

UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS
UNIDADE ACADÊMICA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ESPECIALIZAÇÃO EM
NUTRIÇÃO CLÍNICA

CAROLINE COSTACURTA

O EFEITO DAS ANTOCIANINAS NA SAÚDE HUMANA
THE EFFECT OF ANTHOCYANINS IN HUMAN HEALTH

PROFESSOR ORIENTADOR:
PROF. DRA. RENATA CRISTINA DE SOUZA RAMOS

PORTO ALEGRE
2013

Resumo:

As antocianinas são pigmentos naturais solúveis em água e são os flavonoides mais abundantes nos alimentos, conferem ao alimento a coloração de vermelha a azul e tem demonstrado grande potencial antioxidante. O estresse oxidativo é causado por um excesso celular de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio. Há evidências epidemiológicas de que a ingestão de polifenóis é inversamente relacionada à incidência de câncer, enquanto que uma série de estudos sugere que o consumo elevado de flavonoides podem ser protetores contra doença coronariana. Este trabalho tem por objetivo investigar através de revisão na literatura os efeitos das antocianinas no estresse oxidativo, bem como seus mecanismos de proteção, buscando atualizar as informações sobre o seu efeito na saúde humana. A revisão de literatura foi realizada utilizando-se os termos em inglês para “antocianinas”, “flavonoides” e “estresse oxidativo”. A consulta ocorreu por meio da base de dados PubMed, abrangendo os anos de 2012 e 2013. Os estudos encontrados relacionam o efeito antioxidante das antocianinas em diversas doenças, tais como, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas, diferentes tipos de tumores, doença de Alzheimer, efeitos do diabetes mellitus. Tendo em vista os artigos estudados para a presente revisão fica claro que as antocianinas são um grupo de polifenóis com um potente efeito antioxidante.

Abstract:

Anthocyanins are natural pigments soluble in water and are the most abundant flavonoids in foods, give the food coloring from red to blue and has shown great antioxidant potential. Oxidative stress is caused by an excess of cellular reactive oxygen species and nitrogen. There is epidemiological evidence that the intake of polyphenols is inversely related to the incidence of cancer, while a number of studies suggest that high intake of flavonoids may be protective against coronary heart disease. This work aims to investigate through literature review the effects of anthocyanins in oxidative stress, as well as their protective mechanisms, seeking to update the information on their effect on human health. The literature review was performed using the terms in English for "anthocyanins", "flavonoids" and "oxidative stress". The consultation took place through the PubMed database, covering the years 2012 and 2013. Studies have found relate to the antioxidant effect of anthocyanins in various diseases such as cardiovascular diseases, hepatic diseases, different types of tumors, Alzheimer's disease, diabetes mellitus effects. In view of the articles studied for this review is clear that anthocyanins are a group of polyphenols with potent antioxidant effect.

Palavras-chave: estresse oxidativo, flavonoides, espécies reativas de oxigênio.

Keywords: oxidative stress, flavonoids, reactive oxygen species

1. INTRODUÇÃO

Os flavonoides são pigmentos naturais amplamente distribuídos no reino vegetal (DREOSTI, 2000) e que protegem o organismo do dano produzido por agentes oxidantes como os raios ultravioletas, poluição ambiental, substâncias químicas presentes nos alimentos, estresse, entre outros. Os flavonoides estão presentes em plantas, frutas e vegetais. Suas propriedades biológicas estão relacionadas com a atividade antioxidante exercida sobre determinado meio. A atividade dos antioxidantes, por sua vez, depende de sua estrutura química, podendo ser determinada pela ação da molécula como agente redutor (velocidade de inativação do radical livre, reatividade com outros antioxidantes em potencial de quelação de metais) (MAMEDE; PASTORE, 2004).

A maioria dos flavonoides exibe atividade antioxidante em meios aquosos e lipídicos, e sua capacidade de eliminação de radicais livres pode ser explicada pelo seu arranjo molecular (DREOSTI, 2000).

As antocianinas são pigmentos naturais solúveis em água e são os flavonoides mais abundantes nos alimentos, conferem ao alimento a coloração de vermelha a azul e tem demonstrado grande potencial antioxidante. Essas substâncias são amplamente distribuídas na dieta humana, e estão presentes em feijão, frutas, legumes e vinhos tintos (KIM, 2012), entre outros alimentos.

As antocianinas são glicosídeos que apresentam em sua estrutura química um resíduo de açúcar na posição 3, facilmente hidrolizado por aquecimento com HCl_2N . Como produtos desta hidrólise obtém-se o componente glicídico e a aglicona, denominadas antocianidina (BOBBIO, P; BOBBIO, F, 1995). As antocianidinas têm como estrutura básica o cátion 2-fenilbenzopirilium, também denominado flavilium. As antocianinas encontradas em alimentos são todas derivadas das agliconas pertencentes a três pigmentos básicos: pelargonidina (espectro vermelho), presente em uvas vermelhas; cianidina (espectro vermelho), presente em cerejas; e delphinidina (espectro violeta), presente em uvas. Há também os pigmentos malvidina, presentes em framboesas; peonidina, presentes em morangos; e petunidina, presentes em chás e cascas de frutas com pigmentos escuros. A presença desses componentes nas frutas e verduras pode variar consideravelmente e é influenciado pelos fatores ambientais e pós-colheita, tais como, condições climáticas, solo, maturação, armazenamento (SERRA, 2011).

O estresse oxidativo é causado por um excesso celular de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, incluindo superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila ($\text{OH}^{\cdot}$) e peroxinitrito ($\text{ONOO}^{\cdot}$) gerado por uma grande variedade de mecanismos, incluindo a respiração mitocondrial, a isquemia/reperfusão, inflamação, e no metabolismo de compostos estranhos (STOIA; OANCEA, 2012). Espécies como superóxido e peróxido de hidrogênio estão envolvidos na regulação da proteína quinase, enquanto que o óxido nítrico e peroxinitrito inativam as fosfatases

e ativam as quinases, que são os principais agentes na tradução dos sinais celulares nas mudanças metabólicas, na transcrição gênica, na síntese de proteínas e no fluxo bioquímico. O superóxido, peróxido de hidrogênio, o óxido nítrico e o peroxinitrito desempenham papéis importantes na regulação do ciclo celular, e a oxidação dos ácidos graxos e outros lipídeos também demonstraram ter importantes funções de sinalização (STOIA; OANCEA, 2012).

Espécies reativas de oxigênio têm sido envolvidas em muitos processos ligados a carcinogênese, tais como a transformação de células, a proliferação, a resistência à apoptose, a metástase, a angiogênese, e alterações genéticas (KHAN, 2008). Danos celulares podem ocorrer se grandes quantidades de espécies reativas são liberadas, uma vez que o estresse oxidativo está envolvido numa grande variedade de mecanismos moleculares, incluindo o metabolismo xenobiótico, inflamação, produção anormal de proteína, lipoperoxidação relacionada à idade, citotoxicidade e genotoxicidade. Contra esses danos oxidativos, o corpo humano desenvolveu sistemas de defesa (principalmente enzimas) apoiados por uma dieta rica em compostos antioxidantes.

Estes compostos antioxidantes podem penetrar no sistema nervoso e têm sido relatados por serem capazes de reduzir o estresse oxidativo associada à idade e ao declínio cognitivo relacionado com o envelhecimento (DOWNHAM; COLLINS, 2000).

Há evidências epidemiológicas de que a ingestão de polifenóis é inversamente relacionada à incidência de câncer, enquanto que uma série de estudos sugerem que o consumo elevado de flavonoides podem ser protetores contra doença coronariana (DUTHIE, G; DUTHIE, S; KYLE, 2000). O consumo de antocianinas de várias fontes alimentares apresentou benefícios à saúde, por apresentarem efeitos neuroprotetores, antioxidantes, anti-inflamatórios e anticancerígenos.

Além disso, as antocianinas têm demonstrado influência na redução de doenças cardiovasculares (MONAGAS, 2003) e mudanças patológicas relacionadas com a obesidade em roedores (WANG, 1999; LILA, 2004). Possíveis efeitos protetores contra a doença cardíaca podem ser devido à capacidade de alguns polifenóis em impedir a oxidação de LDL, embora a atividade anti-agregação plaquetária e propriedades vasodilatadoras também são relatados (DUTHIE, G; DUTHIE, S; KYLE, 2000).

As diretrizes nutricionais atuais de combate a doenças crônicas, incluindo o câncer e doenças coronarianas, recomendam o aumento da ingestão de fontes ricas em antioxidantes, sendo que, muitos estudos têm demonstrado que existe uma relação estreita entre a ingestão de vegetais e a prevenção de câncer (CHANG, C; CHANG, H; LIU, 2006).

Ensaios *in vitro* e *in vivo* indicaram potente atividade anticarcinogênica observada por certos polifenóis, são mediados através uma variedade de mecanismos, incluindo atividade

antioxidante, modulação enzimática, expressão gênica, apoptose, regulação positiva da comunicação junções e ativação P-glicoproteína (DUTHIE, G; DUTHIE, S; KYLE, 2000).

Diversos estudos mostraram que as antocianinas presentes nas cerejas, em especialmente a cianidina, têm potencial para inibir o crescimento tumoral, a progressão de doenças cardiovasculares e retardar o processo de envelhecimento (SERRA, 2011).

Em decorrência dos seus benefícios para a saúde humana, este trabalho tem por objetivo investigar através de revisão na literatura os efeitos das antocianinas no estresse oxidativo, bem como seus mecanismos de proteção, buscando atualizar as informações sobre o seu efeito na saúde humana.

2. MÉTODOS

A revisão de literatura foi realizada utilizando-se os termos em inglês para “antocianinas”, “flavonoides” e “estresse oxidativo”. A consulta ocorreu por meio da base de dados *PubMed*, abrangendo os anos de 2012 e 2013, incluindo também artigos de relevância ao tema, publicados anteriormente, citados nos artigos previamente selecionados. Foram excluídos os estudos com data de publicação inferior a 2012 e que não se referiam a temas clínicos relacionados à saúde humana. Os estudos com desenhos metodológicos de revisão foram utilizados, predominantemente, para a elaboração de conceitos e descrição de mecanismos de ação.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As pesquisas na base de dado *PubMed* foi realizada no mês de outubro de 2013, e resultou em cinquenta e três artigos. Por decorrência dos critérios de exclusão foram desconsiderados dez artigos, totalizando quarenta e três artigos para a presente revisão de literatura.

Os estudos encontrados nas bases de dados relacionam o efeito antioxidante das antocianinas em diversas doenças, tais como, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas, diferentes tipos de tumores, doença de Alzheimer, efeitos do diabetes mellitus. A maioria dos estudos sugere um efeito potente dessas substâncias em diversos mecanismos de ações, porém grande parte dos estudos sugere esse efeito em cobaias e/em cultura de células.

Os alimentos mais comumente estudados são o açaí, a soja preta, o feijão e o mirtilo, porém poucos têm doses de ingestão diária definida para alcançar os benefícios à saúde humana. Del Bo' *et al* (2013), em seu estudo, definiu uma dose única de mirtilo por dia (300g) para melhorar a resistência das células contra danos ao DNA induzidos por H₂O₂. No entanto, não foram

observadas diferenças significativas quanto a danos endógenos ao DNA, a função arterial periférica e níveis de óxido nítrico.

Nesse estudo, foram selecionados dez indivíduos saudáveis do sexo masculino, estudantes da Universidade de Milão, com idade média de 20,8 anos de idade, com média de índice de massa corporal (IMC) de 22,5 kg/m², de acordo com os seguintes critérios de inclusão: não-fumantes, sem história de doenças cardiovasculares, diabetes, doenças hepáticas, doença renal, ou doenças gastrointestinais e sem nenhum consumo de qualquer suplemento dietético, fármaco ou medicação durante pelo menos um mês antes do início do estudo.

Esses indivíduos foram submetidos a um estudo cruzado randomizado, no qual receberam uma porção de mirtilo moído por liquidificador ou uma parte de uma geleia de controle. Antes e após o consumo (em 1, 2, e 24 horas), amostras de sangue foram coletadas e utilizadas para avaliar a absorção de antocianina (através de espectrometria de massa), dano no DNA endógeno e induzida por H₂O₂ em células mononucleares do sangue (através do ensaio do cometa), e concentrações de óxido nítrico no plasma (por meio de um ensaio fluorimétrico).

O estudo apresentou possíveis limitações como o tamanho da amostra pequeno, tendo em vista que, o poder estatístico aumenta com o número de indivíduos. No entanto o autor defende que o tamanho do efeito não é dependente do tamanho da amostra.

Sankhari *et al* (2012) em seu estudo com extrato de repolho roxo rico em antocianina concluiu que esse extrato preveniu significativamente a elevação de lipídios no soro e nos tecidos, os níveis circulantes de marcadores de lesões cardíacas e hepáticas, e resultou na eliminação de lipídios através das fezes no tratamento de ratos alimentados com a dieta aterogénica. Sendo o primeiro estudo científico sobre o potencial hipolipidêmico/hipocolesterolêmico do extrato de repolho roxo em ratos alimentados com a dieta aterogénica.

Quina, Zhangb e Qinc (2013) em um estudo experimental com ratos verificou a capacidade da cianidina 3-O-glicosídeo em melhorar as deficiências cognitivas mediadas por beta-amilóide em ratos. Sendo que a cianidina 3-O-glicosídeo se mostrou protetora contra deficiência de aprendizagem e de memória induzida por beta-amilóide. Além disso, verificou-se que Gy3G atenuou a hiperfosforilação induzida pela beta-amilóide e a hiperativação GSK-3 β observada na doença de Alzheimer. Estes resultados demonstraram que cianidina 3-O-glicosídeo pode resgatar as deficiências cognitivas que são induzidas pela beta-amilóide por meio da modulação de GSK-3 β , sugerindo um papel terapêutico potencial de cianidina-3-O- glicosídeo na doença de Alzheimer.

Poulose *et al* (2012) avaliou frações de açaí e demonstrou que frações polpa de açaí possuem efeitos protetores sobre as células do cérebro, o que pode ter implicações para a melhoria das funções cognitivas e motoras.

Panchal e Brown (2013) examinaram os efeitos de uma mistura de elagitaninos de casca de carvalho (*Quercus petraea* L.) em mudanças cardiovascular, metabólicas e hepáticas em ratos alimentados com dieta rica em carboidratos e gordura e em ratos espontaneamente hipertensos. O extrato de casca de carvalho contendo elagitaninos melhorou parâmetros cardiovasculares, metabólicos e hepáticos nesses modelos de ratos com doenças humanas. Esse estudo sugeriu que parte dos benefícios atribuídos ao vinho tinto pode ser produzida por esses elagitaninos.

Xie, Zhao e Shen (2012) examinaram os efeitos de delfinidina-3-glicosídeo sobre a produção de espécies reativas de oxigênio, as atividades e conteúdos de enzimas mitocondriais respiratórias de cadeia complexa, componentes complexos da oxidase, viabilidade celular e reguladores de apoptose induzida por lipoproteína de baixa densidade oxidada em células endoteliais da aorta de suíno. Os resultados do estudo demonstraram que inicialmente a delfinidina-3-glicosídeo inibiu a indução da lipoproteína de baixa densidade oxidada no comprometimento do estado redox e impediu a deterioração das várias subunidades de enzimas-chave da cadeia respiratória mitocondrial para a geração de espécies reativas de oxigênio em células endoteliais. Concluindo então que o efeito benéfico da delfinidina-3-glicosídeo pode ajudar a prevenir a lesão endotelial vascular induzida por lipoproteína de baixa densidade oxidada.

Kim *et al* (2012) investigou os efeitos neuroprotetores de três antocianinas principais isoladas a partir do revestimento de semente de soja preta (*Glycine max* L.) contra morte celular. E constatou os benefícios potentes para a saúde das antocianinas na neuroproteção, desencadeando a mobilização de ácido siálico livre celular e utilizando-o como um antioxidante biológico adicional em células neurais do cérebro.

Tanaka *et al* (2013) examinou em modelo *in vitro* e *in vivo* os efeitos do extrato de farelo de arroz roxo e seus constituintes sobre a morte de células ganglionares da retina induzida pelo estresse do retículo endoplasmático. E concluiu que o extrato de farelo de arroz roxo suprimiu a morte das células ganglionares retinais induzida por tunicamicina, pelo menos em parte, pela inibição da ativação de caspase-3, sugerindo que o extrato de farelo de arroz roxo e os seus principais constituintes evitam doenças da retina causada pelo estresse do retículo endoplasmático.

Wang *et al* (2013) avaliou os efeitos protetores da antocianina cianidina-3-O- β -glicosídeo sobre a disfunção endotelial na hipercolesterolemia induzida pela deficiência de apolipoproteína em camundongos. Os resultados do estudo mostraram que a antocianina cianidina-3-O- β -glicosídeo previne ou reverte a disfunção endotelial induzida por hipercolesterolemia inibindo o colesterol e o acúmulo de 7-oxisterol na aorta e consequente redução na produção de superóxido, preservando assim a síntese e biodisponibilidade de óxido nítrico endoteliais

Zhu *et al* (2012) demonstrou em seu estudo experimental que a antocianina cianidina-3-O- β -glicosídeo tem um efeito de ativar a síntese de glutathione por meio de um novo mecanismo de

defesa antioxidante contra a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, que contribui para a prevenção de danos oxidativos hepáticos induzido pela hiperglicemia.

Bhuiyan *et al* (2012) investigou os efeitos neuroprotetores de antocianinas extraídas de soja preta contra a privação de oxigênio-glicose e morte celular induzida por glutamato em neurônios corticais primários de ratos. O tratamento com antocianinas de soja preta dependentemente da dose impediu o dano à membrana e aumentou a viabilidade dos neurônios primários que foram expostos a privação de oxigênio-glicose. A morte de células neuronais induzida pelo glutamato foi dependente da concentração de glutamato, mesmo em concentrações relativamente baixas, e o número de dias que as células permaneceram em cultura.

Curiosamente, a antocianina da soja preta não protegeu contra a morte celular neuronal induzida pelo glutamato. No entanto, inibiu a geração excessiva de espécies reativas de oxigênio e preservou o potencial de membrana mitocondrial em neurônios primários expostos a privação de oxigênio-glicose. De acordo com o efeito neuroprotetor das antocianinas da soja preta, purificados em cianidina-3-glicosídeo, o principal componente de antocianinas, também ofereceu neuroproteção dose-dependente contra a morte celular neuronal induzida pela privação de oxigênio-glicose. Além disso, a cianidina-3-glicosídeo da soja preta se destacou por impedir a excessiva geração de espécies reativas de oxigênio e preservar o potencial de membrana mitocondrial em neurônios primários que foram expostos a privação de oxigênio-glicose.

Coletivamente, estes resultados sugerem que a neuroproteção primária em neurônios corticais de ratos por antocianinas que foram extraídas a partir do revestimento de semente de soja preta pode ser mediado através da inibição do estresse oxidativo e da preservação do potencial de membrana mitocondrial, mas não por meio de atenuação da excitotoxicidade induzida por glutamato.

Hassellund *et al* (2013), em seu estudo, relatou que a alta ingestão de frutas e vegetais está associada à redução do risco cardiovascular e atribuiu esse fato a presença de antocianinas nesses alimentos. As antocianinas demonstraram propriedades antiinflamatórias e antioxidantes, e intervenções com antocianinas indicaram efeitos benéficos na pressão sanguínea e outros fatores de risco cardiovasculares. Nesse estudo foi avaliado o efeito de um suplemento de antocianina purificada na melhora dos fatores de risco cardiovasculares e metabólicos e nos marcadores de inflamação e estresse oxidativo em participantes pré-hipertensos e se os polifenóis plasmáticos aumentavam de uma a três horas após a ingestão.

Ao todo, 31 homens entre 35 e 51 anos com pressão arterial maior que 140/90 mm Hg, sem anti-hipertensivo ou medicamentos hipolipemiantes, foram randomizados em um estudo cruzado duplo-cego para placebo versus 640 mg antocianinas diárias. A duração do tratamento foi de quatro semanas com 4 semanas de intervalo. Após o tratamento antocianina versus o tratamento

com placebo ($P = 0,043$ e $P = 0,024$, respectivamente) a lipoproteína de alta densidade (HDL) e glicose serica foi significativamente maior. Não foram observados efeitos sobre a inflamação ou estresse oxidativo in vivo. Vários polifenóis aumentaram no plasma significativamente 1-3 h após uma a três horas de ingestão de antocianinas . O estudo reforça a evidência de que as antocianinas podem aumentar os níveis de HDL-colesterol, e isto é demonstrado pela primeira vez em homens pré-hipertensos e não dislipidemicos. No entanto, outros efeitos benéficos a curto prazo foram encontrados nos marcadores fisiopatológicos da doença cardiovascular.

4. CONCLUSÃO

Tendo em vista os artigos estudados para a presente revisão de literatura fica claro que as antocianinas são um grupo de polifenóis com um potente efeito antioxidante. Sendo que esse efeito antioxidante é relatado em diferentes doenças, tais como doenças cardiovasculares, doenças hepáticas, doença de Alzheimer, câncer, entre outras.

Os artigos sugerem que o consumo de alimentos ricos em antocianinas pode prevenir os fatores de risco associados a essas doenças ou até mesmo reverter esses quadros.

No entanto mais estudos experimentais e clínicos devem ser realizados a fim de estipular doses para obter os tais efeitos antioxidantes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BHUIYAN, M.I.; KIM, J.Y.; HA, T.J.; KIM, S.Y.; CHO, K.O. Anthocyanins extracted from black soybean seed coat protect primary cortical neurons against in vitro ischemia. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v. 35, n. 35, p. 999-1008, 2012.

BOBBIO; P.A., BOBBIO; F.O. *Introdução à química de alimentos*. 2ª ed. São Paulo: Varela; 1995.

CHANG, C.H.; CHANG, H.Y.; LIU, Y.C. Comparisons on the antioxidant properties of fresh, freeze-dried and hot-air-dried tomatoes. *Journal of Food Engineering*, v. 77, n. 3, p. 478-485, 2006.

DEL BO, C.; RISO, P.; CAMPOLO, J.; MØLLER, P.; LOFT, S.; KLIMIS-ZACAS, D.; BRAMBILLA, A.; RIZZOLO, A.; PORRINI, M. A single portion of blueberry (*Vaccinium corymbosum* L) improves protection against DNA damage but not vascular function in healthy male volunteers. *Nutrition Research*, v. 33, n. 3, p. 220-227, 2013.

DREOSTI, I.E. Antioxidant polyphenols in tea, cocoa, and wine. *Nutrition*, v.16, n. 7/8, p. 7-8, 2000.

DOWNHAM, A.; COLLINS, P. Colouring our foods in the last and next millennium. *International Journal of Food Science & Technology*, v. 35, n. 1, p. 5-22, 2000.

DUTHIE, G.G.; DUTHIE, S.J.; KYLE, J.A. Plant polyphenols in cancer and heart disease: implications as nutritional antioxidants. *Nutrition research reviews*, v. 13, n. 1, p. 79-106, 2000.

HASSELLUND, S.S.; FLAA, A.; KJELDSSEN, S.E.; SELJEFLØT, I.; KARLSEN, A.; ERLUND, I.; ROSTRUP, M. Effects of anthocyanins on cardiovascular risk factors and inflammation in pre-hypertensive men: a double-blind randomized placebo-controlled crossover study. *Journal of Human Hypertension*, v. 27, n. 2, p. 100-103, 2013.

JACKSON, R. Chemical Constituents of grapes. In: *WINE science: principles and applications*. London: Academic Press, 1994. p. 178-219.

KIM, S.M.; CHUNG, M.J.; HA, T.J.; CHOI, H.N.; JANG, S.J.; KIM, S.O.; CHUN, M.H.; DO, S.I.; CHOO, Y.K.; PARK, Y.I. Neuroprotective effects of black soybean anthocyanins via inactivation of ASK1-JNK/p38 pathways and mobilization of cellular sialic acids. *Life sciences*, v. 90, n. 6, p. 874-882, 2012.

LILA, M.A. Plant pigments and human health. In: Davis. *Plant pigments and their manipulation*, p. 248-274, 2004.

MAMEDE, M.E.O.; PASTORE, G.M. Compostos fenólicos do vinho: estrutura e ação antioxidante. *Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos*, Curitiba, v. 22, n. 22, p. 233-252, 2004.

MONAGAS, M.; NÚÑEZ, V.; BARTOLOMÉ, B.; GÓMEZ-CORDOVÉS, C. Anthocyanin-derived pigments in Graciano, Tempranillo, and Cabernet Sauvignon wines produced in Spain. *American Journal of Enology and Viticulture*, California, v. 54, n. 3, p. 163-169, 2003.

MYKKÄNEN, O.T.; KALESNYKAS, G.; ADRIAENS, M.; EVELO, C.T.; TORRONEN, R.; KAARNIRANTA, K. Bilberries potentially alleviate stress-related retinal gene expression induced by a high-fat diet in mice. *Molecular vision*, v. 18, p. 2338-2351, 2012.

PANCHAL, S.K.; BROWN, L. Cardioprotective and hepatoprotective effects of ellagitannins from European oak bark (*Quercus petraea* L.) extract in rats. *European Journal of Nutrition*, v. 52, n. 1, p. 397-408, 2013.

POULOSE, S.M.; FISHER, D.R.; LARSON, J.; BIELINSKI, D.F.; RIMANDO, A.M.; CAREY, A.N.; SCHAUSS, A.G.; SHUKITT-HALE, B. Anthocyanin-rich açai (*Euterpe oleracea* Mart.) fruit pulp fractions attenuate inflammatory stress signaling in mouse brain BV-2 microglial cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 60, n. 4, p. 1084-1093, 2012.

QIN, L.; ZHANG, J.; QIN, M. Protective effect of cyanidin 3-O-glucoside on beta-amyloid peptide-induced cognitive impairment in rats. *Neuroscience Letters*, v. 534, n. 8, p. 285-288, 2013.

SANKHARI, J.M.; THOUNAOJAM, M.C.; JADEJA, R.N.; DEVKAR, R.V.; RAMACHANDRAN, A.V. Anthocyanin-rich red cabbage (*Brassica oleracea* L.) extract attenuates cardiac and hepatic oxidative stress in rats fed an atherogenic diet. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, v. 92, n. 8, p. 1688-1693, 2012.

SERRA, A.T.; DUARTE, R.O.; BRONZE, M.R.; DUARTE, C.M.M. Identification of bioactive response in traditional cherries from Portugal. *Food Chemistry*, v. 125, p. 318-325, 2011.

STOIA, M.; OANCEA, S. Workplace health promotion program on using dietary antioxidants (anthocyanins) in chemical exposed workers. *Procedia Engineering*, Prague, v 42, p. 1989-1996, 2012.

TANAKA, J.; NAKANISHI, T.; SHIMODA, H.; NAKAMURA, S.; TSURUMA, K.; SHIMAZAWA, M.; MATSUDA, H.; YOSHIKA, W.A.M.; HARA, H. Purple rice extract and its constituents suppress endoplasmic reticulum stress-induced retinal damage in vitro and in vivo. *Life Sciences*, v. 92, n. 1, p. 17-25, 2013.

WANG, H.; NAIR, M.G.; STRASBURG, G.M.; CHANG, Y.C.; BOOREN, A.M.; GRAY, J.I.; DEWITT, D.L. Antioxidant and antiinflammatory activities of anthocyanins and their aglycon, cyanidin, from tart cherries. *Journal of Natural Products, Washington*, v. 62, n. 2, p. 294-296, 1999.

WANG, Y.; ZHANG, Y.; WANG, X.; LIU, Y.; XIA, M. Supplementation with cyanidin-3-O- β -glucoside protects against hypercholesterolemia-mediated endothelial dysfunction and attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *The Journal of Nutrition*, v. 142, n. 6, p. 1033-1037, 2012.

Xie, X.; Zhao, R.; Shen, G.X. Influence of delphinidin-3-glucoside on oxidized low-density lipoprotein-induced oxidative stress and apoptosis in cultured endothelial cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 60, n. 7, p. 1850-1856, 2012.

ZHU, W.; JIA, Q.; WANG, Y.; ZHANG, Y.; XIA, M. The anthocyanin cyanidin-3-O- β -glucoside, a flavonoid, increases hepatic glutathione synthesis and protects hepatocytes against reactive oxygen species during hyperglycemia: Involvement of a cAMP-PKA-dependent signaling pathway. *Free Radical Biology & Medicine*, v. 52, p. 314-327, 2012.