



Universidade Federal
de Ouro Preto

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO

ESCOLA DE NUTRIÇÃO



Izabela Bittencourt Miranda

**EFEITOS DAS ANTOCIANINAS NAS
DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS**

Ouro Preto – MG

2019

Izabela Bittencourt Miranda

**EFEITOS DAS ANTOCIANINAS NAS
DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Nutrição, da Escola de Nutrição, da Universidade Federal de Ouro Preto, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a. Adriana
Cândida da Silva

Ouro Preto – MG

2019

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

M672e Miranda, Izabela Bittencourt .
Efeitos das antocianinas nas doenças crônicas não transmissíveis .
[manuscrito] / Izabela Bittencourt Miranda. Adriana Cândida da Silva. -
2019.
39 f.: il.: tab.. + Fluxograma .

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Cândida da Silva.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola
de Nutrição. Graduação em Nutrição .

1. Antioxidantes. 2. Estresse Oxidativo. 3. Doenças Crônicas. 4.
Polifenóis. 5. Flavonoides. I. Silva, Adriana Cândida da. II. Silva, Adriana
Cândida da . III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 612.3

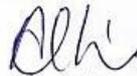
Bibliotecário(a) Responsável: Sônia Marcelino - CRB/2247

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado:

"Efeitos da antocianina em doenças crônicas não transmissíveis".

Aos dezenove dias do mês de dezembro de 2019, na Sala de Reuniões da Escola de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto, reuniu-se a Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso da estudante **Izabela Bittencourt Miranda** orientada pela Profª. Adriana Cândida da Silva. A defesa iniciou-se pela apresentação oral feita pela estudante, seguida da arguição pelos membros da banca. Ao final, os membros da banca examinadora reuniram-se e decidiram por aprovada a estudante.

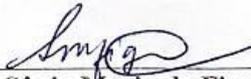
Membros da Banca Examinadora:



Profª. Adriana Cândida da Silva
Presidente (DENCS/ENUT/UFOP)



Profª. Nara Nunes Lage
Examinadora (DENCS/ENUT/UFOP)



Profª. Sônia Maria de Figueiredo
Examinadora (DEALI/ENUT/UFOP)



DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho, primeiramente, aos meus pais, pois sem eles nada disso seria possível. À todos que me apoiaram e me ajudaram, de alguma forma, a chegar até aqui. À minha orientadora por toda dedicação e apoio. Também a todos os professores que me incentivaram ao longo do curso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, que mesmo com muita dificuldade, puderam me proporcionar a oportunidade de estudar o que sempre sonhei, me ajudando nos momentos mais difíceis dessa trajetória.

À minha avó Marice, que mesmo de longe, nunca faltou com seu apoio.

À minha Madrinha Maria Tereza, pelo apoio, carinho e ajuda em todos os momentos que precisei.

À minha segunda família que fiz em Ouro Preto, as minhas amigas da Fruto Proibido (Kênia, Kelly, Isabela, Lorrane, Lucimeire e Júlia), por terem me ajudado com o companheirismo e conselhos, tornando essa caminhada muito mais divertida e prazerosa.

Aos amigos que fiz no curso (João, Luiza, Camila, Virgínia, Lara, Karina, Micael), que tornaram os dias muito melhores durante essa trajetória e me ajudaram sempre que precisei.

À professora Simone por ter me proporcionado a participar do projeto de extensão de Manipuladores de Alimentos, do qual amei fazer parte.

À professora Tereza e Cláudia, que sempre me ofereceram conselhos, tentando me ajudar da melhor forma possível.

À minha orientadora Adriana, por ter me acolhido e me ajudado no momento que mais precisei, me acompanhando com muita persistência e dedicação ao longo da construção deste Trabalho de Conclusão de Curso.

Meus sinceros agradecimentos!

RESUMO

Introdução: Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) são caracterizadas por distúrbios metabólicos no organismo que provocam alterações fisiológicas devido à múltiplos fatores, dentre eles o estresse oxidativo (EO), ativando biomarcadores individuais de inflamação. As antocianinas possuem efeitos benéficos contra condições inflamatórias e oxidativas por possuírem atividades antioxidantes, aliviando o EO, modulando o metabolismo lipídico e contribuindo na melhora da obesidade. **Objetivo:** Este estudo visou aprofundar as pesquisas sobre as antocianinas e sua ação anti-inflamatória e antioxidante sobre as DCNT. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura científica. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados LILACS e PubMed (interface utilizada pela biblioteca nacional de medicina americana para acessar a base de dados MEDLINE). Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: idiomas inglês, artigos originais e disponíveis na íntegra. Além disso, os artigos selecionados deveriam adequar-se ao tema do estudo e compreender o período de publicação de 2014 a 2019. **Resultados:** Foram utilizados 15 artigos para a revisão, e dentre estes observou-se que a grande maioria foi realizado na China e com experimentos *in vitro*. Ademais, os principais achados revelaram que as antocianinas desempenham um impacto satisfatório na redução dos riscos para DCNT por serem capaz, principalmente, de inibir a ativação de vias pró-inflamatórias. **Conclusão:** Por meio da literatura consultada, foi verificado que os estudos apontam vantagens no consumo diário de antocianinas, o qual resulta na prevenção e na melhora da sintomatologia de doenças crônicas. Porém, maiores investimentos em estudos com metodologias padronizadas e que analisem o real potencial e benefícios desse grupo de flavonoides são necessários.

Palavras-chave: Antioxidantes; Estresse Oxidativo; Doenças Crônicas; Polifenóis; Antocianinas; Flavonoides.

ABSTRACT

Introduction: Noncommunicable Diseases (NCDs) are characterized by metabolic disorders in the body that cause physiological changes due to multiple factors, including oxidative stress (EO), activating individual biomarkers of inflammation. Anthocyanins have beneficial effects against inflammatory and oxidative conditions, as they have antioxidant activities, relieving EO, modulating lipid metabolism and contributing to the improvement of obesity. **Objective:** This study is aimed to deepen research on anthocyanins and their antioxidant and anti-inflammatory action, on NCDs. **Methods:** An integrative review of the scientific literature was carried out. The bibliographic search was carried out in the MEDLINE, LILACS and PubMed databases. The inclusion criteria for the selection of articles were: English languages, original articles and available in full text articles. In addition, the selected articles should conform to the study theme and comprehend a publication period from 2014 to 2019. **Results:** 15 articles were used for the review, and among these it was observed that the vast majority were carried out in vitro. In addition, the main findings revealed that anthocyanins have a satisfactory impact in reducing the risks for CNCDs, as they are mainly able to inhibit the activation of pro-inflammatory pathways. **Conclusion:** Through the consulted literature, it was verified that the studies indicate advantages in the daily consumption of anthocyanins, resulting in the prevention and improvement of the symptoms of chronic diseases. However, greater investments in studies with standardized methodologies that analyze the real potential and benefits of this group of flavonoids are necessary.

Keywords: Antioxidants; Oxidative Stress; Chronic Diseases; Polyphenols; Anthocyanins; Flavonoids.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Seleção dos artigos nas bases de dados.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Síntese dos principais resultados dos estudos sobre antocianinas e doenças crônicas não transmissíveis.

LISTA DE ABREVIATURAS

DCNT - Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DCV – Doença Cardiovascular

DHGNA - Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

DII – Doenças Inflamatórias Intestinais

DM – Diabetes Mellitus

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

EN - Estado Nutricional

EO – Estresse Oxidativo

ERN – Espécie Reativa de Nitrogênio

ERO – Espécie Reativa de Oxigênio

TNF- α – Fatores de Necrose Tumoral Alfa

IL – Interleucina

NF-Kb – Fator de Transcrição Kappa B

OMS – Organização Mundial de Saúde

ON – Óxido Nítrico

PCR – Proteína C Reativa

PCR-US – Proteína C Reativa Ultra Sensível

SOD – Superóxido Dismutase

TNFR-1 – Receptor 1 do Fator de Necrose Tumoral

VIGITEL - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 JUSTIFICATIVA	18
3 OBJETIVO	19
4 METODOLOGIA	20
4.1 Desenho da revisão	20
4.2 Critérios de inclusão e exclusão	20
4.3 Coleta dos dados	20
4.4 Análises dos dados	22
5 RESULTADOS	22
6 DISCUSSÃO	28
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
REFERÊNCIAS	32

1. INTRODUÇÃO

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) são definidas como doenças que não podem ser transmitidas de pessoa para pessoa e que, geralmente, são de longa duração e possuem uma progressão lenta, consideradas como um dos maiores problemas de saúde pública atualmente. São caracterizadas por um conjunto de fatores biológicos, socioculturais e/ou comportamentais (BRASIL, 2018). As DCNT incluem doenças cardiovasculares (DCV), o diabetes *mellitus* (DM), o câncer e as doenças respiratórias crônicas, sendo essas responsáveis por 63% das mortes globais (MALTA et al, 2019).

Nesse sentido, compreendem as principais causas dessas doenças consumo em excesso de bebidas alcoólicas, tabagismo, alimentação inadequada e inatividade física (ASENCIO, 2017). E se não acompanhadas apropriadamente, as DCNT podem provocar uma piora na saúde da pessoa e causar incapacidade física e até a morte. Para que o seu tratamento seja efetivo, é necessário assistência médica, autocuidado e atenção familiar, assim como o bem-estar físico e psicológico do indivíduo (VASCONCELOS, 2016).

De acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), as DCNT causaram cerca de 57 milhões (71%) de mortes no mundo em 2016. No Brasil, foram responsáveis por 74% do total de mortes nesse mesmo ano, sendo a mais impactante as DCV (28%), seguida das neoplasias (18%), doenças respiratórias (6%) e DM (5%) (WHO, 2018).

Segundo a pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção Para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), foi verificado um aumento da prevalência de excesso de peso na população brasileira, estando 55,7% dos indivíduos nessa condição, sendo 19,8% com obesidade, 7,7% de diabéticos e 24,7% com hipertensão arterial no ano de 2018 (BRASIL, 2018). O estado nutricional (EN) inadequado é um dos principais fatores que propicia o desenvolvimento de DCNT.

Nesse sentido, a inflamação crônica, estado fundamental para o desenvolvimento de uma variedade de doenças, e em condições distintas,

está associada a formação em excesso de radicais livres, que resulta em estresse oxidativo (EO) no organismo (CHAVES, 2017). Embora os sinais e sintomas clínicos sejam diferentes em cada organismo, muitos dos processos, das células e das moléculas envolvidas na resposta inflamatória são notavelmente semelhantes e, em geral, ocorrem por um aumento do número de leucócitos e concentrações crescentes de citocinas e quimiocinas. Tais moléculas estão envolvidas no desencadeamento da resposta imune e são tidas como pró-inflamatórias, ativando biomarcadores individuais de inflamação no organismo (CASSIDY et al, 2015). As principais citocinas pró-inflamatórias estudadas nesse trabalho foram as interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C reativa (PCR).

A família da IL-1 consiste em 11 proteínas, sendo sete delas pró-inflamatórias (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β e IL-36 γ), três receptores antagonistas anti-inflamatórios (IL-1R α , IL-36R α e IL-38) e uma citocina anti-inflamatória (IL-37). Essas citocinas executam sua ação via receptores de sinalizadores de IL-1 (IL-1R), sendo importante na imunidade e inflamação inata, exercendo efeitos na resposta inflamatória (JAMILLOUX et al, 2018).

A IL-6 é uma citocina que desempenha um papel de defesa importante. Quando infecções ou lesões teciduais ocorrem, a IL-6 é produzida por monócitos e macrófagos contribuindo para a remoção de agentes infecciosos do organismo, além de participar da restauração de tecidos danificados por meio da ativação da resposta imune, hepatológica e de fase aguda. Depois de um estresse no organismo, a geração de IL-6 é cessada, porém, quando ocorre a produção excessiva, persistente ou descontrolada de IL-6, esta desempenha um papel patológico no desenvolvimento de várias doenças inflamatórias e cânceres (TANAKA et al, 2016).

Já o fator de necrose tumoral (TNF) contém 19 ligantes e 29 receptores que desempenham papel altamente diversificado no corpo, exibindo atividades pró-inflamatórias em parte pela ativação do fator de transcrição kappa B (NF-Kb). O TNF- α faz parte da família TNF e é uma

citocina que abrange muitos processos inflamatórios e autoimunes, envolvendo apoptose, diferenciação e recrutamento celular que, juntamente com o receptor um do fator de necrose tumoral (TNFR-1), ativa células imunológicas para propagar a inflamação (AKASH, 2018).

Por fim, a PCR é uma proteína secretada pelos hepatócitos durante uma inflamação em resposta às citocinas pró-inflamatórias e a sinais endógenos de imunidade inata ou dano tecidual. A PCR é facilmente medida através de uma amostra de sangue e pode ser obtida em sua forma ultrasensível (PCR-US), sendo considerada um biomarcador de inflamação em geral ou de doenças crônicas (ORSOLINI et al, 2018).

Evidências científicas indicam que o EO está diretamente relacionado com o processo inflamatório do organismo, resultando no aparecimento e desenvolvimento de DCNT, como DCV, artrite reumatoide, aterosclerose, além de doenças degenerativas, como Alzheimer e Parkinson (OJEDA ARREDONDO et al, 2016).

O EO no organismo é definido como um distúrbio prejudicial às células devido à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO) e espécies reativas de nitrogênio - ERN (DANEN et al, 2018). Os radicais livres são átomos ou moléculas que contêm um ou mais elétrons na camada de valência não emparelhados no orbital externo, tornando-o instável, podendo aceitar ou doar elétrons para outras moléculas. Os radicais derivados do oxigênio são denominados ERO e os derivados do óxido nítrico (ON) são chamados de ERN (SANTO et al, 2016).

As ERO podem ser produzidas por mitocôndrias, retículo endoplasmático, peroxissomos, neutrófilos e macrófagos, que desempenham um papel fisiológico em muitos processos celulares como: transdução de sinal envolvida no crescimento e na diferenciação celular; *burst* (liberação rápida) de ERO em fagócitos e resposta imunológica envolvendo linfócitos T; sinalização celular para mudanças de concentrações de oxigênio; adesão celular; e apoptose. Assim, as ERO podem estar envolvidas no envelhecimento e em processos patológicos como supracitado (OLIVEIRA, 2016).

Já o ON funciona como uma molécula sinalizadora em muitos processos fisiológicos, como relaxamento do músculo liso, vasodilatação, regulação da pressão sanguínea, neurotransmissão em áreas cerebrais que acometem a cognição, além de agir sob os mecanismos de defesa e regulação imunológica. O peroxinitrito é a forma reativa do nitrogênio, tóxica para as células, que causa alterações no ácido desoxirribonucleico (DNA), resultando em uma vasta gama de doenças (SANTO et al, 2016).

Diante disso, os antioxidantes são fundamentais para o organismo, uma vez que representam compostos capazes de eliminar radicais livres e formar novos radicais estáveis de ligação intramolecular de hidrogênio. O organismo possui naturalmente um sistema de proteção contra qualquer efeito nocivo dos radicais livres, os chamados antioxidantes enzimáticos, como o superóxido dismutase (SOD). Para tanto, antioxidantes são definidos como substâncias que atrasam, previnem ou removem danos oxidativos do organismo, eliminando diretamente as ERO ou agindo na inibição da produção destes componentes (POOJA, 2014).

Blomhoff (2005) definiu como antioxidante o composto ativo redox que limita o EO na reação não enzimática com um oxidante reativo. Já Khlebnikov et al (2007) também define como qualquer substância que atue indiretamente para regular as defesas antioxidantes do metabolismo. Por fim, Pamplona e Costantini (2011) definem como qualquer mecanismo, estrutura e/ou substância que impeça, remova e proteja o organismo contra modificações de uma molécula alvo por oxidação química não enzimática.

Naturalmente, os antioxidantes protegem os tecidos corpóreos dos danos causados pelos oxidantes produzidos pelo metabolismo ou de acordo com alguma resposta inflamatória. Ainda, são constituídos por ácidos-graxos poli-insaturados de cadeia longa, substâncias hidrossolúveis e enzimas obtidos, principalmente, de forma exógena, pelos alimentos fonte de nutrientes como vitaminas C e E, betacaroteno, zinco, selênio e cobre (CARNIB et al, 2014).

O tocoferol, popularmente conhecido como vitamina E, é um antioxidante que está presente naturalmente em alimentos de origem vegetal, assim como óleo de germe de trigo, vegetais verde escuros, nozes e

óleos vegetais, além também de estar presente na gema do ovo e fígado. Já o betacaroteno são corantes naturais que estão presentes em alimentos laranjas, vermelhos ou amarelos, como cenoura, batata doce, abóbora, pêsego, melão. Ademais, frutas, hortaliças, café, chás, chocolates, vinhos e sucos de uva têm como principal fonte os flavonoides, que fazem parte de um grande grupo de polifenóis que também apresentam importante função antioxidante (CONCEIÇÃO, 2017).

Tais polifenóis podem ser classificados em flavonoides e categorizados como um grupo de moléculas que possuem pluralidade de compostos fenólicos presentes entre os metabólitos secundários de plantas e subdivididos em flavonas, flavanonas, flavonóis, antocianinas, isoflavonas e flavan-3-ol. Também possuem expressivas funções farmacológicas, assim como propriedades antitumorais, antivirais, antioxidante, anti-inflamatória, dentre outras (SANTOS, 2017).

Os flavonoides alteram as ERO e a expressão gênica por meio de cascatas de sinalização intracelular, tendo, por exemplo, a capacidade de reduzir o NF-Kb ou aumentar o fator nuclear eritroide 2 (Nfr2), estimulando mecanismos antioxidantes e de desintoxicação (BOHN, 2014). Quando consumidos na dieta, podem aumentar a lipólise e diminuir a lipogênese melhorando a resistência ao aumento de peso, além de ter efeito protetor contra DCV (MATEUS, 2018).

De acordo com Corrêa et al (2015), a ingestão estimada de compostos fenólicos totais pela população brasileira foi muito menor comparada a outros países como Espanha e França, sendo que esse fato pode ser atribuído ao baixo consumo de alimentos do grupo de frutas e legumes. Os alimentos fontes de compostos fenólicos mais consumidos pela população brasileira são café, feijão, milho e arroz.

A liberação dos compostos fenólicos a partir da matriz alimentar (especialmente em alimentos sólidos) é um grande fator determinante para sua biodisponibilidade, sendo necessário passar pelo processo de digestão para serem transformados em compostos antioxidantes no corpo (RIBEIRO et al, 2016). Ao longo do trato gastrointestinal há transformações dos alimentos que, como consequência, podem aumentar, diminuir ou não afetar

a atividade antioxidante dos flavonoides. Portanto, a biodisponibilidade de um alimento caracteriza-se pela fração absorvida de um composto concentrada no nível plasmático celular e que exercerá funções fisiológicas. Um fator que influencia na absorção dos compostos fenólicos é a interação destes com outros componentes alimentares, podendo aumentar ou impedir sua metabolização.

As interações nutricionais entre compostos fenólicos podem agir como potenciadoras, aditivas, inibitórias ou sinérgicas. Por exemplo, a combinação dos antioxidantes, como tocoferol, vitamina C, catequinas, malvidina-3-glicosídeo e polifenóis, podem mostrar atividades antioxidantes diferentes da esperada pela somatória dos seus efeitos individuais (HUANG et al, 2014).

Com destaque, as antocianinas, encontradas principalmente em uva, framboesa, açaí e ameixa, são pigmentos pertencentes ao grupo dos flavonoides, os quais caracterizam a coloração rosa, azul, roxa e vermelha destes alimentos, e são conhecidas pela função antioxidante, anti-inflamatória e antiproliferativa. Ademais, são encontradas como glicosídeos nos alimentos na forma de seis agliconas: cianidina (Gyglc), delphinidina (Dp3glc), pelargonidina (Pg3glc), peonidina (Pn3glc), malvidina (Mv3glc) e petunidina (Pt3glc) (COSTA, 2017).

Estudos indicam que o consumo de antocianinas promove saúde, previne doenças e seus efeitos são benéficos inclusive em várias doenças crônicas (LI et al, 2017; PUTTA et al, 2017; WALLACE, 2015). Algumas frutas silvestres, as *berries*, como mirtilo, amora preta e framboesa vermelha, podem prover, em 100 g, cerca de 500 mg de polifenóis e 200 mg de antocianinas. Frutas cultivadas no Brasil, como amora silvestre, amora preta, jaboticaba, açaí, cereja e grumixama (cultivada na Amazônia), podem fornecer cerca de 32 a 260 mg de antocianinas por porção de 100 g de alimento (COSTA, 2017).

As antocianinas não atuam apenas nas atividades eliminadoras de radicais livres, mas também na capacidade de modular proteínas de sinalização específicas envolvidas nas respostas adaptativas antioxidantes, tornando as células mais resistentes à ação tóxica de estímulos externos (FERRARI, 2016). Ainda, a biodisponibilidade das antocianinas depende de

sua estrutura química, sendo que a cianidina-3glicosídeo demonstrou ter uma maior absorção no organismo (WALLACE, 2015).

Portanto, este estudo se propôs a produzir uma revisão integrativa com o intuito de melhor compreender os efeitos metabólicos benéficos das antocianinas, importante antioxidante que atua como um auxílio no tratamento e na prevenção de DCNT.

2. JUSTIFICATIVA

As antocianinas têm despertado interesse recente de pesquisadores devido aos seus efeitos preventivos e/ou terapêuticos na saúde humana. Postula-se que um grande consumo de antocianinas e/ou de alimentos fontes exercem benefícios à saúde, incluindo, entre outros, proteção cardiovascular e neural; propriedades antidiabéticas e antiobesogênicas; efeitos anti-inflamatórios; e pode ser utilizada como um dos contribuintes para prevenção de câncer (WALLACE, 2015). Nesse sentido, justifica-se aprofundar as pesquisas sobre esse composto a fim de se obter um maior conhecimento dos efeitos provenientes das antocianinas que possam contribuir na melhora das condições de saúde da população.

3. OBJETIVO

Analisar os benefícios das antocianinas considerando seu efeito antioxidante como um auxílio no tratamento das DCNT por meio de uma revisão integrativa.

4. MÉTODOS

4.1 Desenho da revisão

Para atingir o objetivo proposto, foi realizada uma revisão integrativa da literatura científica, sendo ressaltados trabalhos publicados na área. Foi identificado o perfil dos estudos para que fosse possível verificar as tendências de cada publicação, permitindo um maior direcionamento do tema.

A revisão integrativa da literatura é um dos métodos que possui a finalidade de sintetizar resultados obtidos em pesquisa sobre um determinado assunto. Tem como nome “integrativa” por fornecer de forma mais ampla informações sobre um tema/problema objetivando constituir um corpo de conhecimento. Deste modo, o pesquisador pode elaborar uma pesquisa com diferentes finalidades definindo conceitos estudados e revisando teorias e/ou análises metodológicas (ERCOLE, 2014).

Esta investigação é composta por estágios como elaboração da pergunta de pesquisa, delimitação dos critérios de inclusão e exclusão, análise dos estudos e interpretação e discussão dos resultados. Com isso, os achados permitem uma reflexão sobre o assunto.

A partir da pergunta “Quais os efeitos benéficos das antocianinas nas DCNT?” a revisão foi conduzida tendo como finalidade apresentar o conceito desse antioxidante, a sua importância para a saúde e a associação com DCNT.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os estudos incluídos atenderam os critérios: artigo original, publicado entre 2014 e 2019, no idioma inglês e disponível na íntegra. Foram excluídos artigos de revisão, teses, dissertações, monografias e relatos de experiência.

4.3 Coleta de dados

A pesquisa foi realizada entre outubro e dezembro de 2019 por meio de consulta a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a partir de trabalhos

publicados na base de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); e pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos, base de dados PubMed, nos últimos cinco anos (2014-2019), utilizando os descritores “*anthocyanins*” and “*chronic disease*”, conforme ilustrado na figura 1.

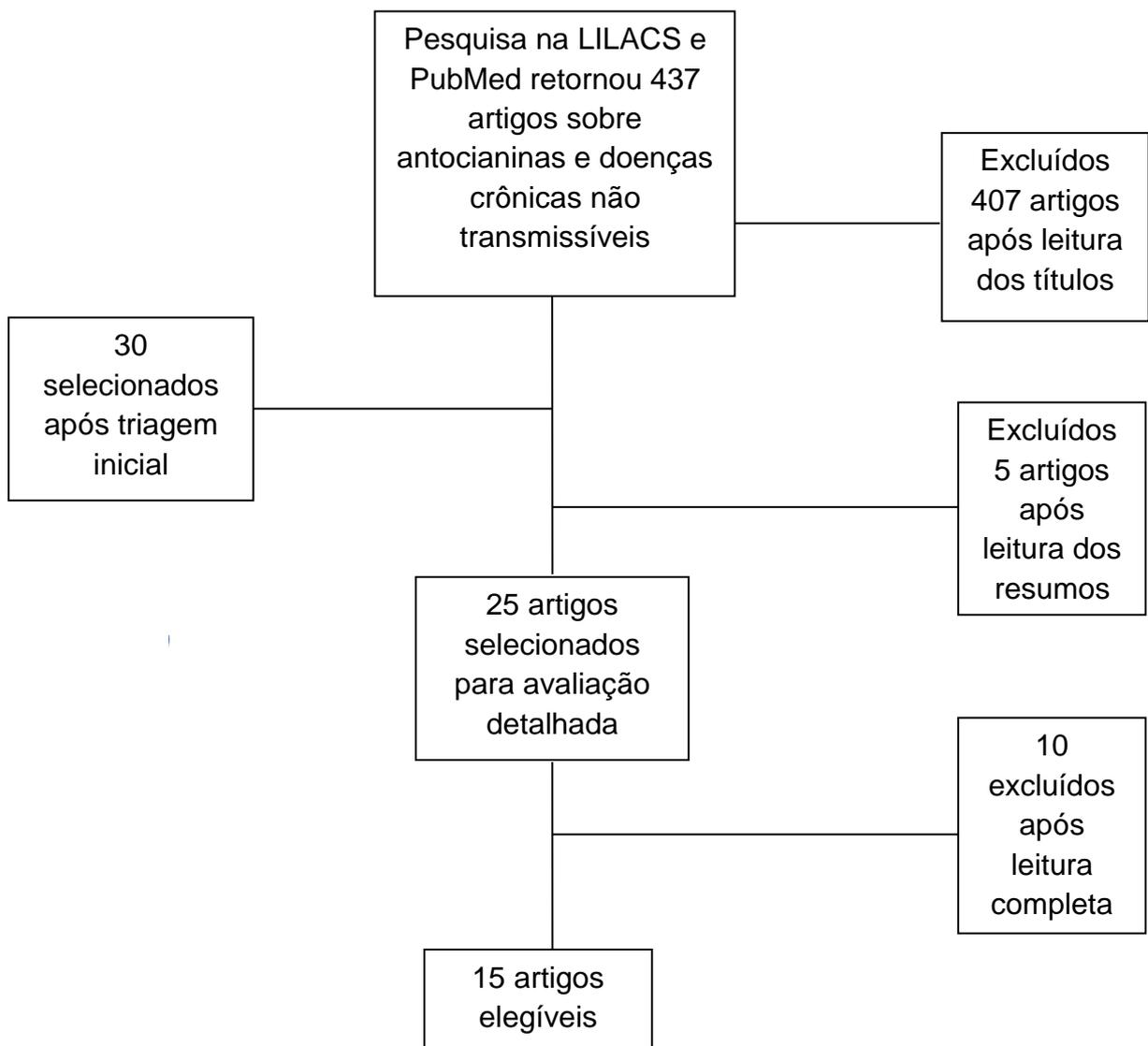


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos da busca nas bases de dados.

Em seguida, foi realizada a leitura criteriosa de todos os títulos e resumos dos artigos a fim de identificar a relevância dos estudos e a correspondência ao objetivo delimitado. Após, foi realizada a leitura completa para determinar os artigos elegíveis para a revisão.

4.4 Análises dos dados

Por fim, uma tabela foi gerada para a organização das publicações com as seguintes informações: autor e ano; país; tipo de estudo; intervenção; e principais achados.

5. RESULTADOS

Foram encontrados 437 estudos, sendo excluídos 407 manuscritos a partir da leitura do título e selecionados 30 artigos para a leitura. A seguir, cinco foram eliminados após a leitura dos resumos por não estarem de acordo com os critérios de inclusão definidos, restando 25 manuscritos. Posteriormente, foi realizada a leitura na íntegra destes estudos e dez artigos foram excluídos por não contemplarem os requisitos. Enfim, 15 estudos foram elegíveis para a redação da revisão, conforme descrito na figura 1.

Dos artigos analisados, 33% (n=5) foram realizados na China e 13% (n=3) nos Estados Unidos da América. No que tange o tipo de estudo, 53% (n=8) foram desenvolvidos *in vitro*, 40% (n=6) *in vivo* e, ainda, 7% (n=1) transversal.

Os resultados das variadas pesquisas demonstram que as antocianinas desempenham um impacto satisfatório na redução dos riscos para o desenvolvimento de doenças crônicas, sendo capaz de inibir a ativação de vias inflamatórias com capacidade de modular o estado redox celular, mostrando um efeito protetor contra o EO.

Tabela 1. Síntese dos principais resultados dos estudos relacionados a antocianinas e doenças crônicas não transmissíveis.

Autor/ Ano	País	Tipo de Estudo	Intervenção e Via de Administração	Principais Achados
JOO et al, 2018	Coreia	Estudo experimental <i>in vivo</i>	150 e 300 mg de ArCC/kg de alimento, por 12 semanas em 40 camundongos apoE ^{-/-} .	O consumo do repolho roxo está intimamente relacionado à redução do risco de doenças inflamatórias vasculares, como a doença arterial coronariana.
LE PHUONG NGUYEN et al, 2018	Hungria	Estudo experimental <i>in vitro</i>	0,5; 5; 50 e 500 µM de extrato de antocianinas da cereja azeda (<i>Prunus cerassus</i>) em células inflamatórias intestinais.	Efeitos anti-inflamatórios e protetores de barreira nas monocamadas inflamatórias de Caco-2 induzidas por citocinas.
QIN et al, 2018	China	Estudo experimental <i>in vivo</i>	Antocianinas em formas individuais de C3G administrados em 10 ou 20 mg/kg/dia, por 12 semanas, para 60 camundongos C57BLKS/J-Leprdb/Leprdb (db/db)	C3G pode ser uma opção terapêutica promissora para atenuação do diabetes e da Nefropatia Diabética.

Tabela 1. Continuação...

Autor/ Ano	País	Tipo de Estudo	Intervenção	Principais Achados
SKATES et al, 2018	Estados Unidos da América	Estudo experimental <i>in vivo</i> (N=68)	Bagas de 400 µg/g de antocianinas totais, por 12 semanas, em camundongos C57BL/6.	O consumo foi eficaz na redução de danos metabólicos induzidos por dietas hiperlipídicas.
WU et al, 2018	China	Estudo experimental <i>in vivo</i> (n=36)	Antocianinas de framboesas na dose de 200 mg kg ⁻¹ , por 12 semanas, em camundongos C57BL/ 6.	O consumo pode melhorar a obesidade induzida pela dieta, aliviando o EO e modulando o metabolismo lipídico.
CÁSEDAS et al, 2017	Espanha	Estudo experimental por métodos espectrofotométricos e cromatográficos	Suco de Cramberry (<i>Vaccinium macrocarpon</i>) a 125; 250 e 500 µg/mL, e de Mirtilo (<i>Vaccinium myrtillus</i>) a 250, 500 e 1000 µg/mL.	Ambos os sucos são uma fonte de antocianinas, sendo agentes neuroprotetores ou anti-hiperglicêmicos.

Tabela 1. Continuação...

Autor/ Ano	País	Tipo de Estudo	Intervenção	Principais Achados
VENANCIO et al, 2017	Estados Unidos da América	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Antocianinas extraídas da <i>Cocoplum (Chrysobalanus icaco L.)</i> .	Efeitos na prevenção do surgimento de células cancerígenas e anti-inflamatórios nas células intestinais demonstrados pela diminuição de biomarcadores inflamatórios.
WU et al, 2017	China	Estudo experimental <i>in vivo</i> (N=72)	Antocianinas de arroz preto, soja preta e milho roxo, em doses de 200 mg kg ⁻¹ durante 12 semanas, em camundongos C57BL/6.	A antocianina pode melhorar a obesidade, aliviando o EO e a inflamação.
FERRARI et al, 2016	Itália	Estudo experimental <i>in vitro</i>	20 ou 40 µM de C3G por 24h na inflamação epitelial intestinal induzida por TNF-α.	A C3G foi capaz de inibir a ativação de vias inflamatórias com efeito protetor contra o EO.

Tabela 1. Continuação...

Autor/ Ano	País	Tipo de Estudo	Intervenção	Principais Achados
MATIAS et al, 2016	Portugal	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Extrato rico em fenólicos antioxidantes, principalmente antocianina, de uma variedade portuguesa de cereja (<i>Saco Cherry</i>).	Eficaz na produção de ERO, modulou o sistema antioxidante endógeno e ajudou a reduzir/prevenir a oxidação de proteínas em células intestinais humanas. Ainda, nas células neuronais, foi eficaz na prevenção de morte celular induzida pelo EO.
CARDOSO et al, 2015	Brasil	Estudo experimental <i>in vivo</i> (N=60)	2%, 6% e 10% de extrato de frutos de <i>Euterpe edulis</i> por 75 dias, em camundongos C57BL/ 6 e apoE ^{-/-} .	O consumo alimentar reduziu a gravidade da esteatose hepática nos camundongos apoE ^{-/-} , além de modular triglicérides séricos.
CASSIDY et al, 2015	Estados Unidos da América	Transversal (N=2375), <i>Framingham Heart Study Offspring Cohort</i> .	Ingestão de alimentos ricos em flavonoides totais e suas classes antocianinas, flavonóis, flavanonas, flavan-3-ols, polímeros e flavonas.	Efeito anti-inflamatório pode ser um componente subjacente para a redução do risco de certas doenças crônicas, associadas ao maior consumo de fontes de antocianinas e flavonóis.

Tabela 1. Continuação...

Autor/ Ano	País	Tipo de Estudo	Intervenção	Principais Achados
FARAMARZI et al, 2015	Irã	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Extratos de maçã de polpa vermelha, cultivada no Irã, em 15,6; 31,3; 62,5; 125,0 e 250,0 µg/mL, às 24, 48 e 72h de incubação.	Resposta antioxidante significativa nas células oxidadas por peróxido de hidrogênio.
HUANG et al, 2014	China	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Mv-3-glc e Mv-3-gal do mirtilo em concentrações de 1; 10; 50 e 100 µM.	A Mv-3-glc teve melhor efeito anti-inflamatório do que a Mv-3-gal, sendo o mirtilo um bom recurso de antocianinas anti-inflamatórias.
WANG et al, 2014	China	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Antocianinas da batata doce roxa em concentrações de 100; 200 e 3.400 µg/mL.	Análises histopatológicas mostraram atenuação de lesão hepática crônica, com potencial agente hepatoprotetor oral contra lesão química do fígado.

Legenda: ArCC = extrato de antocianina do repolho chinês; Caco-2 = células heterogêneas de adenocarcinoma colorretal epitelial humano; C3G = Cianidin-3-glucosídeo; EO = Estresse Oxidativo; ERO = Espécies Reativas de Oxigênio; Mv-3-glc = malvidina-3-glicosídeo; Mv-3-gal = malvidina-3-galactosídeo; TNF-α = fator de necrose tumoral alfa.

6. DISCUSSÃO

Diante dos estudos analisados, foi possível constatar os benefícios das antocianinas frente as DCNT. A mesma contribui para a melhora de DCV e doenças inflamatórias intestinais devido ao seu efeito anti-inflamatório e antioxidante e, conseqüentemente, atua aliviando o EO, modulando o metabolismo lipídico e melhorando a obesidade. Ademais, diminui danos hepáticos e é uma opção terapêutica promissora na atenuação da hiperglicemia, contribuindo com a prevenção do diabetes.

O estudo de JOO (2018) avaliou os benefícios das antocianinas do repolho roxo em 40 camundongos ApoE^{-/-}, tendo resultados positivos na redução do risco de doenças inflamatórias vasculares, como a doença arterial coronariana. Sendo assim, houve benefícios perante as DCV reduzindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias no endotélio que reveste a camada íntegra dos vasos sanguíneos (TEIXEIRA et al, 2014).

No ensaio clínico randomizado de Huang (2016), no qual foi avaliado os benefícios das *berries*, ricas em antocianinas, em 1.251 participantes com DCV, foram demonstradas redução significativa da lipoproteína de baixa densidade (LDL), da pressão arterial sistólica, da glicemia de jejum, do índice de massa corporal, além do TNF- α . Assim, tais achados sobre as antocianinas são de grande importância na prevenção dos agravos supracitados.

Ademais, as Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) decorrem de distúrbios fisiológicos que desencadeiam uma inflamação crônica no epitélio do intestino via resposta imune inapropriada, e as citocinas pró-inflamatórias induzem danos na barreira intestinal e participam na evolução das DII. Quando a barreira da mucosa intestinal é comprometida, esta fica exposta a alimentos e bactérias aumentando as respostas imunes e a produção dessas citocinas (BATISTA et al, 2018).

Assim, os benefícios das antocianinas foram evidenciados nos estudos de Le Phuong Nguyen et al (2018), Venancio et al (2017) e Matias et al (2016), estando todos relacionados com a redução de inflamação intestinal e diminuição dos riscos de progressão de doenças, agindo como quimiopreventivos. Além disso, Chen et al (2017) utilizando camundongos com DII e antocianinas fracionadas observaram

resultados de efeito anti-inflamatório provenientes do inhame roxo como fonte desse antioxidante, podendo ser um possível complemento no tratamento de tal doença.

Já a obesidade é explicada pelo excesso de densidade energética proveniente do consumo excessivo de alimentos com teores elevados de açúcares, gorduras e de alta palatabilidade, que ativam circuitos de recompensa do sistema nervoso central, resultando no aumento da ingestão e preferência por esse tipo de comida (RIBEIRO, 2015).

Quando receptores reconhecem um consumo excessivo de alimentos, resultando em um aumento de gordura corporal, são expressas vias inflamatórias crônicas nos adipócitos. Skates et al (2018) evidenciaram que o consumo de antocianinas mostrou ser eficaz na redução de danos metabólicos induzidos por dietas hiperlipídicas em modelos experimentais utilizando ratos. Assim como nos estudos de WU et al (2018; 2017), que mostraram redução de peso corporal de até 16,6% em camundongos, e de Luo et al (2016), que obtiveram diminuição da obesidade.

O aumento de peso relacionado com o aumento de adipócitos no organismo provoca chegada insuficiente de nutrientes nas células corporais e, conseqüentemente, em uma necrose celular. Com isso, constata-se que o processo de fagocitose leva a inflamação e ao EO, com liberação de radicais livres, como ON e peróxido de hidrogênio, que promovem oxidação de lipídeos (lipoxidação) e de glicose (glicação), substâncias encontradas em excesso em obesos (FRANCISQUETI et al, 2017).

O excesso de peso também é um fator que pode condicionar à um acúmulo de lipídios no fígado, podendo provocar esteatose hepática, ou Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), e evolução para estágios mais avançados como fibrose, cirrose e hepatocarcinoma (MUNHOZ et al, 2017). Cardoso et al (2015) e Wang et al (2014) demonstraram os efeitos das antocianinas na redução da gravidade dessa doença e da lesão hepática crônica, atuando como potencial agente hepatoprotetor contra lesão química no fígado. Em estudo duplo-cego e randomizado, Zhang et al (2015) utilizaram suplementação de antocianina purificada (320 mg/d) derivada do mirtilo e da groselha preta ou placebo, por 12 semanas, em 74 indivíduos, com DHGNA, que resultou em melhora significativa da evolução

clínica de indicadores de lesão hepática e da resistência à insulina desses pacientes.

Por fim, os alimentos gordurosos e de alta palatabilidade, com grandes quantidades de açúcares, são também os principais causadores de resistência insulínica no organismo, sendo um precursor para o DM tipo 2. Com esse intuito, os estudos de Qin et al (2018) e Cásedas et al (2017) observaram que o consumo de antocianinas é uma opção terapêutica promissora para atenuação da hiperglicemia. O mesmo foi relatado no estudo de Choi et al (2016), que avaliaram os efeitos do consumo de extratos da amora, em 24 camundongos portadores de diabetes tipo 2, por 6 semanas, resultando em um aumento da sensibilidade à insulina e redução de glicose hepática.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao final do desenvolvimento desta revisão, observou-se vantagens no consumo de antocianinas, que contribuiu como um auxílio na prevenção e tratamento de DCNT, o que se deve, principalmente, à sua ação anti-inflamatória e antioxidante. Contudo, embora pesquisas sobre antocianinas tenham se expandido rapidamente, são necessários maiores investimentos em estudos com metodologias padronizadas que analisem os mecanismos de ação e o real potencial desse grupo de flavonoides, obtendo resultados e comparações mais produtivas.

REFERÊNCIAS

ARREDONDO, M. L. O., et al. Relationship between vitamin intake and total antioxidant capacity in elderly adults. **Universitas Scientiarum**, v. 21, n. 2, p. 167-177, 2016.

ASENCIO, Manuel David Soler. **Intervenção educativa sobre os fatores de risco modificáveis e de proteção para as DCNT em grupos comunitários**. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização Saúde da Família) Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

AGGARWAL, S.; SHARMA, S. Polyphenols: Antioxidant Maverick To Tackle Noncommunicable Diseases International **Journal of Engineering Sciences & Research Technology**, v. 5, n. 12, p. 903-913 2016.

AKASH, M. S. H.; REHMAN, K.; LIAQAT, A. Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Journal of cellular biochemistry**, v. 119, n. 1, p. 105-110, 2018.

BATISTA, T. M. et al. Mudanças no consumo alimentar e nas condições psicossociais geradas pela doença inflamatória intestinal. **Revista Brasileira de Tecnologias Sociais**, v. 5, n. 1, p. 48-58, 2018.

BLOMHOFF, R. Dietary antioxidants and cardiovascular disease. **Current Opinion in Lipidology**. v.16, n.1, p. 47-54, 2005.

BOHN, T. Dietary factors affecting polyphenol bioavailability. **Nutrition reviews**, v. 72, n. 7, p. 429-452, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Vigilância de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT)**. 2018. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vigilancia-de-doencas-cronicas-nao-transmissiveis>> Acesso em: 20 Nov. 2019.

CARNIB, Aglaine de Oliveira Aguiar et al. Efeito dos antioxidantes vitamina C e selênio em pacientes queimados: uma revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 13, n. 2, p. 62-66, 2014.

CARDOSO, L. M. et al. Chemical composition, characterization of anthocyanins and antioxidant potential of *Euterpe edulis* fruits: Applicability on genetic dyslipidemia and hepatic steatosis in mice, **Nutrición Hospitalaria**, v. 32, n. 2, p. 702-709, 2015.

CÁSEDAS, G. et al. Anthocyanin profile, antioxidant activity and enzyme inhibiting properties of blueberry and cranberry juices: a comparative study, **Food & Function**, v. 8, n. 11, p. 4187-4193, 2017.

CASSIDY, A. et al. Higher dietary anthocyanin and flavonol intakes are associated with anti-inflammatory effects in a population of US adults. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 102, n. 1, p. 172–181, 2015.

CHAVES, Larissa Oliveira. **Biomarcadores precoces do estresse oxidativo na síndrome metabólica e sua associação com a inflamação e o perfil lipídico**. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal de Viçosa, Viçosa 2017.

CHEN, T. et al. Anti-inflammatory effects of *Dioscorea alata* L. anthocyanins in a TNBS-induced colitis model. **Food & function**, v. 8, n. 2, p. 659-669, 2017.

CORRÊA, V. G. et al. Estimativa de consumo de compostos fenólicos pela população brasileira. **Revista de Nutrição**, v. 28, n. 2, p. 185-196, 2015.

COSTA, G. R. **Efeito de extratos ricos em antocianinas ou elagitaninos de amora silvestre (*Morus nigra* L.), amora preta (*Rubus* spp), e grumixama (*Eugenia brasiliensis* Lam) no crescimento e na expressão de genes e miRNAs de diferentes linhagens de células humanas de câncer de mama**. [Tese]. Universidade de São Paulo. 2017.

CHOI, K. H. et al. Mulberry (*Morus alba* L.) fruit extract containing anthocyanins improves glycemic control and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic C57BL/Ksj-db/db mice. **Journal of medicinal food**, v. 19, n. 8, p. 737-745, 2016.

CONCEIÇÃO, Kelson Nascimento et al. Poder antioxidante de carotenóides, flavonóides e vitamina E na prevenção da arteriosclerose. **Revista Ciência & Saberes-UniFacema**, v. 2, n. 4, p. 320-324, 2017.

DAENEN, K. et al. Estresse oxidativo na doença renal crônica. **Nefrologia Pediátrica**, v. 34, n. 6, p. 975-991, 2019.

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão integrativa *versus* revisão sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.

FARAMARZI, S. et al. Red-fleshed Apples: Old Autochthonous Fruits as a Novel Source of Anthocyanin Antioxidants. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 70, n. 3, p. 324-330, 2015.

FERRARI, D. et al. Cyanidin-3-O-glucoside inhibits NF-kB signalling in intestinal epithelial cells exposed to TNF- α and exerts protective effects via Nrf2 pathway activation. **Toxicology Letters**, v. 264, p. 51–58, 2016.

FRANCISQUETI, F. V. et al. The role of oxidative stress on the pathophysiology of metabolic syndrome. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 63, n. 1, p. 85-91, 2017.

HUANG, H. et al. Effects of berries consumption on cardiovascular risk factors: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. **Scientific reports**, v. 6, n. 23625, 2016.

HUANG, W. et al. Anti-Inflammatory Effect of the Blueberry Anthocyanins Malvidin-3-Glucoside and Malvidin-3-Galactoside in Endothelial Cells. **Molecules**, v. 19, n. 8, p. 12827-12841, 2014.

IDILMAN, I. S.; OZDENIZ, I.; KARCAALTINCABA, M. Hepatic steatosis: etiology, patterns, and quantification. In: **Seminars in Ultrasound, CT and MRI**. Ed: WB Saunders, v. 37, n. 6, p. 501-510, 2016.

JAMILLOUX, Y. et al. Interleukine-1, inflammasome et maladies auto-inflammatoires. **La Revue de medecine interne**, v. 39, n. 4, p. 233-239, 2018.

JOO, H. K.; CHOI, S.; LEE, Y. R.; et al. Anthocyanin-Rich Extract from Red Chinese Cabbage Alleviates Vascular Inflammation in Endothelial Cells and Apo E^{-/-} Mice, **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, p.816, 2018.

KHLEBNIKOV, A. I. et al. Improved quantitative structure-activity relationship models to predict antioxidant activity of flavonoids in chemical, enzymatic and cellular systems. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 1749-1770, 2007.

LE PHUONG NGUYEN, T. et al. Protective Effect of Pure Sour Cherry Anthocyanin Extract on Cytokine-Induced Inflammatory Caco-2 Monolayers. **Nutrients**, v. 10, n. 7, 2018.

LI, D. et al. Health benefits of anthocyanins and molecular mechanisms: Update from recent decade. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 57, n. 8, p. 1729-1741, 2017.

LUO, T. et al. Development of obesity is reduced in high-fat fed mice fed whole raspberries, raspberry juice concentrate, and a combination of the raspberry phytochemicals ellagic acid and raspberry ketone. **Journal of Berry Research**, v. 6, n. 2, p. 213-223, 2016.

MALTA, Deborah Carvalho et al. Probabilidade de morte prematura por doenças crônicas não transmissíveis, Brasil e Regiões, projeções para 2025. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, n. 190030, 2019.

MATIAS, A. A. et al. Protective Effect of a (Poly)phenol-Rich Extract Derived from Sweet Cherries Culls against Oxidative Cell Damage. **Molecules**, v. 21, n. 4, p. 406, 2016.

MATEUS, N. C. **A importância de uma dieta rica em polifenóis no controle de doenças cardiovasculares**. Centro Universitário De Brasília, Uniceub Faculdade De Ciências Da Educação E Saúde Curso De Nutrição, Brasília, 2018.

OLIVEIRA, R. S. A. P. et al. **Conceitos alternativos sobre radicais livres: origens, prevalência e intervenções**. Universidade de São Paulo, Instituto de Química, Programa de pós graduação em Ciências Biológicas (Bioquímica), 2016.

ORSOLINI, L. et al. Protein-C Reactive as Biomarker Predictor of Schizophrenia Phases of Illness? A Systematic Review. **Neurofarmacologia atual**. v. 16, n. 5, p. 583-606, 2018.

PAMPLONA, R.; Costantini, D. Molecular and structural antioxidant defenses against oxidative stress in animals. **American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**. v. 301, p. 843-863, 2011.

POOJA, V.; SUNITA, M. Antioxidants and disease prevention. **IJASTR**, n. 2, p. 903-911, 2014.

PUTTA, S. et al. **Anthocyanins: Multi-Target Agents for Prevention and Therapy of Chronic Diseases**. Projeto farmacêutico atual, v. 23, n. 41, p. 6321-6346, 2017.

QIN, Y.; ZHAI, Q.; LI, Y.; et al. **Cyanidin-3-O-glucoside ameliorates diabetic nephropathy through regulation of glutathione pool**. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 103, p. 1223-1230, 2018.

RIBEIRO, G.; SANTOS, O.; SAMPAIO, D. Obesidade: um fenótipo de dependência?. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, v. 10, n. 2, p. 193-199, 2015.

RIBEIRO, M. R. G. M. et al. **Influência do processo digestivo na atividade antioxidante de alimentos funcionais** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidade e Tecnologias, Lisboa, 2016.

SANTO, A.; ZHU, H.; LI, Y. R. Radicais livres: da saúde à doença. **Espécies reativas de oxigênio**, v. 2, n. 4, p. 245-263, 2016.

SANTOS, D. S.; RODRIGUES, M. M. F. Atividades farmacológicas dos flavonoides: um estudo de revisão. **Estação Científica (UNIFAP)**, [S.l.], v. 7, n. 3, p. 29-35, 2017.

SKATES, E. et al. Berries containing anthocyanins with enhanced methylation profiles are more effective at ameliorating high fat diet-induced metabolic damage, **Food and Chemical Toxicology**, v. 111, p. 445-453, 2018.

TANAKA, T. et al. Regulation of IL-6 in Immunity and Diseases. In: **Regulation of Cytokine Gene Expression in Immunity and Diseases**. Ed: Springer, Dordrecht. p. 79-88, 2016.

TEIXEIRA, Bruno Costa et al. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, n. 2, p. 108-115, 2014.

VASCONCELOS, C. L. B. et al. Meanings of health-chronic disease-care process for nurses working in public health, **Revista da SPAGESP**, v. 17, n. 1, p. 96-109, 2016.

VENANCIO, V. P. et al. Cocoplum (*Chrysobalanus icaco* L.) anthocyanins exert anti-inflammatory activity in human colon cancer and non-malignant colon cells. **Food & Function**, v. 8, n. 1, p. 307-314, 2017.

WALLACE, T. C.; GIUSTI, M. Antocianinas. **Advances in Nutrition**, v. 6, n. 5, p. 620-622, 2015.

WANG, W. et al. Oral Hepatoprotective Ability Evaluation of Purple Sweet Potato Anthocyanins on Acute and Chronic Chemical Liver Injuries. **Cell Biochemistry and Biophysics**, v. 69, n. 3, p. 539–548, 2014.

WHO. World Health Organization. **Global Status Report on Noncommunicable Disease: World Health Organization**, 2014. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf
Acessado em: 30 Nov. 2019.

WHO. Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles. Geneva: **World Health Organization**, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/> Acesso em: 30 Nov. 2019.

WU, T. et al. Raspberry anthocyanin consumption prevents diet-induced obesity by alleviating oxidative stress and modulating hepatic lipid metabolism. **Food & Function**, v. 9, n. 4, p. 2112–2120, 2018.

WU, T. et al. Anthocyanins in black rice, soybean and purple corn increase fecal butyric acid and prevent liver inflammation in high fat diet-induced obese mice. **Food & Function**, v. 8, n. 9, p. 3178–3186, 2017.

ZHANG, P. W. et al. A CONSORT-compliant, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of purified anthocyanin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Medicine**, v. 94, n. 20, e758, 2015.