(1):51-65.

- 
4. Geremia DAA, Peixe JB, Barreto BSP, Frohlich F, Tossatti IPB, Sene MRI, Meier LFS, Feitosa IB. O papel do intestino na homeostase imunológica. *Brazilian Journal of Development*. 2021; 7(6):55181-55191.
 5. Corrêa VG, Tureck C, Locateli G, Peralta RM, Koehnlein EA. Estimate of consumption of phenolic compounds by Brazilian population. *Rev. Nutr.* 2015; 28(2):185-196.
 6. Álvarez J, Real JMF, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, PIPAON MS, Sanz Y. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*, Espanha: Elsevier. 2021; 44, ed.7, 519-535.
 7. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur. j. nutr.* Reino Unido: Springer. 2018; 57:1-24.
 8. Khan MS, Ikram M, Park JS, Park TJ, Kim MO. Gut microbiota, its role in induction of Alzheimer's disease pathology, and possible therapeutic interventions: special focus on anthocyanins. *Cells Journal*, Reino Unido. 2020; 9(853).
 9. Pacheco F, Peraza M, Pinto I. Flavonoides: micronutrientes con amplia actividad biológica. *Revista de la Facultad de Medicina, Venezuela*. 2021; 44(1).
 10. Huber LS. Flavonoides: identificação de fontes brasileiras e investigação dos fatores responsáveis pelas variações na composição [tese] São Paulo: Universidade Estadual de Campinas; 2007.
 11. Cassidy A, Minihane AM. The role of metabolism (and the microbiome) in defining the clinical efficacy of dietary flavonoids. *Am. j. clin. nutr.* Reino Unido. 2017; 105:10-22.
 12. Gong L, Wen T, Wang J. Role of microbiome in mediating health effects of dietary components. *J. agric. Food chem.* 2020; 68:12820-12835.
 13. Pei R, Liu X, Bolling B. Flavonoids and gut health. *Current Opinion in Biotechnology*, Estados Unidos: Elsevier. 2020; 61:153-159.
 14. Murota K, Nakamura Y, Uehara M. Flavonoid metabolism: the interaction of metabolites and gut microbiota. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, Japão. 2018; 82(4):600.
 15. Iglesias LV. Metabolismo de isoflavonas y formación de equol por bacterias del tracto gastrointestinal humano [tese]. Espanha: Universidad de Oviedo; 2020.