

Efeitos das antocianinas na saúde: uma revisão sistemática

Health effects of anthocyanins: a systematic review

Efectos de las antocianinas sobre la salud: una revisión sistemática

Recebido: 16/02/2022 | Revisado: 23/02/2022 | Aceito: 01/03/2022 | Publicado: 11/03/2022

Beatriz Borges Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3833-3447>
Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Brasil
E-mail: beatriz.borges@ufvjm.edu.br

Larissa Karla de Jesus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9144-8518>
Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Brasil
E-mail: larissa.karla@ufvjm.edu.br

Marcio Schmiele

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8830-1710>
Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Brasil
E-mail: marcio.sc@ict.ufvjm.edu.br

Thaís Caroline Buttow Rigolon

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0646-1874>
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: tbuttow@yahoo.com.br

Resumo

Objetivo: Realizar revisão sistemática, demonstrando prevenção de doenças proporcionada pelo consumo das antocianinas. **Metodologia:** Foi realizada uma busca sistemática nas plataformas eletrônicas de dados Lilacs, PubMed e ScienceDirect de artigos que apresentassem benefícios do consumo de antocianinas em relação a algumas doenças. Os artigos incluídos nesta revisão são originais *in vivo* e *in vitro*. O termo utilizado foi “antocianina” em português e inglês, restringindo a pesquisa nos últimos 10 anos. Foram excluídos artigos de revisão, como também estudos que utilizaram alimentos que contenham antocianinas ou extratos, já que podem estar envolvidos outros compostos. **Resultado:** após as etapas de exclusão, foram selecionados 11 artigos, sendo 8 *in vitro* e 3 estudos realizados *in vivo* com animais, sendo estes camundongos. Foram apresentados os benefícios das antocianinas em doenças como: aterosclerose, doença isquêmica, disfunção endotelial; doença neurodegenerativa como a doença de Alzheimer, a neurotoxicidade, a doença de Huntington; doenças ligadas à diabetes como a diabetes mellitus, a cardiomiopatia diabética, além de doenças cancerígenas; ademais doenças pulmonares. **Conclusão:** Os estudos mostram que a intervenção com antocianinas é efetiva na prevenção e no tratamento das doenças apresentadas, visto que tais apresentam benefícios ao serem adicionadas na dieta, podendo citar mecanismos de proteção, redução, modulação celular e ativação de vias.

Palavras-chave: Antocianinas; Benefícios à saúde; Prevenção de doenças; Revisão sistemática; Antioxidantes.

Abstract

Objective: To carry out a systematic review, demonstrating the prevention of diseases by consuming anthocyanins. **Methodology:** A systematic search was carried out on the electronic data platforms Lilacs, PubMed, and ScienceDirect for articles that presented the benefits of anthocyanin consumption for some diseases. The articles included in this review are original *in vivo* and *in vitro*. The term used was “anthocyanin” in Portuguese and English, restricting the search in the last 10 years. Review articles were excluded, as well as studies that used foods containing anthocyanin or extracts, as other compounds may be involved. **Result:** After the exclusion steps, 11 articles were selected, being 8 *in vitro* and 3 studies carried out *in vivo* with animals, being these mice. The benefits of anthocyanins in diseases such as atherosclerosis, ischemic disease, endothelial dysfunction; neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, neurotoxicity, Huntington's disease; diseases linked to diabetes such as diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, as well as cancer diseases; in addition to lung diseases. **Conclusion:** Studies show that intervention with anthocyanin is effective in preventing and treating the diseases presented since they have benefits when added to the diet, including mechanisms of protection, reduction, cell modulation, and activation of pathways.

Keywords: Anthocyanins; Health benefits; Prevention of diseases; Systematic review; Antioxidants.

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión sistemática, demostrando la prevención de enfermedades que brinda el consumo de antocianinas. **Metodología:** Se realizó una búsqueda sistemática en las plataformas electrónicas de datos Lilacs, PubMed y ScienceDirect de artículos que presentaran beneficios del consumo de antocianinas en relación a algunas

enfermedades. Los artículos incluidos en esta revisión son originales in vivo e in vitro. El término utilizado fue “antocianina” en portugués e inglés, restringiendo la búsqueda en los últimos 10 años. Se excluyeron los artículos de revisión, así como los estudios que utilizaron alimentos que contienen antocianinas o extractos, ya que pueden estar involucrados otros compuestos. Resultado: después de los pasos de exclusión, se seleccionaron 11 artículos, siendo 8 in vitro y 3 estudios realizados in vivo con animales, siendo estos ratones. Los beneficios de las antocianinas en enfermedades como: aterosclerosis, enfermedad isquémica, disfunción endotelial; enfermedad neurodegenerativa tal como enfermedad de alzheimer, neurotoxicidad, enfermedad de Huntington; enfermedades ligadas a la diabetes tales como diabetes mellitus, miocardiopatía diabética, así como enfermedades cancerosas; además de enfermedades pulmonares. Conclusión: Los estudios demuestran que la intervención con antocianinas es eficaz en la prevención y el tratamiento de las enfermedades presentadas, ya que tienen beneficios cuando se agregan a la dieta, incluidos los mecanismos de protección, reducción, modulación celular y activación de vías.

Palabras clave: Antocianinas; Beneficios de la salud; Prevención de enfermedades; Revisión sistemática; Antioxidantes.

1. Introdução

O termo antocianina é de origem grega (anthos, uma flor, e kyanos, azul escuro) (Stam, 2020). As antocianinas são pigmentos naturais que pertencem ao grupo dos flavonoides. São os componentes responsáveis pela coloração de uma grande variedade de frutas (uva, mirtilo, cereja, morango, entre outros), flores (hibisco vermelho, flor rosa, alecrim azul, violeta comum e lavanda), legumes e hortaliças (rabanete, berinjela, batata doce e o repolho roxo), conferindo uma ampla faixa de cores desde o vermelho até o azul (Cazal, 2021).

As antocianinas apresentam elevado poder antioxidante, demonstrando ações efetivas no combate ao estresse oxidativo do metabolismo humano, o qual desencadeia diversas doenças crônicas não degenerativas como diabetes, câncer e doenças cardiovasculares sendo, portanto, utilizadas na prevenção destas doenças (Rigolon et al., 2021). O estresse oxidativo é caracterizado por um desequilíbrio entre agentes oxidantes como os radicais livres e moléculas antioxidantes, favorecendo o aumento de espécies reativas no sistema biológico. Nessa situação, elas podem provocar danos em estruturas celulares, como os ácidos nucleicos, proteínas e lipídeos (Scandalios, 2005). O radical livre é uma espécie química que tem elétrons desemparelhados, sendo por isso instável e com grande capacidade de reatividade. Outras espécies químicas também instáveis podem se formar a partir dessas moléculas, que embora não tenham elétrons desemparelhados, possuem similar instabilidade estrutural. Assim, para designar as espécies reativas na forma de radical livre e na forma não radical são utilizados os termos espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ENOs) (Ribeiro et al., 2008).

O motivo dessa pesquisa foi reunir artigos que demonstram os benefícios que as antocianinas podem oferecer à saúde do consumidor, mostrando que as mesmas podem ser mais que um corante natural, prevenindo ou tratando doenças. Neste artigo, são apresentados efeitos das antocianinas sobre doenças cardiovasculares como: aterosclerose (Krga et al., 2016); doença isquêmica (Skemiene et al., 2013; Hao et al. 2016); disfuncção endotelial (Krga et al., 2018). doença neurodegenerativa como a doença de Alzheimer (Tian et al., 2021), a neurotoxicidade (Shah et al. 2016), a doença de Huntington (Mollersen et al., 2016); diabetes mellitus (Guo et al., 2012) e a cardiomiopatia diabética (Yue et al. 2021). Além de doenças cancerígenas, como câncer de mama (Liu et al., 2013), ademais doenças pulmonares como hiperóxia (Cimino et al., 2012).

Assim, a presente revisão sistemática teve como objetivo apresentar um relato sobre os benefícios proporcionados pelo consumo das antocianinas na prevenção de algumas doenças.

2. Metodologia

Foi realizada uma busca sistemática nas plataformas eletrônicas de dados Lilacs, PubMed e Science Direct de artigos que apresentassem benefícios do consumo de antocianinas em relação à prevenção e tratamento de algumas doenças. As buscas foram em artigos dos anos de 2011 a 2021. Os artigos incluídos nessa revisão são originais com abordagem em estudos in vivo e in vitro. O termo utilizado foi “antocianina” em português e inglês, usando filtros de pesquisa como: “clinical study”,

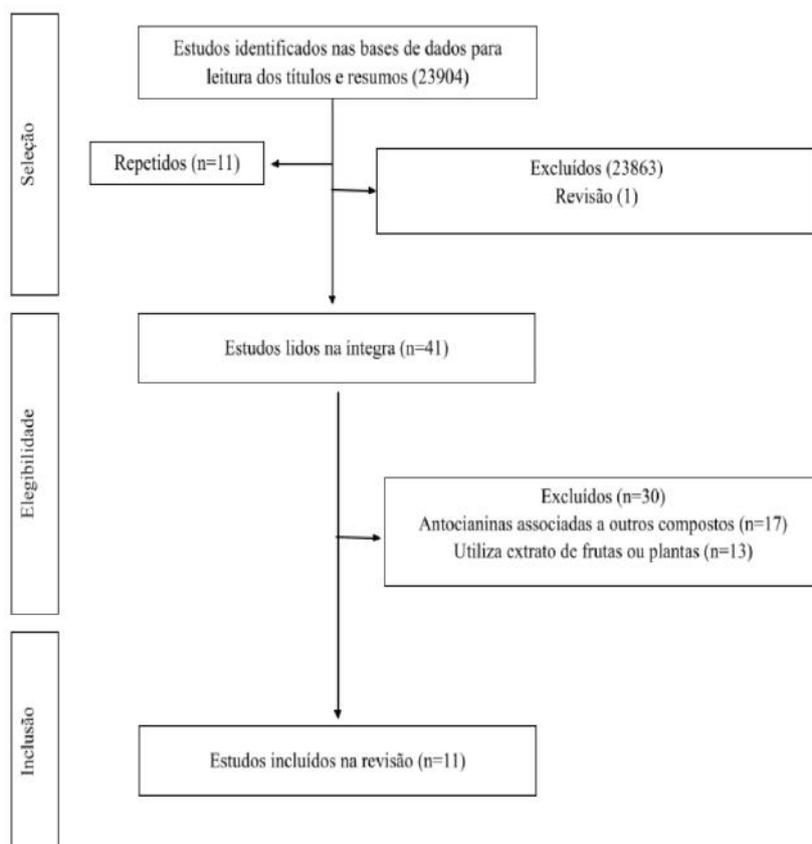
“clinical trial” e seus derivados, “journal article”, “newspaper study”, “randomized controlled trial”, “technical report”, “research articles”, “case reports”, “news” e “short communications”.

Na seleção dos estudos, primeiramente foram avaliados os títulos e posteriormente os resumos. Após selecionados, estes estudos foram analisados na íntegra considerando o efeito do consumo das antocianinas na prevenção de doenças, sendo elegíveis aqueles que seguiam estes aspectos: artigos originais; observacionais, clínicos e experimentais (in vitro e in vivo).

Inicialmente foram identificados 23904 estudos e, após as etapas de seleção, foram selecionadas 11 publicações. Artigos repetidos, de revisão e artigos que utilizassem extratos de frutas ou plantas e antocianinas associadas a outros compostos foram excluídos (Figura 1).

Em todas as etapas de seleção, cada artigo foi lido por dois pesquisadores, seguindo as recomendações do documento Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA), com o objetivo de garantir que o protocolo de revisão e os critérios de inclusão e exclusão fossem seguidos.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na presente revisão sistemática.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

Para esta revisão sistemática foram selecionados 11 estudos. Destes, 8 foram desenvolvidos in vitro, utilizando células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs) (Krga et al.2016; Krga et al. 2018; Cimino et al.2012), células 3T3-L1 de embrião de camundongo (Guo et al. 2012), fibroblasto cardíaco isolado de camundongo (Yue et al.2021), cérebro de filhotes de rato Sprague-Dawley PND7, células SH-SY5Y e BV2 (Shah et al. 2016), células de câncer de mama HER2-positivas (Liu et al. 2013), ventrículos esquerdos de camundongos C57BL/6J de 6-8 semanas (Hao et al. 2016); e 3 estudos foram desenvolvidos in vivo com camundongos (Tian et al. 2021;Skemiene et al. 2013; Mollersen et al. 2012). Os resultados dos

estudos citados anteriormente estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Estudos utilizados na revisão sistemática.

Referência	Perfil do estudo	Células ou animais	Compostos ou doses estudadas	Doenças estudadas	Principais resultados
Mollersen <i>et al.</i> 2016	In vivo	Camundongos transgênico R6/1	Medox®, contendo uma combinação de antocianinas derivadas de mirtilo e groselha preta	Doença de Huntington (DH)	- A antocianina reduziu o número de lesões oxidativas do DNA
Skemiene <i>et al.</i> 2013	In vivo	Corações de ratas Wistar com 2 a 4 meses de idade	Delfinidina-3- <i>O</i> -glicosídeo, cianidina-3- <i>O</i> -glicosídeo, pelargonidina-3- <i>O</i> -glicosídeo e malvidina-3- <i>O</i> -glicosídeo	Isquemia miocárdica	- Antocianinas como delfinidina-3- <i>O</i> -glicosídeo (Dp3G) e cianidina-3- <i>O</i> -glicosídeo (Cy3G) foram capazes de reduzir o citocromo C direta e rapidamente
Tian <i>et al.</i> 2021	In vivo	Camundongos modelo Doença Alzheimer, cepas SAM	Cianidina 3- <i>O</i> -galactosídeo com 95% de pureza	Doença de Alzheimer	- Teores de ésteres metílicos (ácido butanóico, éster metílico e ácido fenilpropionico) foram menores no grupo tratados com antocianina; - O teor de <i>p</i> -cresol teve o menor teor no grupo tratado com antocianinas e o maior no grupo controle; - O grupo tratado com antocianinas apresentou menor conteúdo de nonanol que o grupo controle; - O conteúdo de cetonas de acetofina e 5,9-undecadien-2-ona, 6,10-dimetil-, (E) - nas fezes e cetonas de 5-hepten-2-ona, fenilacetona e 6-hepteno -3-um, 4-metil- detectados em amostras de urina foi maior no grupo tratado com antocianinas
Cimino <i>et al.</i> 2012	In vitro	Células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs)	Medox® representado por antocianinas purificadas isoladas de mirtilos (<i>Vaccinium myrtillus</i>) e groselha preta (<i>Ribes nigrum</i>)	Hiperóxia	- As antocianinas protegem as células contra alterações leves induzidas por hiperóxia; - Atuam como moduladores da sinalização celular
Guo <i>et al.</i> 2012	In vitro	Células 3T3-L1 de embrião de camundongo	Cianidina-3- <i>O</i> -β-glicosídeo (C3G)	Diabete <i>Mellitus</i>	- A incubação com C3G inibiu de forma eficiente os ácidos graxos livres circulantes (FFAs) e a liberação de glicerol dos adipócitos durante a hiperglicemia de maneira dependente da dose e do tempo
Hao <i>et al.</i> 2016	In vitro	Ventrículos esquerdos de Camundongos C57BL/6J de 6-8 semanas	Antocianina (malvidina-3- <i>O</i> -glucosídeo)	Lesão isquêmica	- Antocianinas tiveram efeito terapêutico em coração isquêmico ao reduzir a expressão, secreção de colágeno e também a atividade de MMP devido a remodelação da MEC
Krga <i>et al.</i> 2016	In vitro	Células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs)	Cianidina-3- <i>O</i> -arabinosídeo (cy-3-arab), cianidina-3- <i>O</i> -galactosídeo (cy-3-gal), cianidina-3- <i>O</i> -glucosídeo (cy-3-glc), delfinidina-3- <i>O</i> -glucosídeo (del-3-glc) e peonidina-3- <i>O</i> -glucosídeo (pn-3-glc). Metabólitos: ácido protocatecuico (PCA), ácido vanílico, ácido ferúlico, ácido hipúrico e 4-hidroxibenzaldeído (4-HBAL)	Aterosclerose	- As antocianinas e seus metabólitos intestinais, reduziram significativamente as interações entre os monócitos e a monocamada endotelial; - Os metabólitos intestinais de antocianina reduzem a adesão de monócitos a células endoteliais
Krga <i>et al.</i> 2018	In vitro	Células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs)	Cianidina-3- <i>O</i> -arabinosídeo (cy-3-arab), cianidina-3- <i>O</i> -galactosídeo (cy-3-gal), cianidina-3- <i>O</i> -glucosídeo (cy-3-glc), delfinidina-3- <i>O</i> -glucosídeo (del-3-glc) e peonidina-3- <i>O</i> -glucosídeo (pn-3-glc). Metabólitos: ácido protocatecuico (PCA), ácido	Disfunção endotelial	- As células endoteliais ao serem expostas as antocianinas e seus metabólitos derivados da microbiota intestinal diminuem a adesão de monócitos e sua migração transendotelial

vanílico, ácido ferúlico, ácido hipúrico e 4-hidroxibenzaldeído (4- HBAL)

Liu <i>et al.</i> 2013	In vitro	Células de câncer de mama HER2-positivas	Antocianina (peonidina-3-O-glicosídeo e cianidina-3-O-glicosídeo)	Câncer de mama	- Antocianinas inibem o fosfo-HER2 e o fosfo-AKT por induzir a apoptose de células de câncer de mama HER2-positiva
Shah <i>et al.</i> 2016	In vitro	Cérebros de filhotes de ratos Sprague-Dawley PND7, células SH-SY5Y e BV2	Antocianinas (100 mg/kg)	Neurotoxicidade	- A antocianina reduziu os níveis de glutamato do hipocampo do cérebro; - As antocianinas (20 µg/mL) reduziram a extensão da apoptose neuronal
Yue <i>et al.</i> 2021	In vitro	Fibroblastos cardíacos isolados de camundongos neonatos C57BL/6	Cianidina-3-O-glicosídeo	Cardiomiopatia diabética (CMD)	- A antocianina melhorou significativamente a função cardíaca em camundongos diabéticos; - A antocianina pode melhorar a função cardíaca ao aliviar a inflamação cardíaca e a fibrose em camundongos diabéticos.

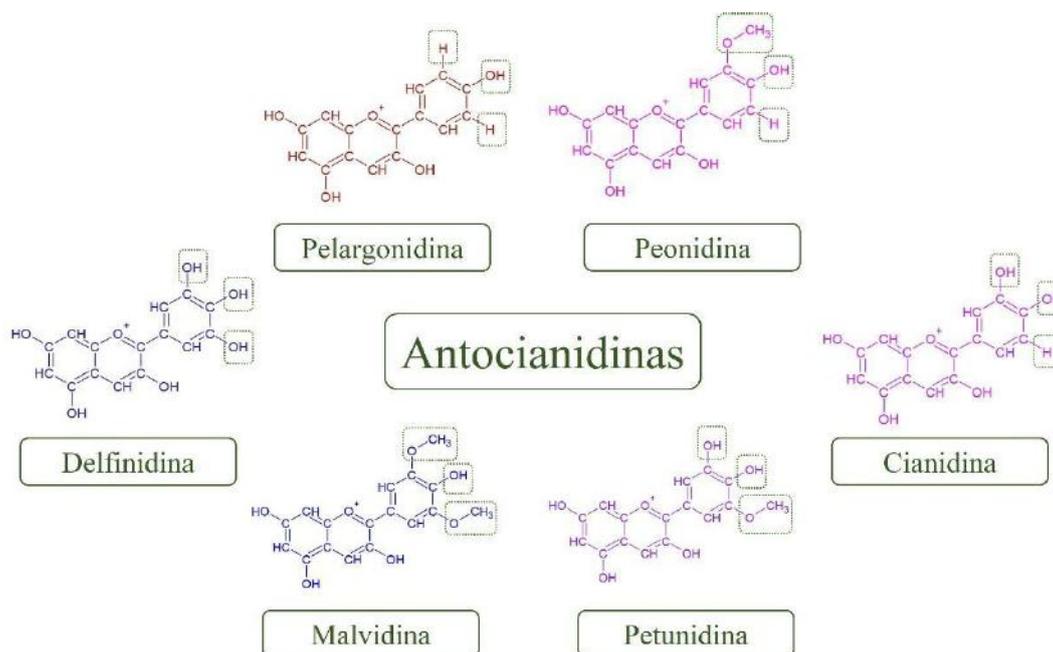
4-HBAL: 4-hidroxibenzaldeído; C3G: Cianidina-3-O-β-glicosídeo; CMD: Cardiomiopatia diabética; Cy-3-arab: Cianidina-3-O-arabinosídeo; Cy3G: cianidina-3-O-glicosídeo; Cy-3-gal: cianidina-3-O-galactosídeo; Cy-3-glc: cianidina-3-O-glucosídeo; Del-3-glc: delphinidina-3-O-glucosídeo; DH: Doença de Huntington; Dp3G: delphinidina-3-glicosídeo; HUVECs: Células endoteliais da veia umbilical humana; PCA: ácido protocatecuico; Pn-3-glc: peonidina-3-O-glucosídeo. Fonte: Autores (2022).

3.1 Antocianinas

As antocianinas são pigmentos naturais que pertencem ao grupo de metabólitos secundários dos vegetais conhecidos como flavonoides. Algumas das principais funções das antocianinas nos vegetais são a atração de agentes polinizadores e dispersores de sementes e a proteção a diversos tecidos da planta durante as etapas de seu ciclo de vida (Eibond *et al.*, 2004).

Nesse sentido, as antocianinas são importantes compostos bioativos que apresentam nutrientes funcionais, apresentando expressiva atividade antioxidante, o que vem despertando grande interesse principalmente para a alta prevalência nas dietas. Uma vez que são compostos onipresentes em muitas matérias-primas de origem vegetal (Vidal *et al.* 2012; Cheynier, 2005; Naczka *et al.*, 2004; Soobrattee *et al.*, 2005). As antocianinas compõem o maior grupo de pigmentos solúveis em água do Reino Vegetal, apresentando uma molécula constituída por duas ou três partes, sendo: uma aglicona (antocianidina), um grupo de açúcares e, geralmente, um grupo de ácidos orgânicos. São conhecidas aproximadamente 22 agliconas (antocianidinas), das quais apenas pelargonidina, cianidina, delphinidina, peonidina, petunidina e malvidina apresentam importância em alimentos (Cavalcanti, 2013), conforme apresentado na Figura 2. Estas antocianinas são encontradas em frutas como o açaí, ameixa, amora, cereja, figo, framboesa, jabuticaba, jabolão, uva, morango e os vegetais, como o repolho roxo, batata roxa, berinjela, arroz preto, arroz vermelho (Cardoso *et al.*, 2011; Lopes *et al.*, 2007; Meza *et al.*, 2021).

Figura 2: Estrutura química das principais antocianidinas encontradas em alimentos.



Estruturas químicas elaboradas no software livre ACD/ChemSketch. Fonte: Autores (2022).

A atividade antioxidante exercida pelo consumo de alimentos contendo antocianinas é bastante benéfica à saúde, pois combate o estresse oxidativo e, conseqüentemente, as doenças desencadeadas pelo desequilíbrio entre a geração de compostos oxidantes e a atuação dos sistemas de defesa antioxidante. Uma infinidade de estudos demonstra essa atividade antioxidante como propriedades anticarcinogênicas, anti-inflamatórias, antimicrobianas, antimutagênicas e antivirais, além de prevenção de doenças cardiovasculares, diabetes e obesidade (Costa *et al.*, 2016; Gomes *et al.*, 2019).

3.2 Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) contribuem consideravelmente para a alta mortalidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento. O aumento da incidência das DCV, tal como a necessidade de intervenções eficazes, têm sido alvo de vários estudos e despertado interesse especial por atingirem grandes contingentes populacionais, além de representar elevados custos sociais e econômicos (Simão *et al.* 2002). Estas patologias são caracterizadas pela alteração no funcionamento do sistema circulatório constituído pelo coração, veias, artérias, capilares e vasos sanguíneos. Dentre alguns dos principais distúrbios cardiovasculares estão a angina, aterosclerose, infarto do miocárdio, entre outros (Conceição Sipp *et al.*, 2008).

A aterosclerose é o estreitamento das artérias devido ao acúmulo de placas nas paredes das artérias. Esta enfermidade ocorre quando o endotélio é danificado devido à fatores como tabagismo e pressão alta ou níveis elevados de glicose, gordura e colesterol ruim (LDL) no sangue. Esse dano permite que uma coleção de substâncias (gordura e colesterol), conhecida como placa, se acumule na parede da artéria. Com o tempo, o acúmulo e o endurecimento de placas podem bloquear a artéria e interromper o fluxo sanguíneo pelo corpo. Pedacos de placa podem se quebrar e as partículas das células sanguíneas, conhecidas como plaquetas, se acumulam na área afetada, formando coágulos sanguíneos, que podem bloquear a artéria, levando à complicações fatais, como derrame e ataque cardíaco (Brazier, 2020).

Krga *et al.* (2016) usaram como base de estudo a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME) de antocianinas e avaliaram o efeito destes metabólitos circulantes, em altas concentrações e com longos períodos de exposição.

Para isso, células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs) foram expostas a três misturas: mix A - composta de antocianinas como cianidina-3-*O*-arabinosídeo (cy-3-arab), cianidina-3-*O*-galactosídeo (cy-3-gal), cianidina-3-*O*-glucosídeo (cy-3-glc), delphinidina-3-*O*-glicosídeo (del-3-glc) e peonidina-3-*O*-glucosídeo (pn-3-glc) e 4-hidroxibenzaldeído (4-HBAL); e mix B - composto por metabólitos como ácido hipúrico, ácido vanílico, ácido ferúlico e ácido protocatecuico (PCA) (Figura 3), em concentrações fisiologicamente relevantes (0,1–2 μ M); e mistura A + B onde HUVECs foram tratados com a mistura A por 3 horas seguidas de incubação de 18 horas com a mistura B preparada em meio fresco. Os resultados mostram que as antocianinas e os metabólitos intestinais derivados reduziram significativamente as interações entre os monócitos e a monocamada endotelial, uma vez que ambos exercem bioatividade, contribuindo para os efeitos protetores vasculares. Os metabólitos intestinais das antocianinas também reduziram a adesão de monócitos às células endoteliais, já que a biotransformação microbiana realizada em antocianinas dá origem à metabólitos que também podem exercer efeitos protetores sobre as células endoteliais.

Figura 3: Principais produtos da degradação ou os metabólitos intestinais oriundos das antocianinas.



Estruturas químicas elaboradas no software livre ACD/ChemSketch. Fonte: Autores (2022).

A isquemia miocárdica é caracterizada por um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio do miocárdio, causando disfunção cardíaca, arritmias, infarto do miocárdio e morte súbita (Shimokawa & Yasuda, 2008). Skemiene *et al.* (2013) utilizaram cinco antocianidinas: delphinidina (Dp3G), cianidina (Cy3G), pelargonidina (Pg3G), peonidina (Pn3G) e malvidina (Mv3G); e verificaram que todas apresentaram a função de reduzir o citocromo C, o qual é responsável por iniciar a lesão isquêmica. As antocianinas como delphinidina-3-*O*-glicosídeo e cianidina-3-*O*-glicosídeo foram capazes de reduzir rapidamente o citocromo C citosólico, impedindo que o mesmo desencadeasse o processo que dá início aos primeiros passos da doença isquêmica. Hao *et al.* (2016) também abordaram a isquemia cardíaca, usando as antocianinas na modelagem vermelha da matriz extracelular (ECM) do coração como método da cirurgia de ligadura da artéria coronária permanente (CAL). Os graus de fibrose cardíaca foram expressivamente diminuídos pelo tratamento com o composto a partir da deposição de colágeno intersticial. Ademais, foi possível observar que, houve um impacto na produção de colágeno em fibroblastos, indicando que a antocianina aumentou o acúmulo do colágeno fibrilar. O efeito das antocianinas pode ser notado visto o aumento no nível de expressão da isoforma, sendo essa a responsável por propulsionar as antocianinas na atividade proteolítica no contexto dos ativadores da membrana de MMP (metaloproteinase-2 da matriz - enzimas que possuem atividade proteolítica). Em síntese, para elucidar o tipo de mecanismo molecular que atua na regulação da antocianina em relação à remodelação extracelular, foi possível observar que as vias que atuam nos níveis de colágeno são p-Akt ou P38 em células de fibroblastos.

A disfunção endotelial é caracterizada por uma mudança nas ações do endotélio em direção à vasodilatação reduzida, o qual é um estado pró-inflamatório, com propriedades pró-trombóticas. Esta disfunção está associada à maioria das formas de

doenças cardiovasculares, como hipertensão, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca crônica, doença arterial periférica, diabetes e insuficiência renal crônica. Os mecanismos que participam das respostas vasodilatadoras reduzidas na disfunção endotelial incluem a geração reduzida de óxido nítrico, estresse oxidativo e produção reduzida de fator de hiperpolarização (Endemann & Schiffrin, 2004). Krga *et al.* (2018), observando isso, avaliaram o efeito das antocianinas e seus metabólitos intestinais, em condições fisiologicamente relevantes, na função da célula endotelial (CE) e decifraram os mecanismos moleculares de ação. Para isso, utilizaram células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs), as quais foram expostas a três misturas: mix A - composta de antocianinas como cianidina-3-*O*-arabinosídeo (cy-3-arab), cianidina-3-*O*-galactosídeo (cy-3-gal), cianidina-3-*O*-glucosídeo (cy-3-glc), delphinidina-3-*O*-glicosídeo (del-3 -glc) e peonidina-3-*O*-glucosídeo (pn-3-glc) e 4-hidroxibenzaldeído (4- HBAL); e mix B - composto por metabólitos como ácido hipúrico, ácido vanílico, ácido ferúlico e ácido protocatecuico (PCA); e mistura A + B onde HUVECs foram tratados com a mistura A por 3 horas seguidas de incubação de 18 horas com a mistura B preparada em meio fresco. Os resultados desse estudo mostram que as células endoteliais expostas às antocianinas e seus metabólitos, os quais são derivados da microbiota intestinal, diminuem a adesão de monócitos e a migração transendotelial, já que as ligações que as mesmas realizam com as proteínas sinalizadoras afetam sua atividade, evitando em grande parte essa adesão.

A cardiomiopatia diabética (DCM) é uma patogênese consequente do diabetes *mellitus* (DM) tipo 1 e tipo 2, envolvendo a inflamação e a fibrose, provocando alterações estruturais e funcionais do músculo cardíaco, sendo uma das principais causas de morte em pacientes diabéticos. No estudo apresentado por Yue *et al.* (2021), as antocianinas foram usadas para comprovar a eficácia na função cardíaca de camundongos segundo suas propriedades. Divididos em três grupos, sendo o grupo controle (Controle), grupo diabetes *mellitus* (DM) e grupo DM tratado com antocianina (DM + CA). Foi demonstrado que a antocianina pode melhorar a função cardíaca ao aliviar a inflamação cardíaca e a fibrose em camundongos diabéticos. Este efeito ocorreu devido à melhora na massa miocárdica, inibição nos níveis de interleucina como também de colágenos tipo I e III e nos níveis proteicos, sendo estes os responsáveis pela cardiomiopatia diabética. Portanto, é possível que a antocianina apresente potencial preventivo e terapêutico no tratamento de complicações relacionadas ao DM, como a DCM.

3.3 Doenças neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas levam à perda de função e estrutura neuronal, sendo estas doenças percebidas como um grave problema de saúde pública, com número de casos crescente a cada ano. Estas doenças são associadas ao desequilíbrio entre a produção de radicais livres e antioxidantes (Silva & Ferrari, 2011; Landeiro & Quarantini, 2011). De acordo com Loreiro (2009), a deterioração cognitiva é um elemento fundamental para a distinção entre indivíduos que sofrem ou não de demência. Desta forma, sabe-se que as doenças neurodegenerativas originam grande parte das demências, sobretudo as mais prevalentes no ser humano (Alzheimer e Parkinson). A doença de Alzheimer é considerada uma demência primária, sendo uma das quais as funções cerebrais se degradam lenta e gradualmente, acabando por se perder irreversivelmente (Pinho, 2009).

A doença de Alzheimer (DA) é um grande problema de saúde pública que teve um aumento devido ao crescimento da expectativa de vida da população em geral. Foi descoberto por Alois Alzheimer em 1906, usando critérios de perda progressiva de memória, desorientação e marcadores patológicos (placas senis e emaranhados neurofibrilares). Inicialmente, supôs-se que a DA era uma condição rara e, posteriormente, foi considerada uma consequência inevitável do envelhecimento (Schachter & Davis, 2000). O cérebro é o principal órgão metabolizador de oxigênio (20 % do consumo corporal) e, ainda assim, tem mecanismos antioxidantes de proteção relativamente fracos. Portanto, é especialmente vulnerável ao estresse oxidativo. Sabe-se que o acúmulo de estresse oxidativo pode induzir danos celulares, danos ao sistema de reparo do DNA e disfunção

mitocondrial. Estes fatores são considerados chaves, responsáveis por acelerar o processo de envelhecimento e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (Federico *et al.*, 2012).

Tian *et al.* (2021) utilizaram as antocianinas em camundongos e analisaram os compostos orgânicos voláteis (VOCs), os quais são produtos ou intermediários do metabolismo corporal, que podem refletir o estado de saúde do organismo. Para isso, os animais foram divididos em três grupos, com 8 camundongos em cada grupo, incluindo o grupo SAMR1 que são camundongos com aceleração de senescência 1 + salina, como o grupo controle saudável (R), o grupo SAMP8 que são camundongos com aceleração de senescência propenso 8 + salina, como o grupo modelo (P) e o grupo SAMP8 + antocianina, como o grupo controle de antocianina (A). Em camundongos que foram induzidos ao Alzheimer, durante os testes de urina e fezes, foram observados como resultados que o grupo tratado com antocianina apresentou um menor teor de *p*-cresol, o qual é proveniente da fermentação de aminoácidos que são considerados tóxicos ao intestino. Além disso, também apresentaram um menor conteúdo de nonanol, o qual gera um efeito pró-inflamatório, tendo em vista que seus metabólitos podem induzir inflamação crônica de baixo nível; por fim, o grupo apresentou uma maior quantidade de cetonas, tanto nas fezes quanto na urina, indicando que uma alta taxa de ácidos graxos sofreu oxidação no intestino, o que é benéfico ao corpo humano.

A neurotoxicidade define-se como qualquer efeito adverso que perturbe o normal funcionamento do sistema nervoso central ou periférico. Esta pode ser provocada por um agente biológico, químico ou físico com capacidades de alterar a integridade de um organismo. Os efeitos dos neurotóxicos ocorrem por uma ação direta ou indireta no sistema nervoso (GAMEIRO, 2016). Podendo ocorrer quadros leves e transitórios, como também, a geração de sequelas que podem durar por toda a vida, sintomas como perda de raciocínio e memória, confusão mental, são comuns, dentre outros. No estudo realizado por Shah *et al.* (2016) foi avaliada a eficácia terapêutica das antocianinas contra a neurotoxicidade induzida pelo glutamato no cérebro de rato em desenvolvimento. No tratamento com antocianinas houve significativa redução nos níveis de glutamato do hipocampo do cérebro. Sabendo que a neuroinflamação é uma consequência da neurotoxicidade, quando induzida pelo glutamato, a antocianina suplementada atuou diretamente na ativação das células gliais e inibiu a expressão das proteínas. As antocianinas também reduziram a extensão da apoptose neuronal *in vitro*.

A Doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa, ou seja, cerebral, causada pela mutação no gene de uma proteína, a huntingtina. A DH se caracteriza por movimentos involuntários arrítmicos, variações psiquiátricas, declínio cognitivo e demência progressiva. Deste modo, por ser genética, há a probabilidade de transmissão hereditária. A DH não possui cura, contudo, é possível o uso de químicos que aliviam os sintomas dos indivíduos. O estudo desenvolvido por Mollersen *et al.* (2016) utilizou as antocianinas como um tratamento para comprovar a redução do número das lesões oxidativas pela repetição citosina-adenina-guanina (CAG) do DNA, indicando que o tratamento com antocianinas em camundongos R6/1 HD apresentou resultados satisfatórios nos sintomas de déficits cognitivos.

3.4 Diabetes

O termo diabetes mellitus (DM), refere-se ao defeito na secreção e/ou ação da insulina no corpo, promovendo resistência à mesma. Altas concentrações de glicose (hiperglicemia) proporcionam o desenvolvimento de degenerações crônicas como a falência de diversos órgãos (rins, coração e olhos). (Ferreira *et al.*, 2011).

No estudo de Guo *et al.* (2012) foi abordada a diabetes *mellitus* e a hiperglicemia como uma das consequências da diabetes. As antocianinas melhoram a resistência à insulina e a hiperlipidemia (presença de grandes níveis de partículas de gordura no sangue). No entanto, os mecanismos íntimos que sustentam os efeitos protetores das antocianinas ainda não estão claros. Para isso, o trabalho realizou testes com a cianidina-3-*O*- β -glicosídeo (C3G), uma antocianina típica, selecionada para examinar seus efeitos *in vitro* na lipólise induzida por alta glicose em adipócitos 3T3-L1 cultivados. A incubação com C3G ofereceu uma proteção significativa contra a lipólise, que é a quebra de triglicerídeos presentes nos adipócitos, em ácidos

graxos livres e glicerol, sendo o processo da lipólise o responsável por gerar grandes níveis de ácidos graxos livres circulantes (FFAs) e o desenvolvimento da hiperlipidemia que piora a resistência à insulina dos tecidos periféricos durante os quadros de hiperglicemia de maneira dependente da dose e do tempo.

3.5 Doenças pulmonares

A hiperóxia se dá pela alta concentração do oxigênio ocasionando em mecanismos de lesão tecidual provocados por espécies reativas de oxigênio, contribuindo na lesão pulmonar (como desconforto respiratório agudo, síndrome em adultos e displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros) (Pagano & Barazzone-Argiroffo 2003; Phillips & Tsan 1988). Cimino *et al.* (2013) abordaram a utilização das antocianinas na hiperóxia, demonstrando que estas e/ou seus metabólitos, presentes no soro humano após a administração oral de uma suplementação dietética derivada de plantas, podem proteger as células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs) contra alterações leves induzidas por hiperóxia atuando como moduladores da sinalização celular. Assim, os achados contribuíram para sustentar a hipótese de que as antocianinas podem desempenhar um papel importante na prevenção de doenças associadas ao estresse oxidativo, não devido às suas propriedades antioxidantes putativas, mas por meio de atividades e papéis totalmente independentes dessa capacidade e interagindo com as funções celulares em diferentes níveis.

3.6 Câncer de mama

De modo simplificado, as células são compostas pela membrana, citoplasma e núcleo, onde por sua vez encontram-se os cromossomos formados pelos genes, compostos pelo ácido desoxirribonucleico, o DNA. A função do DNA é de comunicar informações comportamentais de cada um destes componentes relativos às atividades, como a reprodução celular. Todavia, tais genes podem sofrer alterações que modifiquem a comunicação de maneira errônea, sendo genes especiais como proto-oncogenes, que formam oncogênese e assim cancerizam células saudáveis. Por consequência, ocorre sua multiplicação descontrolada e ao se acumular, definimos como tumor que, podem migrar causando a metástase (Brasil, 2022).

Liu *et al.* (2013) utilizaram a peonidina-3-*O*-glicosídeo e a cianidina-3-*O*-glicosídeo para estudos no câncer de mama, as quais apresentaram resultados satisfatórios. Assim, com estudo nas respostas das células, foi observado que as antocianinas diminuíram significativamente os níveis de fosforilação. Para a comprovação da atividade antitumoral das antocianinas peonidina-3-*O*-glicosídeo e cianidina-3-*O*-glicosídeo, os camundongos foram pesados para observar qual a diferença de peso relativa ao tamanho dos tumores. Os autores observaram que a taxa de crescimento do tumor foi extremamente diferente em grupos tratados e o controle, visto que, o volume do tumor e peso dos ratos foram suprimidos em tratados em comparação aos não tratados.

4. Considerações Finais

Após a apresentação das doenças, podemos citar alguns mecanismos que foram utilizados pela antocianina na prevenção ou tratamento, como na aterosclerose onde a antocianina utilizou o mecanismo de proteção, evitando assim a adesão dos monócitos às células endoteliais e também a interação entre os monócitos e a monocamada endotelial. Na doença isquêmica, a antocianina se liga ao citocromo C o reduzindo rapidamente e impedindo de iniciar processos que levam à doença. Na disfunção endotelial, as antocianinas se ligam às proteínas sinalizadoras diminuindo assim a adesão dos monócitos e a sua migração transendotelial e em demais doenças isquêmicas a antocianina agiu sob efeito de remodelação celular no caso, da matriz extracelular (MEC) cardíaca e seus mecanismos subsequentes. Na cardiomiopatia diabética, a antocianina agiu como meio de proteção de potencial preventivo e no tratamento da função cardíaca, visto seus efeitos anti-inflamatórios a

antifibróticos em fibroblastos cardíacos. Na doença de Alzheimer, o estudo sugere a observação de pontos comuns nas análises dos compostos orgânicos voláteis de pacientes com essa doença, as antocianinas agem diminuindo o efeito pró-inflamatório do nonanol, inibindo a fermentação que gera o p-cresol, realizando a oxidação positiva para o intestino fornecendo as cetonas. Na doença neurotóxica, a contribuição da antocianina se deve ao seu mecanismo potencial em diminuir neurotoxicidade pela redução de apoptose neural. Na doença de Huntington, os resultados mostram que as antocianinas reagiram de forma protetora, reduzindo o número de lesões oxidativas do DNA. Na diabetes mellitus, a antocianina ofereceu uma proteção contra a lipólise evitando a quebra dos triglicerídeos, evitando o desenvolvimento da hiperlipidemia que piora a resistência à insulina dos tecidos periféricos durante os quadros de hiperglicemia. Na hiperóxia, a antocianina apresentou resultados relevantes, visto que o mecanismo de tratamento através da ativação de vias e efeito adaptativo que induz também efeito protetor em HUVECs expostas à doença. Por fim, no câncer de mama a antocianina agiu sob efeito de antiproliferação seletiva de células doentes, por meio da célula HER2- positiva evitando sua apoptose.

De forma geral, as antocianinas apresentadas tiveram de fato efeitos benéficos nos estudos analisados ao serem consumidas devido à elevada capacidade antioxidante, pois agem de forma protetora, redutora, modeladora celular, ativa vias, podendo agir como forma de prevenir e tratar doenças como, aterosclerose, Alzheimer, diabetes mellitus, cardiomiopatia diabética, doença neurotóxica, doença de Huntington, hiperóxia, câncer de mama, isquemia cardíaca, disfunção endotelial.

Esses resultados demonstram que este composto bioativo pode ser utilizado na prevenção e tratamento de doenças crônicas. No entanto, mais estudos devem ser realizados para elucidação de possíveis mecanismos de ação das antocianinas na prevenção ou tratamento das doenças, além de avaliar quais serão as doses efetivas para prevenção e tratamento, fazendo com que as antocianinas sejam utilizadas de fato em substituição de medicamentos sintéticos. Por fim, para pesquisas futuras sugere-se a aplicação dos metabólitos circulantes já que eles se encontram presentes no corpo humano por mais tempo após a absorção das antocianinas.

Referências

- Brasil. (2022). Falando sobre câncer de mama. Bvsalud.org, 21–21. <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mis-13931>.
- Brazier, Y. (2020). What to know about atherosclerosis. Medicalnewstoday.com website: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/247837#what-is-atherosclerosis>.
- Cardoso, L. M., Viana Leite, J. P., & Gouveia Peluzio, M. D. C. (2011). Efeitos biológicos das antocianinas no processo aterosclerótico. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 40(1), 116-138.
- Cavalcanti, R. N. (2013). Extração de antocianinas de resíduo de jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) utilizando líquido pressurizado e fluido supercrítico: caracterização química, avaliação econômica e modelagem matemática.
- Cazal, M. M. (2021). Corantes Naturais como Compostos Bioativos. *Corantes Naturais: Do Laboratório ao Mercado*, 1(1), 269-298
- Cheyrier, V. (2005). Polyphenols in foods are more complex than often thought. *The American journal of clinical nutrition*, 81(1), 223S-229S.
- Cimino, F., Speciale, A., Anwar, S., Canali, R., Ricciardi, E., Virgili, F., & Saija, A. (2013). Anthocyanins protect human endothelial cells from mild hyperoxia damage through modulation of Nrf2 pathway. *Genes & nutrition*, 8(4), 391-399.
- Conceição Sipp, M. A., de Souza, A. A., & dos Santos, R. S. (2008). Cardiovascular diseases and their risk factors--an analysis on the theme. *Online Brazilian Journal of Nursing*, 7.
- Costa, N. M. B. & Rosa, C. de O. B. Alimentos Funcionais - Componentes Bioativos e Efeitos Fisiológicos. (Editora Rubio, 2016).
- Einbond, L. S., Reynertson, K. A., Luo, X. D., Basile, M. J., & Kennelly, E. J. (2004). Anthocyanin antioxidants from edible fruits. *Food chemistry*, 84(1), 23-28.
- Endemann, D. H., & Schiffrin, E. L. (2004). Disfunção endotelial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15 (8), 1983-1992.
- Federico, A., Cardaioli, E., Da Pozzo, P., Formichi, P., Gallus, G. N., & Radi, E. (2012). Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *Journal of the neurological sciences*, 322(1-2), 254-262.
- Ferreira, L. T., Saviolli, I. H., Valenti, V. E., & de Abreu, L. C. (2011). Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*, 36(3).

- Gameiro, R. L. (2016). Modelos de avaliação de neurotoxicidade. Rcaap.pt. <https://doi.org/http://hdl.handle.net/10400.26/12321>
- Gomes, J. V. P., Rigolon, T. C. B., da Silveira Souza, M. S., Alvarez-Leite, J. I., Della Lucia, C. M., Martino, H. S. D., & Rosa, C. D. O. B. (2019). Antiobesity effects of anthocyanins on mitochondrial biogenesis, inflammation, and oxidative stress: A systematic review. *Nutrition*, 66, 192-202.
- Guo, H., Guo, J., Jiang, X., Li, Z., & Ling, W. (2012). Cianidina-3-O- β -glicosídeo, uma antocianina típica, exibe efeitos antilipolíticos em adipócitos 3T3-L1 durante a hiperglicemia: Envolvimento da transcrição mediada por FoxO1 de lipase de triglicérido adiposo. *Food and chemical toxicology*, 50 (9), 3040-3047.
- Hao, J., Du, H., Li, W., Liu, F., Lu, J., Yang, X., & Cui, W. (2016). Anthocyanins protected hearts against ischemic injury by reducing MMP-2 activity via Akt/P38 pathways. *American Journal of Translational Research*, 8(2), 1100.
- Krga, I., Monfoulet, L. E., Konic-Ristic, A., Mercier, S., Glibetic, M., Morand, C., & Milenkovic, D. (2016). Anthocyanins and their gut metabolites reduce the adhesion of monocyte to TNF α -activated endothelial cells at physiologically relevant concentrations. *Archives of biochemistry and biophysics*, 599, 51-59.
- Krga, I., Tamaian, R., Mercier, S., Boby, C., Monfoulet, LE, Glibetic, M., ... & Milenkovic, D. (2018). As antocianinas e seus metabólitos intestinais atenuam a adesão de monócitos e a migração transendotelial por meio de mecanismos nutrígenômicos que regulam a permeabilidade das células endoteliais. *Free Radical Biology and Medicine*, 124, 364-379.
- Landeiro, F. M., & de Castro Quarantini, L. (2011). Obesidade: controle neural e hormonal do comportamento alimentar. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 10(3), 236-245.
- Liu, W., Xu, J., Wu, S., Liu, Y., Yu, X., Chen, J., ... & Li, X. (2013). Selective anti-proliferation of HER2-positive breast cancer cells by anthocyanins identified by high-throughput screening. *PLoS one*, 8(12), e81586.
- Lopes, T., Xavier, M., Quadri, M. G., & Quadri, M. (2007). Antocianinas: uma breve revisão das características estruturais e da estabilidade. *Current Agricultural Science and Technology*, 13(3).
- Loreiro, I. (2009). Doenças Neurodegenerativas. Psicologia.pt.
- Meza, S. L. R., Massaretto, I., Sinnecker, P., Schmiele, M., Chang, Y. K., Noldin, J. A., & Lanfer Marquez, U. M. (2020). Impact of thermoplastic extrusion process on chemical, nutritional, technological and sensory properties of gluten-free breakfast cereals from pigmented rice. *International Journal of Food Science & Technology*, 56(7), 3218–3226. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14893>
- Møllersen, L., Moldestad, O., Rowe, A. D., Bjølgerud, A., Holm, I., Tveterås, L., & Retterstøl, L. (2016). Effects of anthocyanins on CAG repeat instability and behaviour in Huntington's disease R6/1 mice. *PLoS currents*, 8.
- Naczk, M., & Shahidi, F. (2004). Extraction and analysis of phenolics in food. *Journal of chromatography A*, 1054(1-2), 95-111.
- Pinho, L. F. D. (2008). Demência: A marcha diagnóstica no âmbito dos Cuidados de Saúde Primários (Doctoral dissertation, Universidade da Beira interior).
- Ribeiro, S. M. R., Queiroz, M. E. L. R., Peluzio, M. C. G., Costa, N. M. B., Matta, S. L. P. & Queiroz, J. H. (2008). Antioxidantes na dieta, Em: N.M.B. Costa, M.C.G. Peluzio. *Nutrição Básica e Metabolismo*, Universidade Federal de Viçosa, 235-260.
- Rigolon, T. C. B., Oliveira, I. R. N. de & Stringheta, P. C. (2021). Antocianinas. Corantes Naturais: da Diversidade da Natureza as Aplicações e Benefícios.
- Scandalios, J. G. (2005). Oxidative stress: molecular perception and transduction of signals triggering antioxidant gene defenses. *Brazilian journal of medical and biological research*, 38(7), 995-1014.
- Schachter, A. S., & Davis, K. L. (2000). Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2(2), 91.
- Shah, S. A., Amin F. U., Khan, M., Abid, M. N., Rehman, S. U., Kim, T. H., & Kim, M. O. (2016). Anthocyanins abrogate glutamate-induced AMPK activation, oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegeneration in postnatal rat brain. *Journal of Neuroinflammation*, 13(1), 1-16.
- Shimokawa, H., & Yasuda, S. (2008). Myocardial ischemia: current concepts and future perspectives. *Journal of cardiology*, 52(2), 67-78.
- Silva, W. J. M. D., & Ferrari, C. K. B. (2011). Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 14, 441-451.
- Simão, M., Nogueira, M. S., Hayashida, M., & Cesarino, E. J. (2002). Doenças cardiovasculares: perfil de trabalhadores do sexo masculino de uma destilaria do interior paulista. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, 4(2).
- Skemiene, K., Rakauskaitė, G., Trumbeckaitė, S., Liobikas, J., Brown, G. C., & Borutaite, V. (2013). Anthocyanins block ischemia-induced apoptosis in the perfused heart and support mitochondrial respiration potentially by reducing cytosolic cytochrome c. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 45(1), 23-29.
- Soobrattee, M. A., Neergheen, V. S., Luximon-Ramma, A., Aruoma, O. I., & Bahorun, T. (2005). Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents: mechanism and actions. *Mutation Research/Fundamental and Molecular mechanisms of mutagenesis*, 579(1-2), 200-213.
- Stam, G. (2020). Azul da natureza. Fapesp.br website: <https://revistapesquisa.fapesp.br/azul-da-natureza/>
- Tian, H., Wen, H., Yang, X., Li, S., & Li, J. (2021). Explorando os efeitos das antocianinas em metabólitos orgânicos voláteis de camundongos modelo da doença de Alzheimer com base em HS-GC-IMS e HS-SPME-GC-MS. *Microchemical Journal*, 162, 105848.
- Vidal, A. M., Dias, D. O., Martins, E. S. M., Oliveira, R. S., Nascimento, R. M. S., & da Silva Correia, M. D. G. (2012). A ingestão de alimentos funcionais e sua contribuição para a diminuição da incidência de doenças. *Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-SERGIPE*, 1(1), 43-52.
- Yue, E., Yu, Y., Wang, X., Liu, B., Bai, Y., & Yang, B. (2021). Anthocyanin protects cardiac function and cardiac fibroblasts from high-glucose induced inflammation and myocardial fibrosis by inhibiting IL-17. *Frontiers in Pharmacology*, 2289.